

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE FARMACIA DE ESPAÑA

**NUTRICIÓN PERSONALIZADA
DE PRECISIÓN:
CIENCIAS ÓMICAS E
INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL 22 DE ENERO DE 2026
POR EL

EXCMO. SR. DON JOSÉ ALFREDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
ACADÉMICO DE NÚMERO



Madrid, 2026

Edita: Real Academia Nacional de Farmacia
ISBN: 978-84-128441-7-7
Depósito Legal: M-27567-2025

ÍNDICE

PREFACIO	5
ALIMENTOS, ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN	7
Dietas saludables y sostenibles: Guías alimentarias basadas en alimentos	12
HISTORIA DE LA ALIMENTACIÓN DE LA ANTIGÜEDAD HASTA EL SIGLO XXI	17
HISTORIA DE LA NUTRICIÓN COMO CIENCIA	20
Alimentación y Dietética individualizadamente personalizada	30
Biomarcadores metabólicos relacionados con la nutrición personalizada	36
Individualización de la nutrición en función del genotipo	38
Determinación de nutritipos y nutríndices	39
Monitorización continua de variables fisiológicas, dietéticas y de estilo de vida: la era de los biosensores	42
NUTRICIÓN PERSONALIZADA DE PRECISIÓN	45
Aplicación de la genómica nutricional en la enfermedad	48
Nutrición de Precisión poblacional y planetaria en Salud Pública	49
Ejemplos de estudios de Nutrición de Precisión	50
Conclusiones sobre Nutrición de Precisión	53
CIENCIAS ÓMICAS APLICADAS A LA NUTRICIÓN	54
Historia y evolución de las ciencias ómicas en nutrición	54
CIENCIAS NUTRIÓMICAS Y NUTRICIÓN DE PRECISIÓN	58
Enfoques nutrigenéticos	64
Enfoques nutrigenómicos	70
Enfoques nutriepigenéticos	73
Enfoques metabolómicos	77
Enfoques metagenómicos	80
Más ejemplos de estudios de Nutriómica y multiómicos	82
HISTORIA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y MACHINE LEARNING: CONEXIONES CON LA SALUD Y LA NUTRICIÓN	89
Desarrollo de algoritmos de decisión y aprendizaje automatizado	91
Aprendizaje automático en áreas de la salud	93
Nutrición integrativa de precisión: Big Data y Machine Learning	99
Algunos ejemplos más de aplicaciones ML	102

VISIÓN Y PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN PERSONALIZADA	
DE PRECISIÓN	107
Big data y aprendizaje automático	116
Retos para el desarrollo de la nutrición de precisión personalizada	119
Desenlaces nutricionales contemporáneos y futuros emprendimientos	122
Conclusiones	125
Financiación	127
Contribuciones del autor	127
BRIEF CURRICULUM VITAE DE PROF. J. ALFREDO MARTÍNEZ	128
BIBLIOGRAFÍA	130

PREFACIO

La **Nutrición** es una ciencia holística, que fue concebida originariamente para analizar e integrar biológicamente los procesos endógenos relacionados con el metabolismo de los alimentos ingeridos, mediante la transformación en energía y la utilización de sus componentes nutricionales y, así, cubrir las necesidades celulares y la homeostasis metabólica del organismo. Estas reacciones físico-químicas y procesos fisiológicos participan equilibradamente en el desarrollo humano para garantizar la salud corporal y la esperanza de vida a largo plazo. Esta visión de la Nutrición abarca el bienestar personal, poblacional y planetario, basado en la alimentación de precisión individualizada y sostenible para una salud global.

Contemporáneamente, los desafíos nutricionales y los intereses científicos en nutrición se centran en integrar las dimensiones físicas, intelectuales, conductivo-cognitivas, emocionales, ambientales y ocupacionales de la salud y el bienestar. Además, de acuerdo con los emergentes escenarios de salud, la ingesta alimentaria debe evaluarse en relación con determinantes sociales, de satisfacción, saciedad, seguridad y sostenibilidad de modo personalizado, participativo, preventivo y prescriptivo.

La **nutrición personalizada** originalmente se enfoca a medida de cada individuo, de modo singular, único y específico para cubrir sus requerimientos metabólicos, por tanto, trata de ajustar la ingesta de alimentos a las necesidades fisiológicas, mientras que la **nutrición de precisión**, en su presente concepto, busca integrar información fenotípica, genotípica y relacionada con la historia clínica y el estilo de vida/exposoma de forma acentuada y multifactorial, siendo complementada frecuentemente por un vasto análisis de medidas de composición corporal y marcadores metabólicos, pero no esencialmente por **metodologías globales u ómicas**. En este contexto, dos enfoques supuestamente disyuntivos, uno derivado de aspectos de epidemiología y salud pública y otro del paradigma de nutrición de precisión personalizada deben ser armonizados y desarrollados, ya que deben complementarse entre sí. Como tales modelos, se requieren estrategias adaptadas, participativas, preventivas y predictivas tanto para mantener un estado saludable, para prevenir y tratar las enfermedades, con el apoyo de la **inteligencia artificial** (IA) y de instrumentos de **aprendizaje automatizado** o *machine learning* (ML), para realizar tareas de visión, predicción y clasificación multifactoriales, con fines de diagnóstico y pronóstico extenso, tanto personalizado como poblacional.

De hecho, la **nutrición de precisión** debería considerar e integrar gran número de elementos involucrados en la calidad de vida global y el bienestar metabólico, basándose no solo en el genotipo el microbioma y el fenotipo, sino también en la ingesta dietética y en los estilos de vida saludables asociados al exposoma, con el fin de desarrollarse y aplicarse en contextos tanto personalizados y comunitarios como globales y planetarios para la salud individual, pública y general en un escenario de “**One Health**”, integrando multifactorialmente componentes genéticos/étnicos, fenotipos no genéticos e interacciones ambientales, junto con la aplicación de las ciencias ómicas: genómica, epigenética, metabolómica y metagenómica, entre otras y el apoyo de IA y ML.

ALIMENTOS, ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN

La humanidad se ha sustentado vitalmente desde tiempos remotos basándose en prácticas empíricas y experiencias vitales, en busca de que los componentes de su dieta fueran seguros, nutritivos y satisfactorios para cubrir sus requerimientos biológicos. Sin embargo, el estudio de los alimentos y su papel en la nutrición en la salud desde una óptica científica es un esfuerzo relativamente reciente que se remonta a no más allá de 250 años.

Una primera aproximación al concepto de **alimento** puede obtenerse de una definición del repositorio correspondiente al Código Alimentario Español de 1967 -cuerpo orgánico de normas básicas y sistematizadas relativas a alimentos condimentos, estimulantes y bebidas, según la cual tienen la consideración de alimentos todas aquellas sustancias o productos de cualquier naturaleza, que por sus características, aplicaciones, componentes, preparación y estado de conservación son susceptibles de ser habitual o idóneamente utilizados para algunos de los siguientes fines a) la normal nutrición humana o como frutivos y b) como productos dietéticos en casos especiales de alimentación humana. En otros escenarios, se considera alimento a todo producto sólido o líquido que aporta material combustible, plástico o elementos reguladores para el desarrollo de los procesos funcionales y orgánicos de los seres vivos. Por extensión, se asocian al concepto alimentario también aquellas sustancias que se adicionan a los alimentos como conservadores, estabilizantes, aromatizantes, etcétera.

En este contexto, la **Alimentación** se ha definido como “el proceso consciente mediante el cual los seres humanos seleccionan, ingieren y utilizan alimentos para satisfacer sus necesidades biológicas, psicológicas y sociales”, asegurando así los procesos vitales y la salud, de modo que la alimentación no supone una mera contribución a evitar la enfermedad, sino de participar esencialmente en el equilibrio fisiológico, metabólico y psicosocial para asegurar una calidad de vida del individuo y de la colectividad. En esta línea, la disciplina **Dietética** estudia y proporciona las bases para planear dietas y regímenes y así proveer a cada individuo o colectividad los alimentos que precisan para prevenir enfermedades, mantener la salud y, eventualmente, tratar alteraciones fisiopatológicas, apoyándose en la **Dietoterapia**. Por tanto, estas disciplinas no se limitan únicamente a la ingesta de alimentos y bebidas, sino que involucran decisiones culturales, económicas, sociales y eco-ambientales que condicionan los patrones de consumo alimentario. En definitiva, la alimentación constituye un elemento vital, ya que proporciona los componentes necesarios para el desarrollo y metabolismo celular, la reparación de tejidos y la prevención/tratamiento de enfermedades y la reproducción humana.

En términos vitales, la **alimentación equilibrada** es aquella que aporta la cantidad suficiente y balanceada de componentes químicos para mantener el bienestar y prevenir deficiencias o excesos nutricionales. Una dieta equilibrada combina los diferentes grupos de alimentos en aquellas proporciones que favorecen el bienestar físico y mental, en función de la edad y el sexo, para fomentar la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles tales como obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer.

Los conocimientos relativos a la alimentación son fruto de una sucesión de estudios e investigaciones, que, si bien desde un punto de vista estricto datan de épocas relativamente recientes, han preocupado desde la antigüedad al ser humano en la medida de cubrir sus necesidades vitales y de bienestar saludable. En cada momento se han incorporado nuevos hallazgos y métodos en consonancia con los avances propios de estas materias o de otras ciencias afines, que han incidido en el campo del estudio de los alimentos y el conocimiento de su utilización por el organismo tales como la biología, la microbiología, el análisis químico la física y la estadística, entre muchas otras ciencias y materias.

Particularizando la **nutrición**, del latín *nutrire*, aborda preferentemente el estudio de los procesos de ingestión, transformación y utilización de los alimentos por el organismo para llevar a cabo las funciones metabólicas y de homeostasis, crecimiento y reproducción. Ciertamente, la nutrición es un fenómeno multidimensional que incluye aspectos biológicos (digestión y absorción de nutrientes), psicológicos (hábitos, preferencias, emociones), sociales (convenciones culturales y tradiciones) y bio-ambientales (acceso y disponibilidad de alimentos, sostenibilidad, clima...). La Nutrición es, por tanto, una ciencia global que originalmente se concibió para analizar biológicamente e integrar la transformación de los alimentos en energía y componentes nutritivos para satisfacer las funciones celulares, metabólicas y fisiológicas, pero cuyos esfuerzos prácticos y científicos han evolucionado sobresalientemente en las últimas décadas. En el siglo XXI es evidente que las reacciones físico-químicas y metabólicas participan en el desarrollo humano y avalan una esperanza de vida saludable y el bienestar fisiológico, con una creciente e inseparable relevancia para la salud y la calidad de vida individual y colectiva, abarcando dimensiones físicas, emocionales, intelectuales, cognitivas, culturales, ambientales y ocupacionales. Además, de acuerdo con los nuevos escenarios emergentes de salud, la ingesta de alimentos debe evaluarse en relación con dimensiones psicosociales, fisiológicas, de seguridad, inocuidad y sostenibilidad.

En este entramado de interacciones, los **nutrientes** son considerados como sustancias químicas presentes en los alimentos que son indispensables para el desarrollo orgánico y mantenimiento celular y, consecuentemente para el normal funcionamiento fisiológico del organismo, aportando energía, material estructural y sustancias reguladoras.

Los nutrientes también se clasifican según sus funciones principales en:

1. **Nutrientes energéticos:** hidratos de carbono, lípidos y proteínas.
2. **Nutrientes estructurales:** proteínas, lípidos y minerales como calcio y fósforo, así como el agua.
3. **Nutrientes reguladores:** vitaminas y minerales, interviniendo en procesos enzimáticos, hormonales e inmunológicos, así como algunos ácidos grasos y aminoácidos esenciales, que además de participar en la homeostasis pueden desempeñar funciones estructurales.

A grandes rasgos pueden categorizarse según su composición química y la cantidad que el cuerpo necesita en:

1. **Macronutrientes:** que proporcionan energía y son requeridos en grandes cantidades en el organismo, mostrando en ciertos casos algunas funciones específicas:
 - **Hidratos de carbono:** fuente principal de energía, así como de fibra
 - **Proteínas y aminoácidos:** funciones de sostén y reguladoras esenciales para la formación de tejidos, enzimas, anticuerpos y hormonas.
 - **Lípidos y ácidos grasos esenciales:** reservas de energía, componentes estructurales de membranas celulares y precursores de moléculas bioactivas.
2. **Micronutrientes:** requeridos normalmente en cantidades biocatálicas (típicamente mg-ug), siendo fundamentales para la regulación de procesos celulares, fisiológicos y metabólicos e incluyen:
 - **Vitaminas:** compuestos orgánicos esenciales y que participan como co-factores enzimáticos y en reacciones metabólicas específicas- entre muchas otras funciones-, distinguiéndose químicamente por su solubilidad en vitaminas hidrosolubles y liposolubles.
 - **Minerales:** elementos inorgánicos esenciales para la estructura ósea, balance de fluidos y metabolismo celular, función nerviosa y contracción muscular entre otras, mostrando en ciertos casos algunas funciones singulares y únicas.
3. **Agua:** elemento indispensable para multitud de reacciones bioquímicas, transporte de nutrientes y regulación de la temperatura corporal.

El conocimiento profundo de los nutrientes y sus funciones es central en la **nutrición humana**, ya que permite comprender la implicación e influencia de los alimentos en la salud, el rendimiento físico y mental, y la prevención de enfermedades. Efectivamente, la adecuada ingesta y balance de estos compuestos esenciales es determinante en la **calidad de la dieta** y en la promoción de un estilo y calidad de vida saludables.

La **Bromatología**, dentro de las **Ciencias de los Alimentos**, se dedica al estudio de los métodos, equipos y procedimientos destinados al análisis de los alimentos además de considerar la producción, elaboración, fabricación, transformación, conservación, presentación y transporte de los alimentos. En este sentido, a partir de 1969 el Consejo de la Unión Europea ha adoptado una serie de directivas sobre alimentos, que abarcan la definición y normalización de sus características y también las condiciones de etiquetado, conservación, transporte, empleo de aditivos y elaboración de productos destinados a la alimentación. De esta labor legislativa ha venido surgiendo el perfil del derecho comunitario de la alimentación para la protección de la salud y seguridad de los consumidores y el desarrollo del sector alimentario. Consecuentemente, la situación actual de la nutrición y la tecnología de los alimentos es resultado de la época en que vivimos, incluyendo la evolución de las **ciencias ómicas** y la **inteligencia artificial** con sus importantes consecuencias económicas y técnicas que, sin duda, afectan a sus contenidos, aplicaciones y metodologías.

Esta monografía pretende transmitir la viveza de estas ciencias de la **alimentación**, mostrando progresos específicos, que reflejen su evolución a través de la historia y recojan las perspectivas de cara a su futuro desarrollo, en el que habrá que considerar aspectos de producción, uso de aditivos, aceptabilidad por el consumidor y calidad del producto, así como las nuevas operaciones y manipulaciones tecnológicas para la conservación, preparación, transporte, protección, etcétera junto con la definición de recomendaciones nutricionales, establecimiento de guías dietéticas, recopilación de tablas de composición de alimentos, definiciones de alimentos ultra procesados, etc. apoyadas en ciencias ómicas, el aprendizaje automático y la inteligencia artificial y una visión de sostenibilidad

En este contexto, los trabajos de alimentación consideran los siguientes aspectos:

1. Aspectos analíticos, incluyendo tecnologías ómicas
2. Aspectos higiénico-sanitarios y de salud pública
3. Aspectos nutritivo-metabólicos, dietéticos y clínicos

4. Aspectos tecnológicos de la alimentación
5. Bioinformática relacionada con ML e IA
6. Aspectos sociales, educativos de consumo y sostenibilidad
7. Aspectos éticos, legislativos y de regulación
8. Aspectos de investigación e innovación

Con los siguientes objetivos:

- Producción y distribución de alimentos con seguridad, higiene y durabilidad para una alimentación de la población en la salud y en la enfermedad.
- Elaboración de alimentos nutritivos, de calidad, duraderos, saludables y satisfactorios en un contexto sostenible.

En este escenario, emerge el concepto de **seguridad alimentaria** como estado en el cual todas las personas, en todo momento, deben tener acceso físico, social y económico a alimentos suficientes, inocuos y nutritivos que satisfacen sus necesidades nutritivas y preferencias alimentarias para llevar una vida activa y saludable, como ha sido refrendado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés), desde 1996 y por la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 2015, de modo que los 17 objetivos para un desarrollo sostenible de esta última organización recogen varios apartados en este sentido.

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) son un conjunto de metas globales establecidas por la Organización para las Naciones Unidas (ONU) para un futuro más sostenible, incluyendo el fin de la pobreza y el hambre, la salud, la educación de calidad, la igualdad de género, el acceso a agua limpia y energía, el crecimiento económico, la industria innovadora, la reducción de desigualdades, el desarrollo de ciudades sostenibles, producción y consumo responsables, acción climática, vida submarina y terrestre, paz, justicia y alianzas para lograr el desarrollo. Esta noción, recogida en la página web de la OMS integra aspectos de disponibilidad, acceso, utilización biológica y estabilidad en el tiempo, y constituye un pilar esencial de la salud pública, la nutrición y el desarrollo sostenible con características de integralidad, multidimensionalidad, escalado, dinamicidad, prevención y de sostenibilidad para garantizar el acceso actual sin comprometer los recursos para las generaciones futuras. Por tanto, las funciones de la seguridad alimentaria deben dirigirse a 1) Garantizar la disponibilidad de alimentos: y una producción agrícola, ganadera y pesquera suficiente, sostenible y adaptada a las necesidades nutricionales de la población. 2) Asegurar el acceso equitativo: reducir desigualdades sociales y económicas que limitan la adquisición de alimentos, garantizando precios justos y redes

de apoyo social. 3) Velar por la inocuidad y calidad: prevenir riesgos microbiológicos, químicos y físicos en la cadena alimentaria mediante sistemas de control (Análisis de Peligros y Puntos de Críticos de Control (HACCP, por sus siglas en inglés), *Codex Alimentarius*, legislación sanitaria). 4) Favorecer la utilización biológica: impulsar educación nutricional, higiene, agua potable y servicios de salud que permitan un aprovechamiento óptimo de los alimentos consumidos. 5) Estabilidad en el tiempo: establecer reservas estratégicas, infraestructuras de almacenamiento y planes de contingencia frente a crisis (guerras, pandemias, sequías). 6) Contribuir al desarrollo social y económico: la seguridad alimentaria es condición necesaria para mejorar la productividad, reducir la pobreza y promover la cohesión social. 7) Promover la sostenibilidad ambiental: fomentar prácticas agroecológicas, reducción del desperdicio alimentario y adaptación al cambio climático. 8) Fortalecer la soberanía alimentaria: impulsar la capacidad de cada país y comunidad para decidir sus políticas de producción y consumo de acuerdo con sus recursos y cultura alimentaria, reflejado en <https://www.who.int>.

Los progresos en nutrición y ciencias de los alimentos se recogen en diferentes revistas, publicaciones y documentos, así como redes sociales (RRSS) propias de estas disciplinas, que sirven no solo como medio de comunicación científica, sino también como fuente de innovación y transferencia de la investigación. Las Academias como RANF, distintas fundaciones científicas altruistas y diversas sociedades relacionadas con la nutrición de ámbito nacional como la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ) o Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) e internacional como *International Union of Nutritional Sciences* (IUNS) aseguran el desarrollo, la educación y el intercambio de conocimientos en el campo de la nutrición y de las ciencias de los alimentos. Algunas entidades y organismos tienen fines normativos y regulatorios como Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en España, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) en Europa y *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos se preocupan sistematizar las relaciones con la industria alimentaria y facilitar el desarrollo de nuevos alimentos dentro de un marco legal, que en España integran el Código Alimentario y aparecen en publicaciones de AESAN.

Dietas saludables y sostenibles: Guías alimentarias basadas en alimentos

Las “dietas saludables y sostenibles”, según OMS son aquellas que generan un impacto ambiental reducido y que contribuyen a la seguridad alimentaria y nutricional y a que las generaciones actuales y futuras lleven una vida saludable. Además, estas

dietas se elaboran para proteger, respetar la biodiversidad y los ecosistemas, son culturalmente aceptables, accesibles económicamente, justas y asequibles y nutricionalmente adecuadas, inocuas y saludables, y optimizan los recursos naturales y humanos. En este escenario, la OMS, plantea que una dieta sostenible no sólo debe cumplir los requerimientos de nutrientes, sino también considerar su producción, distribución y consumo dentro de sistemas alimentarios que sean ambientalmente responsables, culturalmente apropiados y económicamente asequibles. En el mismo sentido, la FAO resalta en un documento específico que la sostenibilidad de las dietas “va más allá de la nutrición y el medio ambiente e incluye dimensiones económicas y socioculturales”. Esta monografía propone una serie de principios rectores, entre ellos: diversidad de alimentos no procesados o mínimamente procesados, dietas basadas preferentemente en alimentos de origen vegetal, con cantidades moderadas de alimentos de origen animal, en contextos donde esto es viable, reducción del desperdicio de alimentos y del impacto ambiental de la producción alimentaria (uso de recursos, emisiones, biodiversidad), consideración de factores culturales, económicos, sociales, de género y de equidad en el acceso y distribución de los alimentos <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/46a-559db-2c90-4267-b1f8-c2218b126c46/content>

La información procedente del repositorio de FBDG o *food based dietary guidelines* de la FAO o articulada por la OMS u otras entidades y agencias revela que existen guías disponibles para alrededor de 100 países o regiones, que incluye en algunos casos la incorporación de compuestos bioactivos presentes en los alimentos, el análisis de la sostenibilidad ambiental, datos sobre cambio climático y consideraciones de factores socioculturales y de tendencias dietéticas en rápida evolución. La guía americana “Americans eat healthier again” ha sido publicada en enero de 2026.

Las **ciencias de la alimentación** interpretadas por organismos oficiales destacan los parámetros a considerar en nutrición y salud poblacional según el clima y la naturaleza nutritiva de los productos agrícolas que se cultivan y que se han usado en prácticas alimentarias tradicionales durante miles de años.

Las investigaciones epidemiológicas sobre los efectos de dietas asiáticas, nórdicas, latinoamericanas y mediterráneas, así como de patrones locales alimentarios basados en plantas y alto consumo de fibra de África, India y Oriente, han mostrado beneficios notables en términos de salud y esperanza de vida, en comparación con los hábitos de alimentación occidentalizados ricos en grasas, azúcares y productos animales. Los datos de ensayos de intervención bien diseñados como PREDIMED, DASH y Programas de Prevención de Diabetes implementados en Estados Unidos (EE. UU), Europa, China, India o Japón han confirmado el papel

de los estilos de vida y las prácticas dietéticas en el mantenimiento de la salud y en la prevención/manejo de la obesidad, la diabetes y los eventos cardiovasculares. Asimismo, la comunicación nutricional en salud pública orientada a poblaciones específicas debe reflejar las necesidades fisiológicas particulares a lo largo del ciclo vital, incluyendo infancia, embarazo y lactancia, que requieren aportes nutricionales adaptados para equilibrar necesidades particulares de nutrientes y considerar diferencias culturales y socioeconómicas entre áreas, países y regiones.

La educación, formación, práctica y desarrollo profesional para sistemas alimentarios sostenibles y prácticas dietéticas deben contemplar los perfiles diferenciales de personas y poblaciones en países de bajos y altos ingresos económicos. La investigación dirigida y el mantenimiento de cohortes grandes y de alta calidad a largo plazo, como EPIC, Framingham, SUVIMAX, Nurses and Health Professionals, SUN y UK Biobank, son herramientas importantes para diseñar políticas y mensajes de salud. Estas intervenciones deben replicarse con modificaciones locales y disponibilidad de alimentos para una agenda nutricional sostenible. Nuevos cuestionarios de frecuencia alimentaria (FFQ) y biomarcadores adecuados de ingesta de alimentos y de utilización metabólica continuarán mejorando nuestro conocimiento nutricional y alimentario de manera dinámica.

Las **guías de alimentación** son un conjunto de recomendaciones de expertos en nutrición y otras disciplinas para orientar a la población sobre los alimentos que deben formar parte de una dieta equilibrada y saludable, prevenir enfermedades y promover el bienestar general estando basadas en evidencia científica y adaptadas a las características culturales, sociales y de producción de cada país o región. Estas recomendaciones suelen incluir consejos prácticos sobre grupos de alimentos, porciones y hábitos de vida saludables y son complementarias a las **Ingestas de Referencia de nutrientes** (RDA en inglés) para una población donde se clasifican por edad sexo y situación fisiológicas, las recomendaciones de aporte de nutrientes, que deben ser actualizadas periódicamente y donde en el futuro se incluyan consejos de genómica nutricional basados en genotipo.

Como lo declara la misión de la IUNS, vivir sin desnutrición es un derecho humano fundamental, mientras que la mejora de la nutrición en cualquier parte del mundo es una preocupación social, familiar e individual. El enfoque principal de la nutrición planetaria es luchar contra las raíces etiológicas y las consecuencias dañinas de la doble carga de la malnutrición, que incluye tanto la desnutrición, el retraso del crecimiento, el bajo peso y la emaciación, así como las deficiencias ocultas de micronutrientes; pero también el exceso de peso y la obesidad, asociados a un gran impacto de las enfermedades crónicas no comunicables en todo el mundo.

Estos esfuerzos deben basarse en conceptos de sostenibilidad, seguridad alimentaria y monitoreo del cambio climático, que cuentan con el apoyo de organizaciones e instituciones como las agencias de la ONU, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), FAO, OMS, Banco Mundial, Fondo Monetario Internacional (FMI) e IUNS. También se promueven a través de iniciativas integradas o independientes como GAIN, Scaling Up Nutrition, los Grupos de Trabajo de IUNS y específicamente mediante los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la OMS. La adopción internacional de una agenda nutricional global debe abordar singularmente los problemas alimentarios y nutricionales en países en desarrollo, así como la formación y capacitación de nutricionistas y sanitarios, así como epidemiólogos, clínicos y técnicos de salud pública.

Los desafíos globales actuales en nutrición incluyen: aumentar la producción agrícola para un desarrollo humano sostenible que cubra las necesidades planetarias de ingesta de nutrientes; enfrentar problemas socioeconómicos y políticos que controlan la distribución de alimentos; transformar sistemas alimentarios; reformular alimentos; aplicar impuestos discrecionales a productos alimenticios poco saludables; establecer regulaciones comerciales sobre alimentos básicos; y adoptar FBDG nacionales/regionales que promuevan el consumo de comidas saludables como verduras, cereales, legumbres y fuentes de proteína marina/insectos para cubrir deficiencias nutricionales de modo saludable y sostenible.

La investigación de biomarcadores dietéticos innovadores y eficientes, junto con métricas para la vigilancia nutricional, es urgentemente necesaria y debe complementarse con factores de sostenibilidad relacionados con el uso de tierra y agua, la gestión del cambio climático y la reducción de emisiones de gases de efecto invernadero generadas por el hombre. Solo así podrá emerger un entorno favorable para el bienestar humano, con perspectivas de salud duraderas y sostenibilidad respecto al consumo alimentario global.

En este contexto, la nutrición de precisión personalizada, poblacional y planetaria para la implementación en salud pública debe concentrarse en promover el avance en ciencias de la nutrición, la investigación y el desarrollo mediante cooperación internacional a nivel global (**Figura 1**), donde se evalúen dietas sostenibles, nutrición en enfermedades crónicas, infecciones y cáncer, nutrición de precisión, efectividad en costo-beneficio de intervenciones con micronutrientes, calidad de nutrientes, seguridad alimentaria, y enfoques globales para la prevención y el control de la malnutrición a través de alimentos tradicionales, indígenas y culturales, así como indicadores multidimensionales del crecimiento y desarrollo infantil. Esta visión debe considerar traslacionalmente la nutrición individualizada

para salud personal la nutrición comunitaria con salud poblacional y la nutrición epidemiológica para salud planetaria.



Figura 1. Interacciones de la nutrición personalizada, poblacional y planetaria para salud global (basado en Martín-González et al. BMJ 2021).

En este contexto, la nutrición personalizada se enfoca en alcanzar una salud individualizada basada en el fenotipo, estilo de vida, preferencias/disponibilidad de alimentos y la historia clínica, mientras que la nutrición en salud pública se debe orientar a conseguir una salud poblacional a través de guías de alimentación, y la publicación de recomendaciones dietéticas e ingestas de referencia para el mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad, y finalmente la rama de la nutrición sostenible debe orientarse a una salud planetaria, donde se eviten enfermedades globales como la obesidad, la diabetes, las enfermedades, cardiovasculares y el cáncer y se promuevan estrategias globales y políticas adaptadas de alimentación y salud.

Además, los nuevos programas de nutrición deben fomentar la comunicación y colaboración entre científicos, así como diseminar información en ciencias nutricionales mediante tecnologías modernas de comunicación virtual, apoyadas en estrategias de capacitación y aprendizaje en línea, siendo firmemente acompañadas de una sólida fuerza laboral en nutrición y en salud pública. La IUNS está realizando esfuerzos en esta dirección para impulsar redes globales de conocimiento donde la inteligencia artificial y las herramientas de aprendizaje automatizado deben emplearse de modo científico y responsable.

HISTORIA DE LA ALIMENTACIÓN DE LA ANTIGÜEDAD HASTA EL SIGLO XXI

Nuestros antepasados paleolíticos y las sociedades primitivas (hasta ~10.000 a.C.) dependían de una alimentación cazadora-recolectora, incluyendo carne, pescado, frutos, semillas, bayas, raíces, etc. en su dieta y vinculada a una notable movilidad territorial, cambios climáticos drásticos y la dependencia del entorno de fauna y flora para la manutención y el sustento diario. El Neolítico (a partir de ~10.000 a.C.) representó una revolución agropecuaria con la domesticación de cereales, legumbres, plantas y frutos, así como también de pequeños animales, implicando cierta sedentarización y la posible capacidad para almacenamiento temporal de alimentos con técnicas rudimentarias de conservación y primeras desigualdades sociales.

En Egipto, hace más de 5.000 años, se consolida la agricultura cerealística y de regadío en el Nilo y se consume habitualmente pan, cerveza, legumbres y pescado. La Biblia también aportó nociones sobre distintos alimentos de origen animal y vegetal, así como la conservación de estos. En épocas posteriores, ya en **Grecia** se arraiga la trilogía alimenticia mediterránea (pan, vino y aceite de oliva), complementada con queso, pescado y frutas, mientras que en **Roma** se encuentra ya una mayor diversidad de alimentos gracias al comercio y las invasiones (garum, especias, frutas) con grandes diferencias sobre la disponibilidad de alimentos entre plebe y las clases elitistas. En la India antigua se siguen dietas preferentemente vegetarianas asociadas al hinduismo y al Ayurveda, donde los alimentos básicos son el arroz, las lentejas, el trigo, y la leche junto al consumo muy frecuente de especias y picantes (cúrcuma, cardamomo, pimienta, ...).

En la China antigua y regiones limítrofes del sudeste asiático, la alimentación se fundamenta en una base agrícola del arroz (sur) y mijo (norte), con soja y té como elementos esenciales de la alimentación, además de acoger el desarrollo de fermentados (tofu, salsa de soja) como técnica de conservación y fuente proteica vegetal, apoyados en algunos casos en una consideración del equilibrio Ying-Yang aplicado a la dietética.

La Europa cristiana presenta un predominio del cultivo de cereales y consumo habitual de pan, de vino y aceite en zonas mediterráneas, así como pescados y carnes de ganado ovino y volatería, con una cierta influencia religiosa traducida en ayunos y abstinencias cuaresmales, donde las especias eran símbolo de estatus social y donde los períodos de hambruna no eran raros.

Anecdóticamente, Cervantes en el Quijote (siglo XVII) describe a las legumbres como la carne de los pobres. La cultura árabe e islámica supuso, no solo la introducción de arroz, cítricos, azúcar y especias en Europa además de una repostería con miel y frutos secos, sino que también textos médicos árabes influyeron en la dietética europea, así como sus cánones religiosos. La India medieval confirmó el afianzamiento de la ingesta de elementos picantes como el curry y consumo de panes planos (*chapati, naan*) con aportes de la cocina mongol (s. XVI), incluyendo arroz *basmati, kebabs* y dulces con frutos secos autóctonos. La persistencia del Ayurveda con influencias sobre el consumo de alimentos en función de la salud y enfermedad también se observó en aquel momento mientras que en la China medieval se promovió la expansión del té (dinastía Tang) y el desarrollo de técnicas culinarias con *wok* y una cierta regionalización gastronómica diferencial.

El Renacimiento y Edad Moderna (siglos XV–XVIII) en Europa se benefició del Intercambio colombino con la llegada del maíz, la patata, el tomate, el cacao y distintos tipos de pimientos, entre otras adquisiciones alimenticias y también significó la expansión de café, té y chocolate en las élites de la población, acompañado por un cierto refinamiento culinario y el nacimiento de una incipiente “gastronomía”.

El siglo XIX con la Revolución Industrial facilitó en Europa y América el progreso alimentario con técnicas de conserva y pasteurización más la aparición de industrias alimentarias como azucareras y harineras. La India en este periodo vio la introducción del té negro por los británicos, China fue objeto de crisis alimentarias por superpoblación, pero con persistencia de tradiciones regionales y el Mundo árabe mostró una cierta modernización alimenticia y comercio de dátiles, miel, aceite y especias.

La globalización fue un aspecto singular del siglo XX de modo que en Occidente emergieron políticas de fortificación, el auge de alimentos procesados y ultra procesados y *fast foods*, con un concomitante aumento de la prevalencia de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, mientras que en la India se mantuvo una continuidad de consumo de dietas vegetarianas y popularización del té con leche y azúcar junto con seguimiento del Ayurveda. En esta época, China sufrió hambrunas y una promoción de la colectivización agrícola en la primera mitad del siglo XX, que fue después acompañada de liberalización y expansión global de la cocina china. Simultáneamente, la cultura árabe continuó con el mantenimiento de dietas tradicionales mediterráneas con una cierta diversificación en alimentos de origen vegetal y animal, aunque con una progresiva occidentalización en entornos urbanos.

El siglo XXI se enfoca a una evolución de las relaciones de la alimentación, con la salud y sostenibilidad, de forma que en países del área occidental se promueve el concepto de nutrición personalizada basada en la herencia genética y el fenotípico individual, auge de alimentos funcionales y dietas de precisión, junto al desarrollo de la Tecnología de los Alimentos y la promoción de patrones dietéticos de tipología mediterránea y mayores consumos de vegetales y pescados, favorecida por los avances en el *Marketing* y la digitalización e incipiente aplicación de la inteligencia artificial en nutrición.

Las áreas asiáticas y las de influencia islámica se ven asociadas alimenticiamente a un cierto incremento del consumo de carne y lácteos en clases medias urbanas y mayor ingesta de pescados en general, aunque con cierta tendencia mediática a consumir dietas de naturaleza vegetariana. En todo caso, la transición alimentaria hacia mayor consumo de ultra procesados y refrescos azucarados, busca ser combatida con políticas de retorno a patrones tradicionales saludables (aceite, cereales, legumbres) con moderación de consumo de carnes y reducción en niveles de grasa saturada, menor contenido en sal y restricciones en alimentos de alta densidad energética, siendo orientada a un mayor consumo de fibra, proteína y alimentos de origen vegetal y ácidos grasos polinsaturados.

Globalmente, mientras el Mediterráneo aportó alimenticiamente a trilogía pan-vino-aceite junto con consumo habitual de cereales, leguminosas frutas, verduras y frutos secos, el mundo árabe difundió arroz, azúcar y cítricos, India consolidó el uso de legumbres, especias y el vegetarianismo, y en China y otras regiones asiáticas se perfeccionó el cultivo del arroz junto a la bebida de té y el desarrollo de alimentos fermentados como tofu, Latinoamérica incorporó el maíz y nuevos alimentos a la dieta como la patata y el tomate y la alimentación africana se ha caracterizado por una base tradicional centrada en cereales (mijo y sorgo), tubérculos y legumbres, integrando influencias árabes, europeas y asiáticas, aunque manteniendo una identidad agroecológica local donde los alimentos cumplen funciones tanto nutricionales, como participación en aspectos culturales y rituales.

HISTORIA DE LA NUTRICIÓN COMO CIENCIA

La historia de la alimentación refleja la interacción de prácticas empíricas con la aplicación rigurosa del método científico y, por tanto, de una constante relación con ciencias como la física, la química, la biología, la sociología, la economía y la tecnología, y su asociación en sentidos amplios. En este contexto, la nutrición debe emplear el método científico como procedimiento sistemático y racional para generar conocimiento verificable mediante la observación, la formulación de hipótesis y la experimentación, es decir de modo objetivo, reproducible, controlado, crítico y basado en evidencia empírica. Ciertamente, la aplicación del método implica diversas fases incluyendo la observación del fenómeno, planteamiento del problema e hipótesis, diseño experimental y recogida de datos, análisis e interpretación, conclusiones y comunicación de la tesis alcanzada, es decir busca explicar y predecir fenómenos, validar o refutar teorías, reducir la incertidumbre y sustentar la toma de decisiones científicas y aplicadas (p. ej., en salud y nutrición).

En los escritos del historiador Heródoto (siglo VI a.C.) y en la Biblia existen diferentes comentarios sobre la elaboración detallada y características del pan, la fermentación de la uva y otros alimentos junto con consideraciones dietéticas que hacen referencia a la posible incidencia de los alimentos sobre la salud y la enfermedad. En esta línea, también se encuentran indicaciones relacionadas con la Higiene de los alimentos y la nutrición en los libros de los 3 grandes maestros de la medicina antigua Hipócrates, Celsius y Galeno entre los siglos VI a.C. y II d.C., cuyas ideas perduran en la baja Edad Media (siglos IX a C. XIV) apoyadas por las teorías coetáneas y escritos de Rhaces, Avicena, Maimonides, Joanitius, la escuela de Salerno y Roger Bacon.

En el Renacimiento italiano (siglos XV y XVI), Paracelso, Leonardo da Vinci y Sartorius se preocupan por el balance entre la ingesta y la eliminación de los alimentos por el organismo, mientras que en el siglo XVII Boyle trabajó en la influencia de los alimentos sobre la composición del cuerpo, de la sangre y de la orina, sugiriendo también una cierta semejanza entre los procesos de respiración y combustión.

Durante el periodo de 1700 a 1800 se realizaron importantes avances científicos, que contribuyeron en gran medida al desarrollo directo o indirecto de las **Ciencias de los Alimentos** a través de los trabajos de insignes estudiosos e investigadores anglosajones, franceses y de Centroeuropa como Cavendish, Black, Rutherford, Priestley, Scheele, Lavoisier, de Saussure, Gay-Lussac, Davy, Berzelius, Berthollet, Thompson, Beaumont, Dumas, Baussigault, entre otros. Así, Scheele descri-

bió el ácido láctico y otros ácidos orgánicos, sugirió la conservación del vinagre por el calor (1782) y descubrió el cloro y el oxígeno. Priestley también identificó en esta época, de forma independiente, el oxígeno mientras que entre 1757 y 1772 Black, Cavendish y Rutherford caracterizaron el anhídrido carbónico, el hidrógeno y el nitrógeno, respectivamente. Antoine Lavoisier (1743-1794) considerado uno de los padres de la nutrición zanjó la teoría del flogisto y desarrolló la química de la combustión con estudios sobre la respiración, el valor calórico de los alimentos y el consumo de oxígeno en función de la actividad metabólica. A mediados del siglo XVIII, el médico inglés Lind relacionó el bajo consumo de frutas cítricas con el escorbuto.

En los comienzos del siglo XIX, químicos de la escuela francesa como Bertholet Gay-Lussac, de Saussure y Thenard, entre otros, junto con el sueco Berzelius y el escocés Thomson investigan sobre el contenido en nitrógeno, carbono, hidrógeno y agua en diferentes alimentos y bebidas. También en este periodo, el químico inglés Davy, aísla y caracteriza el potasio, sodio, bario, estroncio, calcio y magnesio, mientras que Chevreuil enumeró los elementos existentes en los productos orgánicos y descubrió distintas técnicas para analizar materiales animales y vegetales. En esta época, Boussigault establece una precursora relación entre el yodo y el bocio y la importancia del calcio para el crecimiento.

Junto con los notables avances en el campo de la química, científicos como Stark estudian el efecto de la ingestión de diferentes alimentos sobre la salud o investigadores como Magendie establecen la necesidad de ingerir alimentos nitrogenados, mientras Claude Bernard describe la influencia sobre la salud y la homeostasis corporal de la dieta en función de componentes endógenos modificables por influencias externas como la alimentación y otros como Proust, Reamur y Beaumont se preocupan de los procesos digestivos, investigando sobre la naturaleza del ácido clorhídrico y la degradación de los componentes de los alimentos en el tracto gastro-intestinal.

Los trabajos de Justus von Liebig (1803-1873), que fueron en parte publicados en el que es considerado primer libro sobre Química de los Alimentos “*Research on the Food Chemistry*”, contribuyeron de forma notable a la evolución de las Ciencias de los Alimentos. Así, este investigador germano estudió el proceso de fermentación del vinagre, identificó la tirosina en la leche, clasificó los alimentos en nitrogenados y no nitrogenados, a los que atribuyó empíricamente funciones “plásticas” y “respiratorias”, respectivamente y, junto a Mulder, describió a las proteínas como una clase química, a la que inicial y confusamente atribuyó sólo valor energético.

Hacia la mitad del siglo XIX ya eran conocidos la mayoría de los componentes de los alimentos y la estación agrícola de Weende en Alemania, desarrolló un procedimiento para determinar el contenido en humedad, grasa, cenizas y nitrógeno en los alimentos. Estos progresos quedan reflejados en el libro de Davy “*Treatise on Food and Dietetics*” publicado en 1879, en el que se presenta la composición de diversos alimentos y algunas de las funciones nutritivas de las proteínas, hidratos de carbono, lípidos y minerales, a partir de los estudios de Trube, Frankaand y otros. También en esta época se establecen las primeras escuelas de Agricultura donde se imparten las primeras enseñanzas específicas sobre Nutrición y Bromatología en Europa y los Estados Unidos, mientras que en España la primera cátedra de análisis Químico y Especial de Alimentos data de 1882, alcanzando una gran eclosión con el catedrático y académico Jose Casares de la Universidad Complutense de Madrid en el primer tercio del siglo XX con notables avances en el estudio de la composición de los alimentos.

En estos años, finales de siglo XIX y albores del siglo XX, se llevan a cabo los primeros ensayos para evaluar las necesidades de los diferentes “principios inmediatos” en el ser humano. Así, Dumas durante el sitio de París de 1871, señala que “fórmulas” elaboradas con mezclas de hidratos de carbono, lípidos, proteína y minerales eran insuficientes para asegurar la salud y un adecuado desarrollo y crecimiento de la población infantil.

El valor energético de los diferentes nutrientes y alimentos, en términos de calorías, fueron firmemente establecidos por Carl Voit y Rubner en Alemania y por Atwater, Lusk y otros en Norteamérica, confirmando la teoría de que la energía necesaria para la vida es suministrada por la “utilización química” de los alimentos, que componen la dieta, postulando los conceptos actuales de metabolismo basal, acción dinámico-específica o termogénica de los alimentos y gasto energético de la actividad física.

Estos avances de los estudios y conocimientos de Nutrición y Bromatología fueron contemporáneos a la iniciación del adulteración y falsificación de alimentos, lo que estimuló sobresalientemente el desarrollo de la química analítica en este campo. Estas prácticas fraudulentas condujeron al establecimiento de diferentes protocolos oficiales de análisis químico y microbiológico como el “Diccionario de alteraciones y falsificaciones alimentarias” en 1885, la elaboración de diferentes normas legales destinadas a proteger al consumidor, como la “*Pure Food and Drug Act*” de 1906, y la aprobación de aditivos autorizados por la Sociedad Universal de la Cruz Blanca en 1908, que en la actualidad se recogen en las normas

de la FDA en los Estados Unidos o en los códigos alimentarios de diferentes países y EFSA europea.

Paralelamente a los trabajos relativos al estudio de la naturaleza, caracterización y utilización de los principios inmediatos, que tienen lugar en el siglo XIX, existe una creciente preocupación referente a la fabricación, conservación y alteraciones de los alimentos. En este contexto, los estudios pioneros de Scheele sobre la conservación del vinagre por el calor, fueron confirmados por Appert mediante trabajos sobre mantenimiento de alimentos en recipientes herméticos tratados térmicamente y que más tarde fueron explicados, de forma definitiva, por Pasteur (1822-1895) en sus clásicos ensayos sobre alteraciones de alimentos por microorganismos y pasteurización.

La conservación de alimentos mediante la aplicación de frío fue iniciada por Cailletet hacia 1840, mientras que las técnicas de congelación se pusieron en práctica casi un cuarto de siglo después. Por otra parte, la desecación como método de preservación de alimentos parece ser que se utilizó industrialmente por primera vez, a partir de una invención británica de 1780, ganando gran popularidad con el paso de los años junto con el empleo de los primeros “aditivos” aplicados en salazones y confituras/mermelada, enriquecidos en sal y azúcar, respectivamente.

En cuanto a la elaboración de nuevos productos, se desarrollan a lo largo del siglo XIX diferentes tecnologías, entre las que se pueden destacar la elaboración de margarina como sustituta de la mantequilla y la aparición de harinas lacteadas, leche desecada (en polvo) y leche condensada, cuya fabricación a gran escala fomentó el avance de la Tecnología Alimentaria. En este periodo también se caracterizan e identifican diferentes azúcares tales como glucosa, fructosa y lactosa, ácidos grasos tales como el cítrico, el málico, el oxálico, proteínas animales como el colágeno y aminoácidos como la leucina, el aspártico y otros compuestos bioactivos o anti-nutricionales como taninos y polifenoles presentes en los alimentos. Las primeras tablas de composición de alimentos tal como son conocidas en la actualidad fueron compiladas por Atwater y Woods a finales del siglo XIX bajo el título “*Chemical Composition of American food materials*” y recogían datos de fibra, agua, cenizas, energía, proteína, grasa e hidratos de carbono.

Aunque desde los trabajos de Hawes y Gilbert en 1854 se sospechaba que las proteínas podían diferir en su valor nutritivo, hasta finales del siglo XIX no se atribuyen estas diferencias a la composición aminoacídica de estas moléculas con los trabajos de Fisher. El concepto de aminoácidos esenciales postulado inicial-

mente por Wilcock y Hopkins, en los primeros años de ese siglo, se demostró por la necesidad específica del triptófano, lo que posteriormente fue corroborado por Osborne y Mendel. El “óptimo proteico” fue fijado en 36 g/día por Chittenden en el libro “*Physiological Economy of Nutrition*”.

Paralelamente, entre 1906 y 1912, Hopkins especula sobre la posible existencia de “sustancias accesorias” necesarias para la vida a partir de los primeros estudios de Lind (1716-1794), que descubrió un factor antiescorbútico en algunos vegetales, hoy conocido como vitamina C, y la etiología del Beri-beri que la atribuyó a una deficiencia nutritiva. Más tarde, Funk (1884 -1967) denominó “vitaminas” a estos factores nutricios.

En esta línea, McCollum describió en 1913 el factor liposoluble A y en 1915 el factor hidrosoluble B, origen del concepto de vitaminas lipo e hidrosolubles todavía actualmente vigente, mientras que en los diez años siguientes fueron descubiertas la tiamina por Williams, la vitamina D por Steenbock y Mellamby y la niacina por Golberger, concluyéndose este proceso de moléculas esenciales de naturaleza vitamínica hacia los años 40, cuando ya se identificaron el resto de las 13 vitaminas conocidas hasta hoy, siendo la última la vitamina B₁₂ o factor extrínseco descrito hacia 1948. En la actualidad se reconocen, al menos 50 constituyentes de los alimentos necesarios e indispensables para la vida.

Además de las investigaciones destinadas al descubrimiento de nuevos elementos nutritivos, adquieren gran auge los estudios metabólicos relacionados con la cuantificación de los procesos de síntesis y degradación de macromoléculas (glucógeno hepático, proteínas tisulares y triglicéridos circulantes) en el organismo basados en los hallazgos preliminares de Schoemheimer, y sobre la bioenergética del crecimiento, promovida por Brody.

Al final de la Segunda Guerra mundial se constituye la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación (FAO, por sus siglas en inglés) bajo la dirección del Lord Boyd Orr, quien impulsó notablemente los estudios sobre necesidades mínimas nutritivas y la producción de alimentos en el mundo, lo que le valió el premio Nobel de la Paz. En esta época aparecen las primeras listas de recomendaciones nutritivas, que sirven de referencia de las necesidades de nutrientes para distintos segmentos de la población. En España, los trabajos de Grande Covián, Varela, Mataix y Larralde constituyeron elementos de referencia y transcendencia práctica en la Nutrición en España

Las técnicas analíticas de separación de compuestos basadas en los trabajos iniciales de Tweed (1906), introducen continuos adelantos, como la cromatografía de reparto por Martín y Lynge (1941), la de capa fina optimizada por Stahl (1958), de intercambio iónico que le supuso a Moore y Stein en 1948 el premio Nobel, de gases y de líquidos de alta presión (HPLC). Los métodos de electroforesis iniciados por Tiselius (1937) y de filtración en gel por Gelody y Parath permiten la caracterización e identificación de nuevos compuestos y el estudio metabólico de proteínas, lípidos, hidratos de carbono, minerales, vitaminas, etc., por el organismo.

También destacan entre los métodos de valoración cuantitativa en Nutrición y Bromatología el empleo de isótopos radiactivos y no radiactivos, las técnicas de radioinmunoensayo (RIA) descritas por Yalow, laureado por el Premio Nobel (1977), los métodos de Ensayos por Inmunoabsorción Ligados a Enzimas (ELISA), las técnicas de espectrofotometría de masas etc., y la aplicación de instrumentos de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la secuenciación de nucleótidos, que también fueron objeto de reconocimientos Nobel así como el desarrollo de metodologías y fabricación de equipos destinados a la producción de alimentos a gran escala con gran uniformidad y con garantías de salubridad.

Gracias a estas sistemáticas metodológicas y tecnológicas se han podido valorar diversos constituyentes de los alimentos que se encuentran en concentraciones biocatalíticas o aditivos, que son responsables del color, aroma y olor, así como también la dinámica y regulación íntima del metabolismo de los nutrientes o la intervención de mediadores en la respuesta nutritiva.

Hacia 1950 y bajo los auspicios de la Unión Internacional de Química Analítica Aplicada (IUPAC) aparecen las primeras listas “positivas” de aditivos, acogidas al criterio de que prohíben aquellos que no se encuentren recogidos en ellas. En esta línea, la comisión mixta de la FAO/OMS del *Codex Alimentarius* recopila las normas internacionales para proteger la salud del consumidor y asegurar la corrección de las prácticas comerciales con los productos alimenticios. En este sentido, el Código Alimentario Español aparece en 1967 como recopilación de criterios y normas aplicables a los alimentos. La directiva 881/82/CEE establece el perfil del futuro Derecho Comunitario de la Alimentación, según el cual todas las disposiciones en el ámbito alimentario deben garantizar adecuadamente la protección de la salud de los consumidores y de sus intereses económicos, así como la “*bona fide*” de las transacciones comerciales.

Las primeras recomendaciones dietéticas (RDAs), elaboradas por el National Research Council británico, aparecen en el año 1943 y pretenden servir de referencia de las necesidades de nutrientes para distintos segmentos de la población habiendo alcanzado ya más de una docena de ediciones. De forma paralela, se promueve el concepto de nutrición clínica basada en principios científicamente comprobados con fines diagnósticos, y terapéuticos, así como la implementación segura de la nutrición parenteral y enteral. La edición americana 25-30 para la alimentación de la población ha sido publicada en enero de 2026.

En el momento actual los alimentos que llegan al consumidor procedentes de las actividades agrícolas, pesqueras, ganadera deben ser sometidos generalmente a una serie de controles y operaciones y manipulaciones tecnológicas destinadas a una adecuada conservación, almacenamiento, presentación, transporte etc. e incluso deben ser considerados los aspectos ecológicos y éticos de la producción (desechos nitrogenados, pesticidas etc.) y de sostenibilidad. Además, los alimentos actuales, que en gran parte provienen de la transformación más o menos profunda de las materias primas, implican la implantación de nuevos métodos de producción (empleo de biología molecular, fertilizantes, etc.) y la autorización del empleo de diferentes aditivos (conservantes, colorantes, estabilizantes, etc.) en beneficio de la aceptabilidad y calidad. La aparición de nuevos alimentos y procesos tecnológicos (concentrados de proteínas, extractos vegetales, levaduras, etc.) y nuevas técnicas de almacenamiento, conservación, presentación, etc., ha planteado la necesidad de ampliar las técnicas analíticas y el establecimiento de nuevos sistemas de control.

En la actualidad, el desafío práctico es integrar las tradiciones milenarias con los avances de la ciencia y la nutrición personalizada, sin perder de vista la sostenibilidad ambiental, la equidad social y la salud pública, lo que está derivando en una **Nutrición personalizada de precisión** dirigida tanto al individuo y a la población, integrando facetas genéticas, nutriómicas y psico-conductuales, además de las relacionadas con los avances en medidas de la composición corporal y la definición de fenotipo individual junto a la integración de la historia dietética y clínica más el exposoma y la actividad física. Los avances de tecnologías masivas de análisis genéticos y de microbiota basados en *microarrays*/secuenciación y de tecnologías ómicas basados en cromatografía y espectrofotometría son nuevos hitos y posibilidades para una nutrición de precisión. En definitiva, la **Figura 2** ilustra la evolución de la alimentación humana como un proceso dinámico, desde los sistemas cazadores-recolectores hasta los modelos actuales basados en ciencia y tecnología. La industrialización supuso un punto de inflexión, mejorando la

disponibilidad y seguridad de los alimentos, pero también introduciendo nuevos retos para la salud. En las últimas décadas, la nutrición incorpora un enfoque preventivo, integrando epidemiología, tecnología alimentaria y salud pública. Este avance culmina en la nutrición personalizada, apoyada en biomarcadores, ómicas e inteligencia artificial. Así, la alimentación pasa de ser una respuesta a la escasez a una herramienta estratégica para promover salud y bienestar.

La evolución de la alimentación humana como un proceso dinámico, desde los sistemas cazadores-recolectores hasta los modelos actuales basados en ciencia y tecnología. La industrialización supuso un punto de inflexión, mejorando la disponibilidad y seguridad de los alimentos, pero también introduciendo nuevos retos para la salud. En las últimas décadas, la nutrición incorpora un enfoque preventivo, integrando epidemiología, tecnología alimentaria y salud pública. Este avance culmina en la nutrición personalizada, apoyada en biomarcadores, ómicas e inteligencia artificial. Así, la alimentación pasa de ser una respuesta a la escasez a una herramienta estratégica para promover salud y bienestar (**Figura 2**).

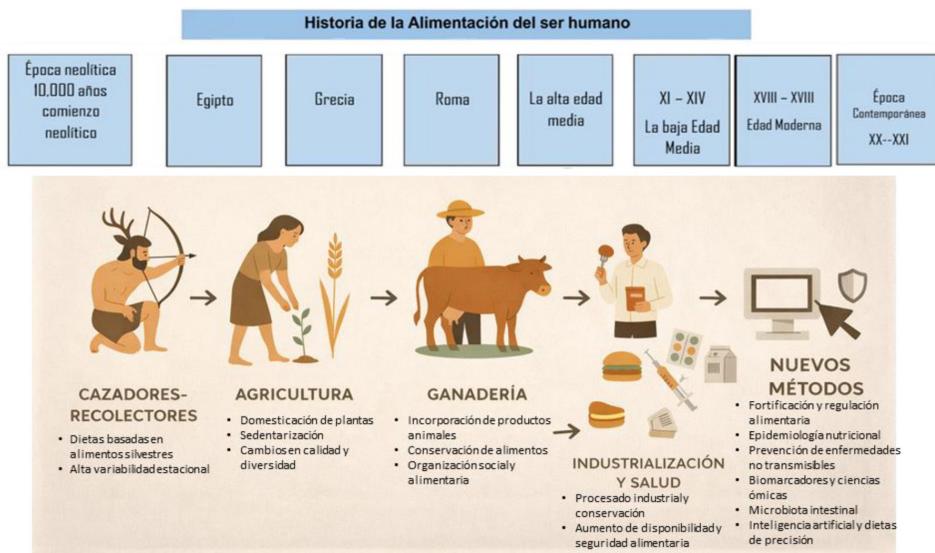


Figura 2. Evolución histórica de la Alimentación y las Ciencias de la Nutrición en el ser humano. (Elaborada con apoyo CHAT-GPT).

Además, de acuerdo con los emergentes escenarios de salud, la ingesta alimentaria debe evaluarse en relación con determinantes sociales, de satisfacción, saciedad, seguridad y sostenibilidad de modo personalizado, participativo, preventivo y prescriptivo.

NUTRICIÓN INDIVIDUALMENTE PERSONALIZADA

La Nutrición como ciencia global fue, primariamente, concebida para analizar e integrar los conocimientos asociados a la transformación de los alimentos en energía y el aporte de elementos nutritivos a través de la dieta, con objeto de cubrir las necesidades estructurales y fisiológicas de cada organismo. Esta Ciencia ha evolucionado para garantizar una longevidad al ser humano con calidad de vida, orientándose a un creciente e inseparable enfoque hacia la salud específicamente monitorizada a través de determinaciones antropométricas, marcadores bioquímicos y psico-cognitivos además de la pertinente historia clínica, con renovado énfasis en la genética, el exposoma y el estilo de vida relacionado con la dieta y de actividad física. Además, de acuerdo con los escenarios emergentes sobre alimentación, la ingesta de alimentos debe evaluarse en relación con dimensiones sociales, de seguridad, inocuidad y sostenibilidad de cada persona junto al equilibrio fisiológico y nutricional del organismo. La evolución de la nutrición individualizada se corresponde con una visión singular de cada persona, es decir prescrita a medida de los requerimientos metabólicos únicos de cada organismo, considerando la ingesta de alimentos, el fenotipo resultante e historia clínica como elementos característicos y específicos. Este concepto ha evolucionado hacia la nutrición individualmente personalizada que, además de considerar referencias antropométricas, bioquímicas, dietéticas y clínicas, también registra y evalúa antecedentes hereditarios personales y familiares y los de composición de la microbiota fecal por su carácter privativo e íntimamente vinculado a cada sujeto. En la actualidad estos conocimientos y prácticas se han visto beneficiados por el desarrollo de las ciencias globales y masivas relacionadas con la alimentación o nutriómicas, y los avances bioinformáticos apoyados en Inteligencia artificial para obtener una información y computo integradores con una dimensión multifactorial para alcanzar una nutrición personalizada de precisión.

De hecho, el concepto de nutrición individualizada es un esfuerzo con larga tradición histórica, iniciado por los antiguos griegos, entre ellos Hipócrates (“TU alimento es la base de TU salud”) y el médico romano Galeno (“actitudes y respuestas únicas a los alimentos para cada individuo”), y ha evolucionado desde entonces hasta incluir el desarrollo de herramientas globales para cuantificar multifocalmente las ingestas dietéticas individuales y analizar específicamente los cambios metabólicos de manera tipificada. Uno de los propósitos centrales de este tipo de enfoque, consiste en individualizar los datos analíticos e instrumentos actuales, para mejorar la adherencia al consejo dietético y ajustar específicamente la prescripción nutricional en cada persona sana o enferma en función de su influencia nutricional.

Ciertamente, la sobrenutrición y otros desequilibrios nutricionales se consideran factores etiológicos principales de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la esteatosis hepática, la hipertensión, los trastornos cardiovasculares, la diabetes y ciertos tipos de cáncer, así como la desnutrición y deficiencias nutricionales que van a requerir intervenciones específicas e individualmente diferentes. En efecto, las dietas densas en energía, ricas en grasas y azúcares, junto con los hábitos sedentarios o deficiencias en nutrientes, contribuyen de manera sustantiva a la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y a la malnutrición por exceso o defecto, que cursan con características diferenciales en cada persona, y que puedan afectar discriminadamente a cada organismo. Consecuentemente, la complejidad y el origen multifactorial de diversos fenotipos metabólicos y fisiopatología de diversas enfermedades requieren análisis específicos del conjunto de factores intrínsecos y extrínsecos individuales, que contribuyen a su desarrollo, con el fin de lograr un impacto dirigido a su tratamiento y prevención. Las causas concurrentes, las manifestaciones y las consecuencias mórbidas de estas afecciones se abordan actualmente de manera más eficaz mediante enfoques individuales singulares con informaciones sobre la ingesta y utilización metabólica de alimentos, en lugar de con tratamientos genéricos similares para todos.

En este contexto, la nutrición individualizada personalizada es una metodología que integra información biológica, fenotípica y clínica para diseñar recomendaciones nutricionales singularizadas y a medida. Así, la nutrición individualizada abarca genéricamente el análisis antropométrico y la caracterización de rasgos metabólicos/perfiles clínicos, así como los patrones dietéticos y la actividad física, con objeto de implementar consejos y prescripciones específicas para cada persona.

En efecto, las conexiones entre nutrición y bienestar metabólico son numerosas y de amplio alcance, tanto en el mantenimiento de la salud como en la prevención y tratamiento de enfermedades. En ese sentido, para efectuar intervenciones individualizadas que busquen mejorar la salud y la sostenibilidad, se requiere conocimiento objetivo de la ingesta dietética y de la utilización fisiológica de los alimentos. El objetivo último de la nutrición individualizada es preservar la salud y el bienestar mediante los conocimientos sobre la variabilidad metabólica humana. Sin embargo, la definición y las aplicaciones difieren según el marco de actuación. En este contexto, la “nutrición individualmente personalizada” debe considerarse como un enfoque de salud en el que la información fenotípica, metabólica y clínica se armoniza junto con otros rasgos observables para diseñar y prescribir consejos y regímenes nutricionales específicos, únicos y dirigidos

mesuradamente a cada individuo. Esta visión de una nutrición individualizada práctica debe integrar suficientemente los diferentes componentes nutricionales no siendo necesaria, en un primer estadio, la determinación de marcadores genéticos, metabolómicas o de microbiota, pero si una integración básica de la información relacionada con el aprovechamiento de los compuestos presentes en los alimentos o resultado del metabolismo corporal. Por tanto, la nutrición individualizada considera la respuesta específica diferencial a la ingesta dietética debido a aspectos fisiológicos endógenos, que influyen en el apetito y la absorción de nutrientes, el metabolismo, la asimilación y la excreción de metabolitos y productos finales, así como el impacto de factores privativos externos de cada organismo como el consumo de alimentos y la actividad física, y la valoración del impacto sobre las funciones celulares y biológicas relacionadas. En efecto, la nutrición individualizada debe implementarse para buscar el equilibrio nutricional en función de las necesidades únicas, singulares y a medida de cada organismo a partir de determinaciones de composición corporal, marcadores bioquímicos, informaciones dietéticas y de actividad física, de historia clínica y rasgos psicosociales propios de cada sujeto, reconocidos con influencia en estado nutritivo para mantener la salud y prevenir/tratar la enfermedad.

Alimentación y Dietética individualizadamente personalizada

La malnutrición y los desequilibrios nutricionales contribuyen sustancialmente a la servidumbre sanitaria y prevalencia mundial de enfermedades transmisibles y no transmisibles, con una alta incidencia global y elevados costes socioeconómicos. A nivel mundial, en el primer cuarto de siglo XXI se estima que más de 11 millones de muertes anuales son atribuibles directamente a factores relacionados con la alimentación.

Los modelos y recomendaciones dietéticas diseñadas para influir en el comportamiento alimentario y fomentar patrones saludables en los consumidores, han tenido hasta ahora un impacto bajo sobre una longevidad con calidad de vida. Por lo tanto, los objetivos de salud y bienestar vital emanados por OMS/WHO, resaltan la necesidad de promover esfuerzos globales para priorizar pautas nutricionales basadas en consumo de alimentos y dietas con alta ingesta de cereales integrales, frutas y verduras, frutos secos, semillas y legumbres, en cantidades ajustadas y diferentes para cada individuo, con una moderación en consumo de productos de origen animal, ultraprocesados y refinados. Sin embargo, la aplicación los criterios de una “dieta única” uniforme para todos y solo categorizadas por edad y sexo, no

tienen en cuenta los diversos factores biológicos que gobiernan el metabolismo de cada organismo. Así, la variabilidad interindividual humana es amplia, implicando no solo determinantes genéticos, fenotípicos y fisiológicos, historial médico y de estilo de vida, sino también hábitos alimentarios y actividad física, juntamente con factores culturales y socioeconómicos, e incluyendo el entorno alimentario, la gastronomía y el nivel educativo, que interactúan de forma diferente en cada persona. Esta gama de posibles recíprocas influencias dentro del ámbito dietético alimentario ha llevado a la investigación e impulso de proyectos de individualización nutricional para mejorar los patrones dietéticos y a la definición de declaraciones y documentos de posicionamiento sobre alimentación personalizada, que consideren escenarios tanto de nutrición individual como colectiva.

Las relaciones entre la alimentación y el bienestar metabólico son diversas y de trascendencia específica, tanto en lo que respecta al mantenimiento de la salud como a la prevención y tratamiento de enfermedades. Para poner en práctica intervenciones personalizadas saludables se requiere la medida y valoración de la ingesta dietética y evaluar el impacto metabólico del consumo de alimentos sobre las células, tejidos y órganos del ser humano. En este contexto, la evaluación del estado nutricional se realiza de forma rutinaria para identificar la malnutrición y desequilibrios metabólicos; sin embargo, los esfuerzos ahora se centran cada vez más en personalizar y cuantificar los factores que contribuyen a la malnutrición, tanto por desnutrición como por sobrenutrición. De hecho, el concepto de nutrición personalizada ha sido un empeño de larga trayectoria, al que se aludió en la antigüedad con el adagio ovidiano de que hay más enfermos distintos que enfermedades o, dicho de otro modo, que no hay enfermedades sino enfermos como fue recapitulado por Gregorio Marañón en sus escritos. Por otra parte, anteriormente Claude Bernard en el siglo XIX señaló que “la vida saludable no se encuentra solo en el organismo interno, ni solo en el ambiente externo, sino en ambos” Desde entonces, este principio ha evolucionado con el desarrollo de herramientas globales para cuantificar e integrar específicamente diversos factores fisiopatológicos, así como para categorizar los elementos relacionados con la medida de la salud. Este empeño permite personalizar y relación con rigor los distintos factores involucrados en la salud y formalizar con precisión prescripciones, mensajes y consejos dieto-nutricionales.

El objetivo final de la alimentación individualizadamente personalizada es preservar o mejorar la salud y el bienestar mediante asesoramiento dietético y desarrollo de productos o intervenciones integradas, que asuman e interpreten la variabilidad humana para promover intervenciones singulares para cada organismo. Sin embargo, no existe un consenso internacional sobre la definición de alimentación indivi-

dualizada excepto que sirve como plataforma multifactorial para una actuación saludable multidisciplinar, cuya terminología, componentes y definición varía según el país, el campo de la salud y el alcance sanitario. Por ejemplo, los términos de nutrición en salud pública y de epidemiología saludable se han acuñado para considerar las necesidades de las intervenciones de salud digital y promover políticas de salud pública basados en datos multifactoriales para prevenir enfermedades transmisibles y no transmisibles, así como integrar los determinantes de estilo de vida y sociales, implicados en la salud y también para diseñar políticas de nutrición con un enfoque multifactorial. Para el propósito de esta ocasión, la alimentación individualizada se puede definir como un enfoque en el que se utiliza información personal genética, metabólica y de microbiota, fenotípica, nutricional/dietética y del estilo de vida, integrando toda información relevante para diseñar un asesoramiento y apoyo nutricional tipificado y a medida para cada individuo. Según el ámbito de aplicación en el campo del consejo nutricional y de la intervención metabólica, la Nutrición individualizadamente personalizada podría categorizarse en tres niveles:

1. Nutrición genérica adaptada a los consejos y características típicas de los diferentes grupos de población y riesgo, utilizando medios tradicionales, así como tecnologías convencionales dirigidas individualmente a cada persona.
2. Consejo nutricional singularizado personalmente a nivel de cada individuo, incluyendo las características fenotípicas individuales propias, tales como medidas antropométricas, determinaciones bioquímicas y variables clínicas, sociodemográficas y de estilo de vida más las asociadas al exposoma.
3. Consejo nutricional personalizado de precisión basado en los antecedentes familiares y en la información genética, metagenómica y metabólica disponible de cada individuo, así como las interacciones fenotípicas correspondientes, preferiblemente integradas con instrumentos digitales bioinformáticos y de inteligencia artificial.

Para considerar que se realiza una nutrición con máximo nivel de personalización se debe recopilar el estatus fenotípico, toda la historia clínica personal y familiar, las alergias e intolerancias a los alimentos, la situación psicosocial, las preferencias alimentarias, la actividad física, etc. con el fin de disponer de una visión completa del estado nutricional. Además, deben basarse en el acervo genético y el microbioma fecal de ese individuo con lo que poder identificar las variantes y mutaciones específicas que hacen que el organismo pueda comportarse de manera diferente tras el consumo de algunos alimentos o frente a ciertas dietas o intervenciones nutricionales, haciéndolas más o menos efectivas para su salud, en función del conocimiento del genotipo o del microbioma intestinal, respectivamente.

En este contexto, las actuaciones correspondientes a una nutrición personalizada deben considerarse individualmente específicas, únicas, singulares y “a medida”, lo que pone de manifiesto la importancia de la herencia genética en el momento de caracterizar la diversificación metabólica interindividual. Estas variantes genéticas pueden afectar distintamente a cada individuo, modificando las necesidades y la utilización de los nutrientes, así como el apetito y las preferencias alimenticias, provocando así una respuesta metabólica diferencial tras la ingesta de distintos alimentos y nutrientes.

El avance producido por las investigaciones sobre el genoma y el reconocimiento de la variabilidad genética humana, junto con el abaratamiento de los costes para la secuenciación y la caracterización variantes genéticas, están permitiendo progresos sustanciales de la personalización en las ciencias de la Nutrición y la Medicina. En efecto, la identificación temprana de los polimorfismos nucleotídicos y mutaciones genéticas está contribuyendo eficientemente a explicar las variaciones de los requerimientos nutricionales y las diferentes respuestas metabólicas que se producen entre personas y grupos de población específicos. Esta evolución ha facilitado el desarrollo del concepto de Dietética personalizada de precisión, que considera globalmente aquellos factores endógenos (genéticos y fenotípicos) y exógenos (dieta, actividad física, clima, etc.) relacionados con la alimentación, permitiendo la implementación de guías y cambios en las recomendaciones dietéticas. Algunas aplicaciones pioneras de dietética individualizada se han concretado en el diagnóstico de errores congénitos del metabolismo como la fenilcetonuria, la intolerancia a lactosa u otras moléculas o enfermedades como la hipercolesterolemia familiar, además del diseño de cómputos de predisposición genética (GPS) para cuantificar el riesgo genético y prescribir pautas nutricionales específicas genéticamente personalizadas.

Consecuentemente el desarrollo de la Nutrición individualmente personalizada está orientando a un reconocimiento de las variaciones individuales en las necesidades fisiológicas de las personas, dependiente del fenotipo y el genotipo, así como la microbiota fecal como elemento de personalización de la ingesta dietética y de alteraciones vinculadas a patologías específicas, donde pueden prescribirse patrones dietéticos específicos. El microbioma gastro-intestinal permite distinguir consumos de alimentos y caracterizar pautas dietéticas concretas como la dieta mediterránea o patrones occidentalizados, afectando a la presencia fecal de *Firmicutes*, *Bacterioidetes* y otras taxa. La composición de la microbiota fecal también se empieza a aplicar para diagnosticar y tratar dietéticamente algunas

afecciones relacionadas con la obesidad, la diabetes y dislipemias, así como la prescripción de probióticos, aunque con relativo éxito hasta ahora. Los microrganismos más repetidamente asociados con trastornos metabólicos o con su papel terapéutico incluyen *Akkermansia*, *Fecalobacterium*, *bacteroides*, *Alistipes*, *Prevotela*, *Bifidobacterium*, entre otros.

Al mismo tiempo, junto a la creciente disponibilidad de información genética y de los perfiles de microbioma, los avances en los dispositivos electrónicos (los biosensores de recogida de datos dietéticos y metabólico), más la progresiva capacidad de grandes análisis bioinformáticos de las últimas décadas, está permitiendo el desarrollo de nuevas metodologías avanzadas de Dietética personalizada, lo que podría contribuir a su aplicación en medicina preventiva y en la salud pública. Sin embargo, esta oportunidad de uso masivo de información personal, incluyendo la información genética generada, debe ser procesada cuidadosa y éticamente ante la posible comercialización de productos y servicios de genómica, lo cual ha sido y es objeto de diversos debates jurídicos y económicos en cuanto a su aplicación inmediata. De este modo, el proceso desde la toma de muestras hasta la interpretación del componente genético y de la microbiota fecal conlleva consideraciones legales y socio-sanitarias relacionadas con la custodia de los datos, la potencial implementación dentro del sistema nacional de salud, al requerir supervisión facultativa cualificada y la cuantía de los costes asociados.

En la actualidad no puede considerarse que se haya llegado al consejo dietético plenamente personalizado, si bien cada vez más cerca de alcanzar este último nivel gracias a una mayor accesibilidad y expansión del análisis genotípico y de la composición de la microbiota de cada persona. Cada vez existe un mayor número de empresas que ofrecen diferentes servicios para prescribir un consejo dietético integrando el análisis genético con el resto de información personal. Esta nueva aproximación permite caracterizar y alcanzar un mejor estado de salud y bienestar metabólico al ajustar las recomendaciones nutricionales, considerando las particularidades personales (genéticas y metagenómicas) de cada individuo. A partir de estos razonamientos, se extiende el concepto de Nutrición y Dietética de precisión colectiva, que permite la identificación de subgrupos nutricionales y metabólicos específicos. La Dietética de precisión tiene en cuenta no sólo estos subconjuntos de población que comparten características genotípicas/étnicas y fenotípicas comunes, sino además una exhaustiva valoración de la información personal clásica, que ya se utilizaba en el asesoramiento nutricional de rutina, como la historia médica, la edad, el sexo, la actividad fí-

sica, el estado psicológico y social, así como también las preferencias alimenticias y las situaciones metabólicas y fisio(pato)lógicas especiales, considerando las interacciones entre todos estos factores y el bienestar nutricional y la calidad de vida debidamente apoyadas en soportes bioinformáticos y de Inteligencia Artificial.

La evidencia científica utilizada para desarrollar enfoques de dietética personalizada es multidisciplinaria, abarcando estudios *in vitro*, estudios en animales, estudios *in silico*, estudios epidemiológicos e intervenciones nutricionales, incluidos ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). En los últimos años, se han realizado numerosas revisiones en este campo, centradas en diferentes técnicas y disciplinas científicas. Por ejemplo, una revisión sistemática de 2021 de RCTs tuvo como objetivo examinar la evidencia sobre si la ingesta dietética mejora en mayor medida en los participantes aleatorizados para recibir recomendaciones nutricionales personalizadas en comparación con las recomendaciones dietéticas generales. Los resultados de esta revisión de once RCTs incluyeron la recomendación de recopilar información y realizar un examen lo más completo posible de los datos de cada persona. Aunque la mayoría de los estudios incluidos adoptaron una base biológica para la individualización, las estrategias para implementar estas intervenciones dietética derivaron y proporcionaron únicamente consejos dietarios personalizados basados en información fenotípica con énfasis en los aspectos nutricionales y metabólicos. Por ejemplo, algunos estudios seleccionaron genotipos conocidos por impactar el metabolismo de nutrientes, como apolipoproteína E (APOE), que regula el metabolismo de las lipoproteínas, y posteriormente analizaron la respuesta diferencial a la ingesta de grasas saturadas. Los hallazgos de estos estudios mostraron que la dieta es un importante factor exógeno-ambiental, que interactúa con los genes para modular la probabilidad de desarrollar alteraciones en el metabolismo lipídico y la relación entre dieta y genes en presencia de otras enfermedades crónicas como la obesidad. En otro estudio conducido en población mestiza mexicana, la ingesta dietética de grasa modificó el efecto de las variantes genéticas APOA5 y LEPR sobre los triglicéridos séricos, los niveles de colesterol y la obesidad. Asimismo, una revisión sistemática señaló el impacto de las recomendaciones dietéticas personalizadas basadas en variantes genéticas relacionadas con los lípidos, destacando interacciones gen-nutrientes como *LIPC*, *LPL*, *FABP2*, *CETP*, APOE, entre otras, así como del ácido fólico con polimorfismos relacionados con la homocisteína lo cual puede influir en la preparación de futuras guías alimentarias e ingestas de referencia.

En este contexto, el proyecto europeo Food4Me investigó las interacciones de la herencia genética, con marcadores bioquímicos, medidas antropométricas y valoración del estilo de vida lo que permitió diseñar 243 dietas diferentes en función del genotipo y el fenotipo. Otras investigaciones pioneras en el campo de la alimentación personalizada han reiterado que el diseño exitoso de intervenciones dietéticas de precisión probablemente deberá incorporar específicamente datos basados en “multi-ómicas”, enfocados en reducir el riesgo de obesidad, diabetes, dislipemia y cáncer y sus interacciones nutrigenómicas. Otra aplicación nutrigenética publicada evidenció un análisis integrador de variables exógenas tradicionales junto con aspectos endógenos individualizados para la prescripción de dietas antiinflamatorias personalizadas en enfermedades crónicas y transmisibles. La integración bioinformática de técnicas globales de alto rendimiento basadas en genómica nutricional, epigenética, metabolómica y metagenómica es esencial para su aplicación en enfoques de dietética de personalizada de precisión.

Otros estudios exploratorios llevados a cabo en diversos países europeos, incluidos Reino Unido, Irlanda, Grecia, España, Alemania, Países Bajos, Finlandia, Suecia y Dinamarca, así como en Australia, Canadá y Estados Unidos, incluyendo poblaciones inmigrantes como estadounidenses de origen tailandés, hongkoneses e hispanos de origen caribeño han sido publicadas utilizando tecnologías de alto rendimiento incluyendo la metagenómica basada en *shotgun sequencing* para caracterizar la diversidad y función del microbioma, la RT-qPCR para examinar el genotipo y cuantificar la expresión génica, así como herramientas metabolómicas apoyadas en análisis bioinformáticos correspondientes para integrarlas con precisa información de estado nutricional, así como diagnóstico y pronóstico en enfermedades metabólicas para una dietética individualizada de precisión con aplicación traslacional.

Biomarcadores metabólicos relacionados con la nutrición personalizada

Los biomarcadores metabólicos son moléculas, metabolitos, componentes celulares o determinaciones funcionales, que sirven para reflejar estados nutricionales, fisiológicos del organismo, o de consumos dietéticos y para monitorizar respuestas a intervenciones nutricionales o farmacológicas, como para desarrollar y diseñar índices de ingesta/administración, de situación metabólica o de respuesta a la dieta.

Un biomarcador nutricional-metabólico apto debe mostrar características analíticas de especificidad para un nutriente o alimento, vía metabólica o estado fisiológico, de sensibilidad para detectar cambios metabólicos, de reproducibilidad entre métodos y laboratorios, de estabilidad biológica, y contar con validación analítica (precisión, exactitud, límites de detección conocidos). Las características biológicas deben suponer una relación causal o fisiológica evidente con la vía metabólica evaluada, un tiempo de respuesta adecuado a la intervención, representatividad del comportamiento o espécimen biológico analizado y no ser invasivo o mínimamente invasivo en la medida de lo posible. Por otra parte, las características clínicas y aplicativas de un biomarcador deben asumir interpretación clara y normalizada en población general y con alteraciones metabólicas, una utilidad predictiva o pronóstica (riesgo cardio metabólico, inflamación, sarcopenia, etc.), y con una alta capacidad para guiar decisiones clínicas y de salud pública. Por tanto, se han descrito biomarcadores de ingesta dietética como ácido fólico de la adherencia a la dieta mediterránea, ácido hipúrico como indicador de consumo de frutos secos, biomarcadores de estado nutricional como ferritina sanguínea, selenio en uñas, vitamina D en suero, biomarcadores de efecto o función metabólica como el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), PCR de respuesta inflamatoria, perfil lipoproteico de metabolismo lipídico o aminoácidos de metabolismo proteico o de relaciones microbiota-nutrición tales como niveles de microorganismos fecales relacionados con fibra fermentable. Todo lo cual presenta evidentes aplicaciones en clínica nutricional, y en la evaluación del estado nutricional, incluyendo deficiencias y riesgo metabólico, la monitorización de intervenciones nutricionales (dietas, suplementos, ayuno), la Identificación de biotipos metabólicos (insulina-resistente, inflamatorio, lipogénico), implementación de medicina de precisión y prescripción dietética personalizada, la estratificación fenotípica de pacientes en salud pública y epidemiología nutricional, incluyendo la determinación del riesgo poblacional de enfermedades cardio metabólicas, la desnutrición oculta, la inflamación crónica de bajo grado, entre otras muchas.

En definitiva, biomarcadores metabólicos en nutrición permiten integrar datos de ingesta dietética, metabolismo, inmunidad/inflamación, microbiota, aspectos familiares, fenotipo y estado clínico para una nutrición individualizada en función del estado metabólico. La prescripción de intervención dietética determinada por la evidencia junto a la investigación de mecanismos fisiopatológicos relacionados con la alimentación se están beneficiando de avances en inteligencia artificial.

Individualización de la nutrición en función del genotipo

Gracias a los avances científicos que se han producido en estos últimos años, el acceso a los análisis genéticos ha pasado de estar selectivamente dentro del ámbito de la investigación científica a ser accesibles para la población en general a un coste razonable. Además, cada vez existe una mayor variedad de test nutri-genéticos, algunos con más de 2 millones de variantes genéticas relacionadas con el metabolismo, más específicos y orientados a la nutrición personalizada y disponibles para el consumidor. Debido al incremento del número de empresas que ofrecen este servicio, estas pruebas genéticas tienen más valor práctico y cada vez se ofrecen a precios más competitivos.

Sin embargo, el uso de análisis genéticos puede ser una herramienta controvertida si no va asociado al consejo facultativo-profesional, que ayude a entender al paciente los datos que está recibiendo. La información genética puede predecir la predisposición a futuras enfermedades, pero no la certeza de que se vaya a desarrollar esa enfermedad. En el caso de pruebas genéticas en el ámbito nutricional, siempre es preceptivo que el consejo sea dado por un profesional de la Sanidad, ya que la información obtenida en los tests genéticos puede ayudar a un diagnóstico precoz del riesgo de padecer una enfermedad metabólica, pudiendo hacer una intervención nutricional temprana y previa a la aparición de la enfermedad. Por ejemplo, la detección anticipada de hipercolesterolemia familiar y un consejo nutricional adecuado como tratamiento para esa enfermedad, evitará trastornos posteriores que pueden afectar gravemente a la salud de esa persona, lo que también es aplicable a las pruebas perinatales de Fenilcetonuria con las consiguientes implicaciones familiares.

No se debe pensar sólo en las pruebas genéticas como una herramienta que puede ayudar a predecir el riesgo de padecer ciertas enfermedades si no como un apoyo para personalizar el consejo nutricional, ya que se han descrito polimorfismos relacionados con genes que codifican mecanismos implicados en la regulación de aspectos conductuales y emocionales relacionados con la alimentación. Comprendiendo estas variantes genéticas individuales y portadores de polimorfismos relacionados con el metabolismo, se podrá llegar a un grado de personalización que permitirá aumentar las posibilidades de una buena adherencia al patrón dietético aplicable a esa persona y aumentar así la motivación del paciente para conseguir un cambio en el patrón dietético individual.

Determinación de nutritipos y nutríndices

En la actualidad, una limitación que presenta la nutrición personalizada consiste en que el número de polimorfismos o SNPs relevantes para el consejo nutricional con suficiente evidencia científica es aún limitado y es necesario seguir investigando en esta línea para conseguir una descripción detallada de los efectos e interacciones que cada variante de los diferentes SNP puede tener sobre la salud individual. En este sentido, elaborar el consejo nutricional con garantía, así como la incorporación e integración de las diferentes ómicas, como la metabolómica en el consejo dietético junto con el análisis bioinformático e interacciones entre todos esos datos son elementos de futura y prometedora aplicación. En este contexto, ya es posible identificar y analizar objetivamente modelos prácticos y tipos de estudios con relevancia e impacto global en salud, para una nutrición personalizada basada en la definición de categorías cualitativas, estratos o “**nutritipos**”, agrupados en “clústeres” de características nutricionales y metabólicas similares, y en la cuantificación por cálculos objetivos o “puntuaciones” para la definición de “Nutriíndices” de salud y bienestar metabólico individual.

En el primer cuarto del siglo XXI, la evaluación del estado nutricional, así como la estimación de la susceptibilidad a padecer alguna enfermedad, está basada en la evaluación de los hábitos nutricionales y del estilo de vida. Sin embargo, son varias las iniciativas que han tratado de desarrollar herramientas de cribado más específicas, que ayuden a simplificar la toma de decisiones en la práctica nutricional. Asimismo, algunos investigadores plantean que el estudio del conjunto de estos factores personales puede ayudar a establecer determinados perfiles individuales o grupos de personas (nutritipos) en los que el desarrollo de ciertas enfermedades metabólicas puede acompañar a variaciones genéticas o factores nutrigenéticos específicos asociados. Así, diversos estudios epidemiológicos han desarrollado diferentes metodologías para clasificar los individuos en subgrupos o conglomerados atendiendo a las similitudes en las características nutricionales y metabólicas que presentan estos subgrupos, conglomerados o “cluster”. Estos métodos ayudan a definir los diferentes perfiles o patrones de alimentación presentes en una población y su adecuación a las recomendaciones nutricionales. La definición de estos patrones o nutritipos permite individualizar el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades metabólicas y realizar intervenciones de dietoterapia específicas para promover el bienestar nutricional. Además, algunos estudios han evidenciado la presencia de interacciones entre estos nutritipos y la influencia de la diversidad genética en el metabolismo relacionado con la nutrición individual.

Por otro lado, aunque hoy en día el poder predictivo de los marcadores genéticos no haya sido aun el esperado en el ámbito de la nutrición, existen diversos estudios que presentan un potencial uso de las graduaciones del riesgo genético a través de GPS o cómputos de la predisposición genética como herramienta de clasificación, cuando esta puntuación se combina con otros indicadores implicados en vías de señalización cercanas. La consideración de las interacciones entre gen y nutrientes incrementa la complejidad en la elección de los hábitos dietéticos más adecuados para cada individuo. Esta situación ha promovido el desarrollo de estrategias para el diseño y validación de estas herramientas de cribado que se encargan de recolectar marcadores clínicos, nutricionales, de estilo de vida y otros marcadores fenotípicos y genéticos con el fin de generar “nutritipos” integradores, que permitan categorizar a los individuos según el riesgo de padecer distintas enfermedades. Para llevar a cabo la integración de esta información se utilizan diferentes herramientas informáticas que filtran y seleccionan aquellos marcadores que se asocian de manera significativa con los diferentes perfiles y patrones dietéticos a diferentes niveles.

Algunos investigadores sugieren que estos avances en la determinación de estos grupos de población permitirán progresar a la siguiente fase de actuación en abordaje nutricional en áreas de salud pública mediante el uso de herramientas de cribado para la identificación de nutritipos de riesgo que se puedan ver altamente beneficiados de recomendaciones y consejos específicos para cada grupo. Además, los resultados obtenidos hasta el momento aportan luz acerca del uso de estos marcadores como potenciales herramientas de bajo coste y fáciles de usar que se puedan aplicar en la categorización individual según el estado nutritivo para el cribado de pacientes. En este sentido, la definición de nutritipos, es decir, la categorización de los individuos según sus características nutricionales (al igual que la obesidad se ha clasificado en tipo manzana o tipo pera), permitirá la integración de información personal de los pacientes para su aplicación en servicios clínicos y estudios futuros, permitiendo determinar el tipo de información complementaria necesaria (desde análisis bioquímicos, metabolómicos y genéticos) para lograr una mayor precisión y personalización en el asesoramiento dieto-nutricional. Además, el uso de variables y marcadores personales, fenotípicos y genotípicos consigue, a través de ecuaciones y técnicas nutrimétricas junto con cuestionarios validados sobre alimentación y actividad física, la cuantificación del bienestar nutricional.

Los **nutríndices de calidad dietética y estado nutricional** son indicadores cuantitativos o cualitativos que permiten evaluar la adecuación de la ingesta de alimentos y nutrientes y el estado nutricional de individuos o poblaciones, respectivamente.

Estos marcadores buscan reflejar la relación entre los patrones de consumo alimentario, la ingesta de nutrientes y su impacto en la salud y riesgo de enfermedad.

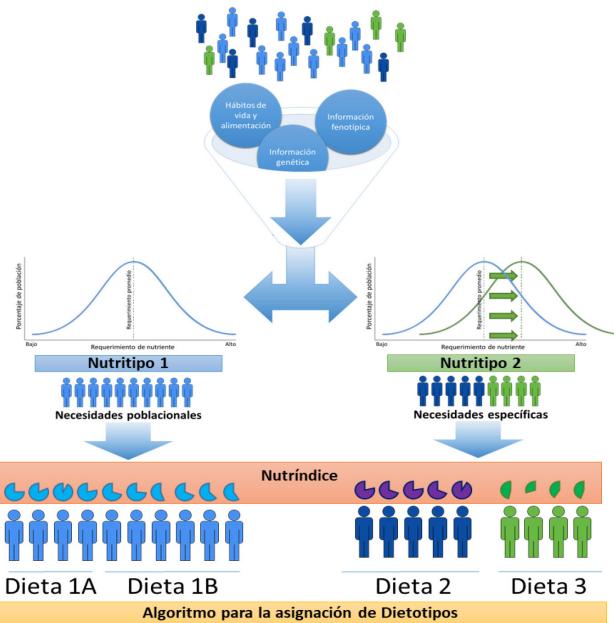


Figura 3. Definición de los **algoritmos dietéticos** para la asignación de la dieta personalizada para cada individuo en la nutrición de precisión. El algoritmo permite la selección de la dieta más adecuada a partir de información individual que determina la variación de las necesidades específicas para nutrientes según el nutritipo y la cuantificación del estado nutricional mediante el **nutríndice**. (Adaptada de Plenufar 7, CGCOF).

Un marcador de calidad dietética debe cumplir con ciertas propiedades metodológicas, tales como validez científica sustentada en evidencia epidemiológica y clínica, sensibilidad para detectar cambios en la dieta o estado nutricional, especificidad para diferenciar entre poblaciones o individuos con distinto nivel para esa variable, fiabilidad y reproducibilidad de ofrecer resultados consistentes en diferentes contextos, aplicabilidad de ser útil en la práctica nutricional, en la investigación y en salud pública así como, importantemente, por su carácter predictivo para relacionarse con desenlaces de salud a corto y largo plazo. Los **tipos de nutríndices** puede ser **dietéticos** basados en ingestas de alimentos (registros de 24h, cuestionarios de frecuencia, ...) y de adhesión a patrones de dietas saludables (ej. dieta mediterránea con MEDAS, EAT Planetary Lancet, HEI, DASH, Nova...). Los nutríndices puede ser también biológicos, apoyados en determinaciones antropométricas y de composición corporal o bioquímicas y hematológicas, inmunológicas, normalmen-

te en sangre u orina. Los indicadores funcionales (presión arterial, VO₂ máx.), de calidad del sueño, de actividad física con acelerómetros y cuestionarios y **los nutríndices** clínicos y métricas fenotípicas pueden estar orientados a la medida de la salud nutricional específicamente o a la calidad de vida (SF-36,), como marcadores cognitivos, Mini Mental, para malnutrición clínica tales como MUST, NRS-2002, SGA, CONUT, PNI y GNR, I, de salud cardio metabólica: como LS7, LE8, MetS, Framingham, Reynolds, o también como marcadores de función renal con pruebas de aclaramiento renal, y de función hepática como HSI, FLI, entre muchos otros, o escalas de fragilidad como MNA, y epidemiológicas para detectar prevalencia de desnutrición o enfermedades crónicas. Estos nutríndices, mediante algoritmos y guías adecuadas, permiten estratificar a la población con fines diagnósticos y de pronóstico de evolución terapéutica en función de nutritipos (**Figura 3**).

Monitorización continua de variables fisiológicas, dietéticas y de estilo de vida: la era de los biosensores

La nutrición personalizada se apoya en biomarcadores metabólicos y del estado nutritivo estático o transversal, que incluye cuestionarios objetivos para medir el estilo y calidad de vida, determinaciones de composición corporal y bioquímicas, de historia dietética y clínica y situación emocional en relación a la edad el sexo y la salud objetiva. Los marcadores funcionales orgánicos del estado, redox, de inmunocompetencia, de coagulación, de resistencia a la insulina, de inflamación, etc. junto a la caracterización de la edad biológica y el envejecimiento representan otra aproximación para prescribir integradamente pautas de nutrición y dietética individualmente personalizadas. Los instrumentos basados en aplicaciones *online* son útiles para establecer relaciones de marcadores de salud, incluyendo la asociación de la microbiota con la ingesta de alimentos y su influencia en el eje salud-enfermedad.

El empleo de APP para seguimiento dietético y acelerómetros para estimar la actividad física, vinculados a móviles también son estrategias de creciente implementación para individualizar la medida de la nutrición y la salud. Además, con el rápido desarrollo de la tecnología bioinformática se han adquirido nuevas capacidades para registrar cuándo, qué y cuánto comen y beben las personas, lo que comienza a arrojar luz sobre una nutrición personalizada más inteligente y precisa y con aplicaciones reales.

Los métodos tradicionales de evaluación dietética y de estilo de vida, incluidos los cuestionarios de frecuencia de consumo, los registros de dieta, los recordatorios die-

téticos, las evaluaciones de actividad física, de sueño o de calidad de vida, presentan una resolución limitada y múltiples desviaciones. La recogida de datos y los diarios de recuerdo de 24-72 h son laboriosos de cumplimentar, y donde los cuestionarios de frecuencia dietética solo recogen la ingesta media y ambos se ven afectados por errores en la estimación de porciones y sesgos derivados de una auto-declaración subjetiva, por lo que se han desarrollado versiones digitales y aplicaciones en línea, pero los problemas de subregistro y de estimación del tamaño de las porciones persisten, además, la calidad de las tablas de composición de alimentos es todavía baja e incompleta, es ahí donde métodos metabolómicos pueden ser de utilidad como biosensores para estimar objetivamente el consumo dietético de alimentos.

Un análisis reciente de programas y aplicaciones de nutrición personalizada basados en IA comparó su nivel de desarrollo y funciones, encontrándose que estos sistemas han ido avanzando en el reconocimiento de alimentos, el registro y monitoreo de la dieta, la evaluación nutricional y la recomendación de nutrientes y recetas. Sin embargo, la mayoría aún presenta un bajo nivel de competencia, aunque las nuevas tendencias que combinan algoritmos avanzados de IA, sensores inteligentes y metadata o Big data están dando lugar a aplicaciones emergentes en nutrición en tiempo real y de alta precisión. La creciente disponibilidad de sensores y dispositivos electrónicos personales en los hogares complementará y mejorará la exactitud de los métodos basados en imágenes y cuestionarios para el seguimiento de la ingesta dietética.

Por otra parte, la monitorización continua de señales vitales y fisiológicas a lo largo del tiempo desempeña un papel fundamental en la evaluación integral del estado de salud, permitiendo la predicción temprana de enfermedades, la auto diagnosis, las terapias personalizadas y mejor tratamiento de patologías crónicas. Los recientes avances en electrónica portable, en particular aquellos integrados en dispositivos cutáneos o textiles, han facilitado la monitorización continua de bioseñales durante las actividades cotidianas. En este contexto, el monitoreo continuo de cuerpos cetónicos o de glucemia en respuesta a la dieta está siendo incorporado en estrategias de nutrición de precisión. Otros biosensores en desarrollo muy avanzado incluyen los orientados a medir triglicéridos o colesterol mediante soportes de contacto inteligentes, sistemas de registro de ECG o múltiples dispositivos de muñeca capaces de evaluar actividad física, estrés, sueño y otros parámetros biológicos.

Asimismo, se están comercializando servicios de nutrición de precisión que emplean kits de recolección y análisis en el hogar (muestras de ADN, de heces, tarje-

tas de sangre seca y monitores continuos de glucosa), ya disponibles en el mercado. El desarrollo de dispositivos más completos podría reemplazar algunas de las opciones actuales y permitir un seguimiento de nutrientes, conductas y medidas de salud en tiempo real y con mayor resolución. Aunque aún se encuentran en fases tempranas, la frontera siguiente en este campo apunta a la interfaz cerebro-computador, cuya incorporación a los ensayos de intervención nutricional sigue siendo incierta. Sin embargo, la nueva era de la nutrición de precisión promete una mejor comprensión de la prevención de enfermedades y del mantenimiento de la salud. Estudios paradigmáticos de investigadores hebreos y estadounidenses publicados en 2022 por su trascendencia traslacional consistió en predecir la glucemia con gran precisión basada en datos antropométricos, bioquímicos, dietéticos y de microbiota (**Figura 4**), lo cual complementa documentos de consenso y publicaciones sobre clasificación y categorización de distintas condiciones fisiopatológicas como la diabetes y la enfermedad hepática, lo cual augura una gran capacitación para integrar datos fenotípicos y de naturaleza ómica, sustentados y complementados por los avances en IA y ML esperados en los próximos años.

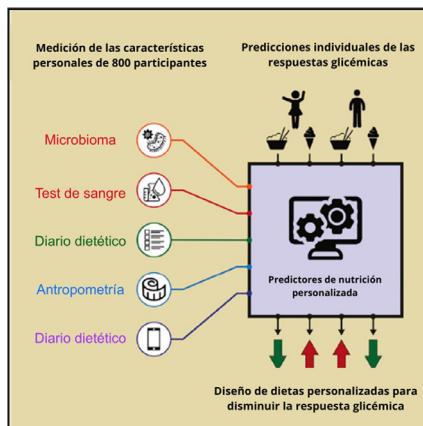


Figura 4. Diseño de dietas personalizadas basadas en datos antropométricos bioquímicos, dietéticos, de actividad física y microbiota fecal. (Editada a partir de Zeevi et al. Cell 2015).

Otra consideración importante es que el enfoque de nutrición personalizada no debe ser incompatible con las recomendaciones nutricionales saludables destinadas a orientar dietéticamente a la población. De hecho, el seguimiento de errores congénitos del metabolismo representa ejemplos paradigmáticos de nutrición individualmente personalizada para controlar el aporte dietético de nutrientes con evidente proyección en epidemiología y salud pública como es el caso de fenilcetonuria.

NUTRICIÓN PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

El concepto tradicional de Nutrición individualizada ha estado asociado a cubrir las necesidades energéticas y nutrientes para la función normal de todos los procesos fisiológicos del organismo. Sin embargo, el concepto de Nutrición actual abarca un campo mayor y no solo considera el mantenimiento de un mero “balance” nutritivo en cada individuo, donde no solo la composición de los alimentos y calidad de la dieta respecto a demandas metabólicas tienen un papel fundamental, sino también la caracterización profunda, detallada y con precisión de un gran número de variables y factores relacionados con los procesos metabólicos del organismo relacionados con la alimentación y su impacto sobre la salud.

Los principios de nutrición de precisión, disciplina en constante evolución, se fundamentan en la prescripción de pautas nutricionales personalizadas a medida, a partir de la integración multidisciplinar de numerosos datos, variables y marcadores diversos de salud y de alimentación para el mantenimiento de una homeostasis metabólica saludable y decidir una terapéutica en la enfermedad de forma singular e individualizada basada en múltiples datos nutricionales y metabólicos de esa persona. Así, el seguimiento nutricional de rutas bioquímicas y de la malnutrición, trastornos neuroendocrinos, desequilibrios fisiopatológicos, manifestaciones inflamatorias/hematológicas o enfermedades neoplásicas y tumorales, trastornos cardiovasculares, mediante abordajes nutricionales integrales son objeto de la nutrición de precisión, tanto para el mantenimiento de la salud habitual como para la práctica clínica. Por tanto, la nutrición personalizada de precisión consiste en la integración multifactorial de un elevado número de determinantes dietéticos características fenotípicas y de salud, así como el examen y computo de los factores de riesgo asociados. Esta aproximación de salud integral requiere la aplicación de tecnologías globales u ómicas de alto rendimiento, para el cribado global de amplias colecciones de biomoléculas que participan en diversas rutas de nutrientes, así como el procesado de datos con herramientas bioinformáticas y de Inteligencia artificial.

Un objetivo fundamental de la Nutrición de precisión es la identificación temprana de individuos con potencial riesgo de desarrollo de ciertas enfermedades, o que presenten cambios en su pronóstico o en su respuesta al tratamiento debido a divergencias en la biología subyacente u otras características. Hasta la fecha, la estimación de la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades cardio-metabólicas se ha establecido principalmente a través de la recopilación de hábitos de estilo de vida, información fenotípica y otros datos relacionados con la historia

clínica y dietética. Sin embargo, el aumento en la disponibilidad de información genética, metabolómica (u otras ómicas) y el desarrollo de nuevos dispositivos de monitorización, ha creado la oportunidad para diversas iniciativas que tienen como propósito la integración de todos estos datos en la práctica clínica, con el fin de agregar un componente personal que ayude a definir con más precisión y fidelidad el tratamiento nutricional más adecuado para cada persona y que permite predecir su posterior evolución.

Uno de los principales retos de la integración de estos datos en la actualidad, es su naturaleza multidimensional. El desarrollo de algoritmos de decisión y herramientas de cribado mediante la aplicación de técnicas de *machine learning* e inteligencia artificial, junto con los avances bioinformáticos, está permitiendo hacer frente a esta complejidad presente en los datos. Estos análisis tratan de encontrar las características fenotípicas o genotípicas subyacentes que permitirán predecir de forma más exacta el riesgo de enfermedad, la respuesta al tratamiento o el pronóstico individual en función de sus propias características. Por otro lado, el incremento de la digitalización de toda esta masa de información está generando grandes bases de datos agregadas, lo que supone otro de los desafíos de la nutrición de precisión. Sin embargo, el crecimiento exponencial de las capacidades informáticas llevadas a cabo en los últimos años, basadas en el desarrollo de procesos informáticos de alto rendimiento, permite procesar el elevado tamaño de estos datos multidimensionales y metadata. Todos estos avances están ofreciendo la oportunidad de examinar, interpretar y adaptar con más detalle y precisión las intervenciones nutricionales individuales, tanto a nivel preventivo como de tratamiento de la enfermedad.

Una faceta de creciente interés en nutrición de precisión es la valoración cualitativa y cuantitativa de aspectos psicológicos y conductuales, así como el diagnóstico de cuadros de ansiedad, depresión, trastornos alimentarios, etc. que requieren una estimación objetiva de la situación nutritivo-metabólica para una integración multidimensional con el resto de los datos, para lo que se dispone de cuestionarios de calidad de vida como SF-36 o, índice Beck para la depresión, entre otros. La evaluación del sueño y cronotipos tipo Munich junto a cuestionarios de ingesta de alimentos como registros diarios e índices de calidad dietética y de actividad física tipo IPAQs son esenciales en Nutrición de precisión para un seguimiento integrado del bienestar metabólico y su impacto en la salud, así como la definición de umbrales y puntos de corte saludables.

A su vez, el término general de nutrición personalizada de precisión se contempla como una sistemática para integrar información genética, metabólica y ambiental

a escala individualizada, que puede utilizar enfoques metabolómicos, metagenómicos y genómicos de alto rendimiento, proporcionando una visión general de las interacciones de la nutrición y determinantes de la salud (**Figura 5**).

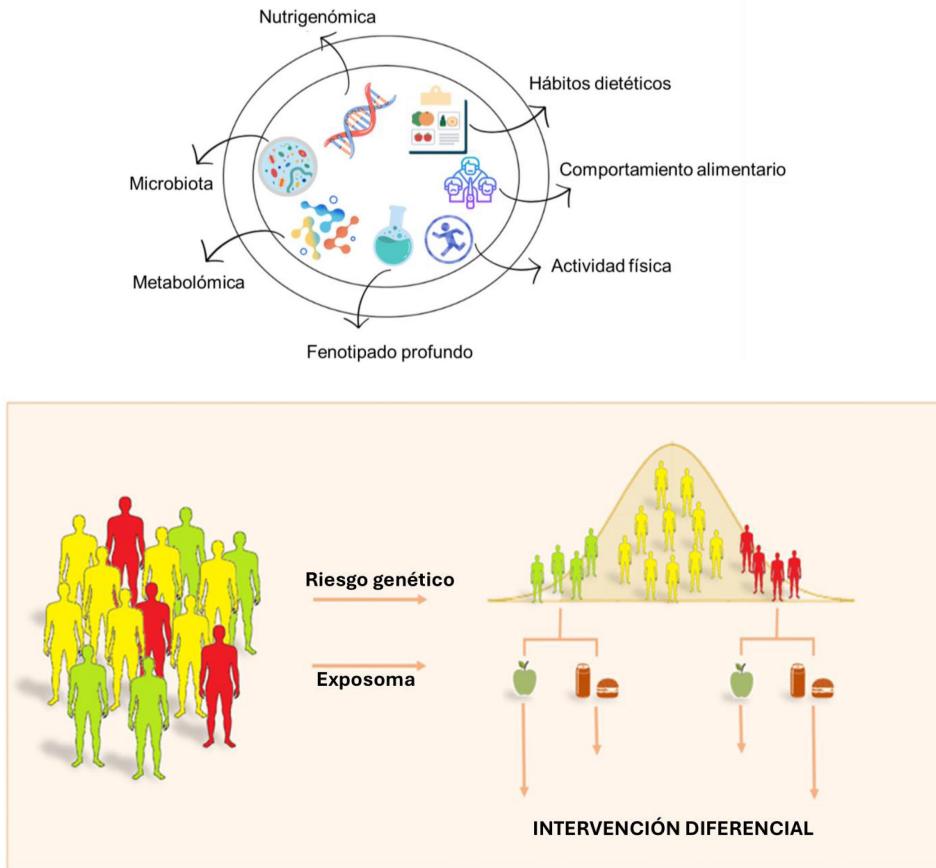


Figura 5. Integración de tecnologías ómicas como la genética, la metabolómica y la metagenómica con variables dietéticas y relacionadas con el fenotipo para intervenciones nutricionales diferenciales. (Adaptada de Plenufar 7. CGCOF y bases propias).

Las técnicas y tecnologías utilizadas en la nutrición de precisión se están expandiendo rápidamente, con implicaciones globales para la interpretación de desenlaces de salud o enfermedad, así como el diseño de las futuras prioridades de investigación, la comercialización de productos y la implementación en los servicios de salud o diseño de las políticas de salud. Por lo tanto, uno de los fines actuales es sintetizar y evaluar críticamente los últimos desarrollos, sus potenciales aplica-

ciones y futuras necesidades de investigación en el campo de la nutrición personalizada de precisión, donde se identificarán y analizarán objetivamente ejemplos seleccionados de estudios que utilizan enfoques de genética nutricional, genómica, epigenética, metabolómica y metagenómica en función de su relevancia global e impacto en la salud. En efecto, la interpretación y una mejor comprensión de las complejas interacciones entre los nutrientes, la dieta y el metabolismo humano requieren a menudo el uso de un amplio espectro de instrumentos bioinformáticos y pruebas estadísticas basadas en procedimientos de inteligencia artificial, con el fin de facilitar una gestión eficiente y alcanzar resultados y conclusiones sólidas. De hecho, los avances en IA y ML a través de aproximaciones supervisadas y no supervisadas están contribuyendo a la integración operativa de grandes cantidades de datos fenotípicos con fines predictivos o de clasificación, que se aplican cada vez más al diagnóstico, pronóstico y manejo de diversas enfermedades de modo sustancialmente más personalizado y mayor precisión. Además, el concepto de “nutrición personalizada de precisión” no sólo tiene en cuenta todos estos factores, sino que también incide específicamente sobre las necesidades particulares de cada individuo, así como en sus preferencias y aversiones alimentarias junto a un contexto medioambiental, social y de sostenibilidad.

Aplicación de la genómica nutricional en la enfermedad

Las estrategias actuales en Atención Primaria y las correspondientes políticas de salud pública para luchar contra las enfermedades metabólicas se enfocan principalmente en promover la homeostasis energética y nutritiva, reduciendo la ingesta de azúcares y de grasas en la dieta si como minorar la sal y el valor calórico, junto con el fomento de la actividad física. Sin embargo, este enfoque tradicional de control de peso y mantenimiento de la salud no toma en consideración nuevos aspectos que pueden haber sido causa u origen del desarrollo de la enfermedad más allá de un mayor consumo de kilocalorías de las requeridas. Por ejemplo, la nutrición perinatal, agentes infecciosos o proinflamatorios, trastornos en el ritmo circadiano debido a un patrón de sueño incorrecto, hábitos de estilo de vida poco saludables, disfunciones neuroendocrinas o factores ambientales no controlados, son elementos que pueden interactuar con componentes endógenos como los genes y la microbiota con impacto en la salud.

El conocimiento de los mecanismos genéticos y epigenéticos asociados a estos elementos, a través de los cuales estos factores de riesgo conllevan un exceso de adiposidad, ayudará a establecer un consejo nutricional de precisión. El ob-

jetivo final del consejo nutricional de precisión en la obesidad y enfermedades relacionadas debe ser conocer los polimorfismos asociados a genes relacionados con la homeostasis energética y cardiometabólica (*FTO*, *MC4R*, *APOA5*, etc.), genes relacionados con el apetito (*LEPR*, etc.), genes relacionados con el ritmo circadiano (*CLOCK*, etc.) o la diabetes (*INS*, etc.) así como las demás mutaciones o variantes polimórficas, que pueden influir en el desarrollo de la obesidad. Con esta información se podría desarrollar un índice que permita puntuar y clasificar el riesgo de padecer obesidad u otras enfermedades según el resultado de la suma de las variantes de los alelos de riesgo de esos genes. De esta manera, obteniendo una puntuación de riesgo, y junto con el resto de información que se obtenga del paciente, se podría elaborar el consejo nutricional de la manera más personalizada posible. Este objetivo ya se está empezando a aplicar en la obesidad y en otro tipo de enfermedades crónicas y se espera que relativamente en poco tiempo sea la forma en la que se practicará el asesoramiento dieto-nutricional para conseguir que este consejo no esté sólo enfocado a la pérdida de peso si no también al tratamiento de complicaciones y manifestaciones mórbidas asociadas como la dislipemia, la diabetes, el hígado graso o las enfermedades cardiovasculares.

Nutrición de Precisión poblacional y planetaria en Salud Pública

Diversos esfuerzos y políticas públicas se están destinando actualmente a generar evidencias para la promoción de la salud y la reducción del riesgo de enfermedad, sustentados en FBDG, con el fin de instruir a poblaciones y comunidades sobre hábitos dietéticos saludables. Estos mensajes sobre grupos de alimentos se interpretan mejor que la mera descripción de nutrientes y son más fáciles de trasladar en recomendaciones de prevención primaria de enfermedades no transmisibles. Estas estrategias se basan en aconsejar componentes de la dieta mediterránea y otros alimentos regionales de las dietas orientales, latinoamericanas e indias, con especias ricas en compuestos bioactivos. Igualmente, importantes son los alimentos y dietas tradicionales africanas, que no han recibido aún suficiente proyección global, a pesar de su riqueza y valor nutritivo, incluyendo nutrientes provenientes de alimentos a base de insectos y reptiles.

En cualquier caso, los consejos nutricionales en diferentes continentes y regiones parecen ser en gran medida similares entre países: consumir una variedad de alimentos en proporciones equilibradas, incluyendo frutas y verduras, cereales integrales, legumbres y cantidades moderadas de productos de origen animal; y limitar alimentos con alta densidad energética ricos en azúcares y grasas o con elevado

contenido en sal. El impacto adverso de los alimentos ultraprocesados y de consumo discrecional –como carnes rojas y procesadas, bebidas con azúcares añadidos, repostería y otros ingredientes perjudiciales– debe revelarse explícitamente en las etiquetas y puntuaciones de los alimentos empaquetados, conforme a las guías alimentarias, para promover una Nutrición de precisión en salud pública.

Por el contrario, algunos mitos sobre grasas y frutos secos deben ser desmentidos, dado el sólido cuerpo de evidencia científica sobre sus beneficios cardiovasculares y los peligros de su consumo excesivo cuando no se acompaña de la actividad física necesaria para metabolizarlos adecuadamente en el organismo, lo cual debe contar con datos epidemiológicos integrando con precisión abundante información para su aplicación e implementación con precisión a distintas poblaciones. En efecto, la Nutrición de precisión en salud pública debe considerar multifactorialmente e integrar los factores que relacionan la Alimentación con la salud con el apoyo de nuevas tecnologías, como las sustentadas en inteligencia artificial y aprendizaje automatizado para desarrollar e instrumentalizar con precisión políticas ciudadanas para prevenir la enfermedad y mantener la salud.

Ejemplos de estudios de Nutrición de Precisión

La relación entre los factores nutricionales, incluidos los patrones dietéticos o la ingesta de nutrientes específicos, se ha analizado en relación con el estado de salud y la predisposición a las enfermedades crónicas no trasmisibles con el fin de establecer medidas preventivas y tratamientos a través de la nutrición de precisión. Asimismo, en los últimos lustros, algunos patrones dietéticos saludables se han promovido para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónico-metabólicas o mejorar los tratamientos actuales. Así, Plazas-Guerrero C.G. *et al.* sugirieron que la “dieta de la milpa” podría representar una alternativa dietética beneficiosa para las personas latinoamericanas con enfermedad renal crónica, ya que se caracteriza por el consumo predominante de verduras, frutas, tubérculos, cereales integrales y semillas, que son buenas fuentes de polifenoles, aminoácidos esenciales, ácidos grasos poliinsaturados y fibra. Del mismo modo, Hesamoddin Bidooki S. *et al.* destacaron los beneficios de la dieta mediterránea y de sus componentes para el manejo preciso de la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica, en particular del escualeno, un compuesto bioactivo presente en el aceite de oliva virgen extra con potenciales propiedades antioxidantes.

Por otra parte, Campos-López B. *et al.* detectaron un alto riesgo cardiometabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en sujetos sanos con una

ingesta inadecuada de vitamina D, deficiencia de calcio y falta de adherencia a un patrón dietético rico en fuentes alimentarias de vitamina D. Adicionalmente, Gómez García *et al.* subrayaron los efectos antilipogénicos de extractos de cactus *Opuntia* (un alimento con importantes propiedades nutricionales y promotoras de la salud) en tejido subcutáneo de ratas alimentadas con una dieta rica en grasas y fructosa, lo cual tiene implicaciones en la prevención de la obesidad dentro de una prescripción dietética saludable.

Asimismo, Torrijo-Belanche *et al.* encontraron una relevante asociación entre concentraciones elevadas de fosfato sérico y un aumento del 44% en el riesgo de mortalidad cardiovascular y aterosclerosis coronaria subclínica en la población general, particularmente a través del consumo de alimentos ultra procesados, que son ricos en fósforo. Mientras tanto, Gimeno-Ruiz *et al.* hallaron resultados mixtos respecto al impacto de los edulcorantes artificiales sobre la enfermedad cardiovascular, aunque los niveles elevados de polialcoholes en sangre (una clase de edulcorantes sin azúcar y de bajo contenido calórico) se asociaron directamente con una mayor **presencia** de eventos cardiovasculares.

Además, los efectos sobre la salud del consumo de alimentos contaminados han cobrado importancia en los últimos años, especialmente en relación con la ingesta de componentes principales de la dieta humana a nivel mundial, incluidos los cereales. En este sentido, Arce-López B. *et al.* detectaron micotoxinas reguladas y emergentes en muestras humanas mediante enfoques de diagnóstico con bio-monitorización, subrayando la importancia de evaluar la exposición a micotoxinas para mitigar los riesgos asociados a la salud mediante estrategias avanzadas de nutrición de precisión.

La influencia de un programa de nutrición personalizada en la salud cardio-metabólica también demostró que había una mejora inducida por criterios de individuación en aspectos relacionados con el peso corporal y con la calidad dietética con la diversidad beta en cuanto al microbioma en aquellos individuos que se adherían estrechamente al patrón personalizado. Otro estudio de nutrición de precisión ha consistido en evaluar la relación entre situaciones psico conductuales con la resistencia insulina y la disponibilidad de azucaré la cual se mostró que era diferente entre hombres y mujeres en un estudio de intervención con personas con prediabetes donde también el estado de ánimo era un aspecto considerado.

Por otra parte, el estudio **POINTS** sobre nutrición personalizada, que considera el papel de acervo genético en la pérdida de peso no encontró grandes beneficios

en los desenlaces en aquellas personas que fueron aconsejadas con una prescripción dietética basada en el genotipo. En esta línea, el estudio **OBEKIT** consistente en desarrollar un modelo personalizado de pérdida de peso basado en la microbiota basal y en cómputos de predisposición genética permitió seleccionar tratamientos específicos y singulares en personas con sobrepeso y obesidad de una forma satisfactoria donde microorganismos como *Bacteroidetes*, *Ruminococcus* y *Dorea* pudieron estar implicados en la respuesta ponderal así como la edad el sexo y el peso inicial o la actividad física basal, con un modelo de árbol de decisión para prescribir y personalizada y distintivamente dietas hipocalóricas restringidas en lípidos o moderadamente altas en proteína. El estudio **PREVENTOMICS** consistente en una intervención aleatorizada para caracterizar marcadores de pérdida de peso, evidencio pocas diferencias entre el grupo convencional respecto al que recibió una información personalizada, lo que demuestra que pueden existir aspectos de la nutrición individualmente personalizada que requieren nuevos enfoques de investigación. Finalmente, otro ejemplo basado en el proyecto **PREVIEW** permitió establecer que la proteína de la dieta y el índice glucémico ayudan a la pérdida de peso y mejoran la sensibilidad a la insulina en función del punto basal de la resistencia de la insulina, lo que resultó importante para definir personalizadamente la estrategia a seguir respecto a la pérdida de peso y mantenimiento del peso perdido, así como el papel de la actividad física en prediabéticos de estos factores.

Conclusiones sobre Nutrición de Precisión

En efecto, la nutrición de precisión debe considerar todos los factores involucrados en la calidad de vida global y el bienestar metabólico, dependiendo no solo del genotipo, sino también de la ingesta dietética y de estilos de vida saludables asociados. De este modo, la Nutrición de precisión puede desarrollarse e implementarse globalmente en contextos personalizados, poblacionales y planetarios para una salud individual, pública y global sostenible, teniendo en cuenta fenotipos relacionados con factores genéticos y no genéticos, así como ambientales. (**Figura 6**).

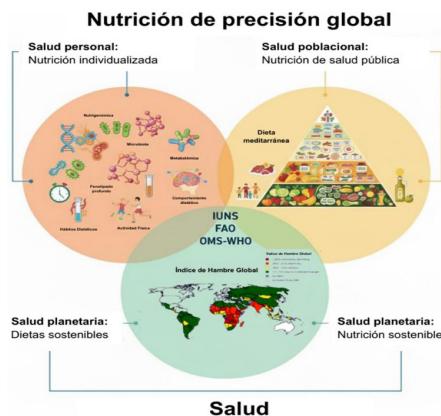


Figura 6. Nutrición personalizada, poblacional y planetaria para salud global de precisión. (Elaboración propia a partir de Martínez-González et al. BMJ 2021).

CIENCIAS ÓMICAS APLICADAS A LA NUTRICIÓN

Las ciencias ómicas son disciplinas biotecnológicas (oma=total), que estudian, de forma integral y global, el conjunto de moléculas biológicas y marcadores (genes, proteínas, metabolitos, microbiota, etc.) presentes en un sistema biológico. En nutrición, las ciencias ómicas permiten explorar y comprender la participación de los componentes de la dieta y sus interacciones con el genoma, el epigenoma, el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma y el microbioma, y la influencia de los alimentos en la salud, el riesgo de enfermedad y la respuesta individual a la alimentación. Las ciencias Nutriómicas, consideran consiguientemente las interacciones entre ambas disciplinas: la nutrición y las tecnologías ómicas.

Historia y evolución de las ciencias ómicas en nutrición

Los orígenes conceptuales de las ciencias ómicas (años 1950–1970) implican el descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick, (1953), que resulta la base para la genética moderna. La década de los años 60s, supuso el desarrollo de técnicas de secuenciación de proteínas y ácidos nucleicos. En esta época los estudios de Nutrición eran mayoritariamente epidemiológicos, centrados en nutrientes aislados y su relación con deficiencias nutritivas (ej. vitamina C y escorbuto, hierro y anemia...). La era de la genómica clásica (1980–2000) implicó la expansión de la biología molecular como las técnicas de PCR y análisis de genes concretos. En el periodo 1990–2003 se ejecutó el Proyecto Genoma Humano, que secuenció por primera vez el ADN humano completo y empezó a conocerse el impacto de los genes en el estado nutritivo con el surgimiento de la nutrigenética, que estudió polimorfismos genéticos relacionados con necesidades individuales de nutrientes (ej. *MTHFR* y folatos), y sus implicaciones en la salud.

La transición a las ciencias ómicas (2000–2010) incluyó la evolución de tecnologías de alta capacidad (*high-throughput*) tales como *microarrays* para estudiar miles de genes en paralelo y técnicas de secuenciación masiva de nucleótidos, así como la espectrometría de masas avanzada para aplicaciones metabolómicas y proteómicas y al nacimiento de la nutrigenómica para la valoración del análisis de la expresión génica o niveles de mRNA modulados por nutrientes. Paralelamente hubo progresos en Metabolómica y Proteómica nutricional, que estuvieron inicialmente orientados a identificar biomarcadores de consumo dietético (ej. metabolitos urinarios de frutas y verduras) y se visualizaron los albores de la Metagenómica nutricional inicial, describiéndose las primeras secuencias del microbioma fecal humano.

Posteriormente se produjo la revolución de la secuenciación masiva (2010–2020) y la llegada de NGS (*Next-Generation Sequencing*) que permiten secuenciar genomas y transcriptomas completos de forma rápida y asequible, incluyendo los Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) a partir de Proyectos internacionales del **Human Microbiome Project** (2012) o catálogo del microbioma humano y del 1000 **Genomes Project**, que es referencia de variabilidad genética mundial, siendo precursores de la Nutrición personalizada y de precisión, apoyada en la integración de datos genómicos, transcriptómicos y metabolómicos para predecir respuesta dietética junto al acelerado desarrollo de la bioinformática nutricional y bases de datos de nutrigenómica. Subsiguientemente, se produjo la integración multiómica y nutrición de precisión (2020–presente) dependiente de avances en tecnologías ómicas y la combinación integral de genómica, epigenómica, transcriptómica, metabolómica y metagenómica para un enfoque holístico, seguida a continuación por las aplicaciones clínicas correspondientes al cribado de riesgo metabólico, predicción de respuesta a dietas, identificación de biomarcadores de adherencia y caracterización de procesos biológicos, en consonancia con los progresos en IA y Metadata junto al uso de aprendizaje automático para analizar redes neuronales y su relación con dieta y salud. Los nuevos retos implican al enfoque sostenible, es decir, la integración de datos nutriómicos en políticas de nutrición de precisión y salud pública. Los desarrollos de la nutrición digital con herramientas portables *o wearables*, apps y biosensores que integran datos moleculares y clínicos en tiempo real aumentan prometedoramente las perspectivas futuras respecto a las ciencias ómicas aplicadas a la nutrición o “nutriómicas”, que ahora también se enfocan hacia *single-cell omics* o análisis a nivel de célula individual para estudiar respuestas heterogéneas a nutrientes. La Nutrición preventiva personalizada para una intervención temprana en enfermedades crónicas, la integración de las ciencias nutriómicas con la exposómica para estudios de interacciones entre dieta, medio ambiente y microbioma y la Medicina de precisión nutricional, posicionando terapias basadas en perfiles ómicas individuales, son empeños reales a corto y medio plazo.

La evolución de las ciencias ómicas aplicadas a la nutrición ha pasado de un enfoque reduccionista (nutriente–enfermedad) a uno sistématico, multiescala y personalizado, en el que la integración de datos moleculares, celulares, clínicos y ambientales abre nuevas vías para la nutrición de precisión y la salud pública comunitaria. En efecto, las características principales de las ciencias ómicas en nutrición incluyen una visión sistemática de rutas metabólicas y funciones biológicas sistematizada y no solo la caracterización de moléculas aisladas con técnicas de alto rendimiento y de análisis masivo. Entre las características de la

nutriomica debe considerarse la 1) individualización, que permite implementar nutrición personalizada y de precisión; 2) interdisciplinariedad en cuanto a que integra biología molecular, bioquímica, bioinformática y estadística con ciencias de la salud; 3) capacidad predictiva en cuanto a identificar biomarcadores de riesgo, pronóstico y respuesta dietética; 4) generación de Big data, y de instrumentos bioinformáticas para procesar grandes volúmenes de datos.

Las principales ramas de las ciencias ómicas aplicadas a la nutrición incluyen la Nutrigenética que analiza el papel determinante de algunas variantes genéticas individuales (SNPs, polimorfismos) sobre la respuesta metabólica a la dieta, por ejemplo, la participación de polimorfismos en el gen *MTHFR* sobre los requerimientos de ácido fólico. La genómica nutricional (Nutrigenómica), que estudia los efectos moduladores de los nutrientes y diversos compuestos bioactivos de la dieta sobre la expresión génica como por ejemplo la influencia de los ácidos grasos omega-3 sobre genes procesos-inflamatorios, que también implica la transcriptómica donde se evalúa el perfil de ARN mensajero expresado en células tras intervenciones experimentales.

La epigenómica nutricional o nutriepigenómica, que estudia las modificaciones reversibles del ADN y la cromatina (metilación, acetilación) inducidas por la dieta, como es el caso de la regulación epigenética por polifenoles o vitaminas B, como ejemplo están distintos microRNAs modulados por dieta mediterránea junto con procesos de metilación, acetilación, etc de nucleótidos concretos.

La metabolómica como metodología se dedica a detectar y cuantificar metabolitos (ej. aminoácidos, ácidos grasos, polifenoles, etc.), que pueden servir de marcadores de ingesta, de señalización metabólica o para dianas terapéuticas, con algunas metodologías específicas afines como alimentómica, proteómica, lipídica o glicómica .Por otra parte, la Metagenómica/Microbioma nutricional se enfoca a estudiar la composición y función de comunidades microbianas intestinales y su relación con la dieta, como muestran los estudios sobre el efecto de fibra y prebióticos sobre la diversidad bacteriana intestinal, o también la asociación de algunos microrganismos en ciertas enfermedades metabólicas o su papel en la síntesis de postbióticos.

Los tipos de análisis ómicos y técnicas asociadas se fundamentan en NGS, la identificación de variantes genéticas (SNPs, CNVs), la secuenciación del microbioma (16S rRNA, metagenómica *shotgun*), el empleo de *microarrays* de ADN/ARN asociados a GWAS de caracterización simultánea de miles de genes o SNPs

con uso en transcriptómica y nutrigenética. La metabolómica, incluyendo proteómica: y lipidómica, se sustenta en técnicas de espectrometría de masas (MS), electroforesis bidimensional (2D-PAGE), cromatografía líquida, resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas acoplada a cromatografía (LC-MS, GC-MS). Obviamente, los avances ómicas se están beneficiando de la bioinformática y biología de sistemas y las técnicas de análisis de redes y modelización multiómica para integrar datos de diferentes niveles con el avance de Inteligencia artificial y protocolos de aprendizaje automatizado o *machine learning*. En síntesis, las ciencias ómicas aplicadas a la nutrición permiten pasar de un enfoque poblacional general a una nutrición de precisión basada en las interacciones entre dieta, genes, metabolismo y microbioma. Estas herramientas representan un pilar fundamental en investigación biomédica y en el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas personalizadas, donde la Inteligencia artificial ofrece renovadas expectativas en relación a la alimentación.

CIENCIAS NUTRIÓMICAS Y NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

La nutrición personalizada de precisión tiene como objetivo proporcionar recomendaciones dietéticas y prescripciones metabólicas, basadas en la integración de características individuales, incluidas las variantes genéticas, las marcas epigenéticas y el uso de ómicas como la metagenómica y la metabolómica, además de la historia clínica y fenotipo en sentido amplio, más los factores ambientales/exposoma y del estilo vida. Aunque este enfoque está evolucionado rápidamente, se requiere una extensa investigación en diferentes poblaciones, grupos de edad y enfermedades con el apoyo de herramientas bioinformáticas y técnicas de inteligencia artificial, que armonicen complementariamente los diferentes componentes de la nutrición personalizada, considerando el mayor número posible de determinantes y factores de riesgo de la salud así como factores de riesgo para el manejo de enfermedades como la obesidad, la diabetes, los trastornos cardiovasculares, la enfermedad del hígado graso y algunos tipos de cáncer, entre otras patologías.

La nutrición del futuro debe abordar de manera integral los desafíos relacionados con la salud, la alimentación, un estilo de vida físicamente activo, ámbitos socio-económicos y la sostenibilidad, mediante estrategias preventivas, participativas y predictivas de nutrición personalizada, poblacional y planetaria hacia una salud única “*one health*” de precisión. El concepto de “dieta única o total” en relación con las guías dietéticas nacionales e internacionales apenas tiene en cuenta los factores fisiológicos individuales, emocionales y socioculturales que impulsan el comportamiento y el metabolismo de cada persona y está siendo objeto de revisión por diversos organismos y agencias gubernamentales para ganar en diversificación y precisión.

Gracias a los avances en diferentes técnicas de análisis global de alto rendimiento, ha surgido un conjunto de especialidades tecnológicas a las que comúnmente se las denomina ciencias ómicas, cuyo significado es “totalidad”. Estos conocimientos, utilizando técnicas de Big data o *Metadata*, permiten modelizar macrodatos y analizar una gran cantidad de procesos estudiando en profundidad diferentes moléculas y marcadores con implicación metabólica en rutas bioquímicas o como dianas terapéuticas. Entre las ómicas más relevantes se encuentran el estudio completo de genes y sus funciones y expresión (genética, genómica y transcriptómica) a través de GWAS, el estudio de los mecanismos epigenéticos implicados en la regulación de la expresión de genes, principalmente RNAs no codificantes y metilación (epigenética), de proteínas (proteómica), de lípidos (li-

pidómica), de metabolitos diversos en sangre y orina, principalmente, (metabolómica), de alimentos (alimentómica) y el estudio del microbioma (metagenómica). La integración de todas estas ciencias permite obtener una visión individualizada y global de todos los procesos nutritivos y mecanismos que pueden tener un efecto sobre el metabolismo y el estado de salud o enfermedad de cada persona con apoyo bioinformático para disponer de grandes bases de datos y herramientas de la inteligencia artificial y aprendizaje automatizado. En definitiva, las ciencias nutriómicas aliadas con información fenotípica y de la historia clínica más el estilo de vida de vida y el exposoma están permitiendo implementar y aplicar prácticamente, aun con bajo perfil, el plato de nutrición de precisión diseñado por investigadores de la Universidad de Laval en Canadá, (Figura 7).

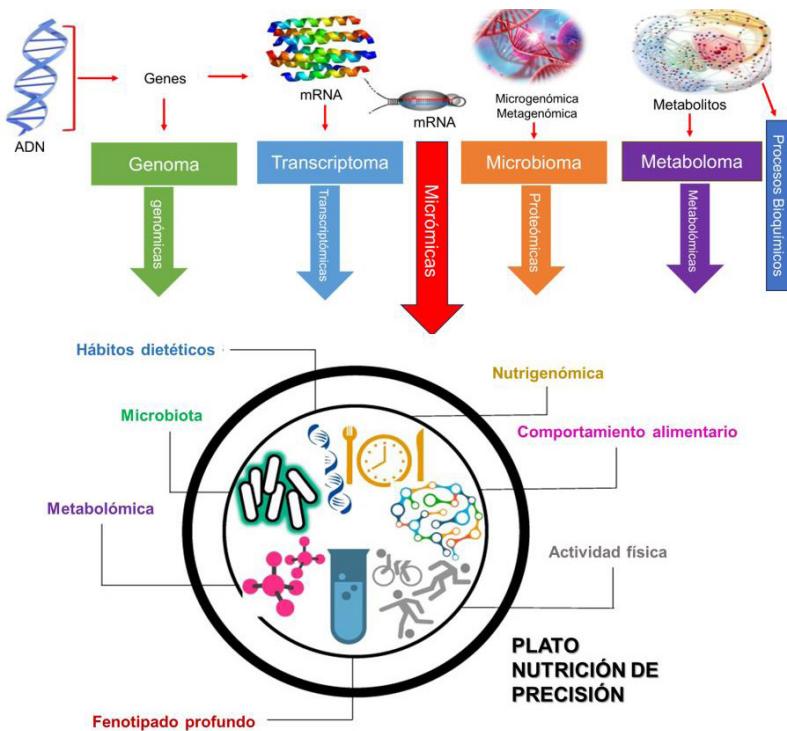


Figura 7. Integración de ciencias ómicas en nutrición de precisión. (Basada en material propio y de Del Toro et al. 2018).

La integración de todas estas ómicas puede realizarse también desde el punto de vista de la nutrición, utilizándose el término nutriómicas, las cuales ya sea por separado, integrando sólo algunas de ellas  utilizando una aplicación global de

las mismas, tienen como principal objetivo conocer tanto los mecanismos homeostáticos, las rutas metabólicas y funcionales del organismo, relacionados con la alimentación con el fin de obtener un diagnóstico o pronóstico de salud y/o enfermedad, que a su vez permitirá elaborar un consejo nutricional o terapéutico de precisión adaptado a la información obtenida primariamente.

La nutrición personalizada de precisión abarca, por tanto, la interpretación globalizada, con técnicas de rutina y también complejas, de la respuesta somática diferencial a la ingesta de alimentos y bebidas, integrando los aspectos endógenos individuales que influyen en la ingesta y absorción de nutrientes, el metabolismo, la asimilación y la excreción, apoyadas en métodos informáticos y grandes bases de datos, con información nutriómica. En consecuencia, la prescripción dietética de precisión o a medida para la salud la prevención y el tratamiento de diversos trastornos metabólicos, debe incluir integralmente la evaluación fenotípica y el proceso bioinformático de las vías metabólicas y las diferencias epi/genéticas, la metabolómica la heterogeneidad del exposoma, del estilo de vida, la variación metagenómica y las características psicológicas y conductuales interindividuales relacionadas con la salud. Consecuentemente, las estrategias de nutrición personalizadas de precisión corresponde implicar no solo la evaluación de la dieta y la salud utilizando instrumentos basados en determinaciones bioquímicas y cuestionarios, nutríndices y categorización de metabotipos sino también el análisis y la interpretación de tecnologías ómicas (nutrigenómica, metagenómica y metabolómica, entre otras) para prescribir un aporte dietético óptimo y personalizado, que promueva el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades para cada individuo con soporte bioinformático avanzado.

En síntesis, la nutrición de precisión con bases nutriómicas debe integrar y escalar información para considerar conjuntamente los antecedentes genómicos de un individuo, incluidas las interacciones nutrigenéticas identificadas a partir del fenotipado profundo, así como las características socioeconómicas y psicosociales, los antecedentes familiares, la información de alimentación perinatal, el estado de salud y otras características clínicas, como el ritmo circadiano y el sueño, la actividad física, los patrones dietéticos y los comportamientos alimenticios, y los entornos alimentarios con un amplio espectro de datos bioinformáticos sobre vías metabólicas y disponibilidad de datos ómicos y fisiopatológicos a partir de documentación conveniente.

Una distinción importante entre ambos conceptos nutrición personalizada vs. precisión es que la nutrición personalizada considera las características familiares y de

la dieta además de medir el metabolismo de un individuo que son predominantemente estáticas y, por lo tanto, no cambian con el tiempo, mientras que la nutrición de precisión adopta un enfoque integrador, dinámico y holístico para desarrollar recomendaciones específicas para individuos y subgrupos de población considerando, analizando, categorizando y definiendo el valor y alcance, complementarios al seguimiento longitudinal de multitud de factores y determinantes.

La base de evidencia utilizada para informar los enfoques de nutrición personalizados y de precisión es multidisciplinaria, y abarca estudios *in vitro* y en animales, estudios de alta resolución, epidemiología e intervenciones, incluidos los ensayos controlados aleatorios (ECA). Algunas revisiones prominentes en el campo de la nutrición han reiterado que es probable que el diseño de intervenciones nutricionales de precisión que incorporen datos biológicos dependa de los avances en ensayos de investigación ómica centrada en reducir el riesgo de enfermedad y la disponibilidad de bases de datos poblacionales más completas.

Dentro del alcance de este documento, se revisan las técnicas ómicas de alto rendimiento de genómica nutricional, epigenética, metabolómica y metagenómica para su aplicación en enfoques de nutrición de precisión. Estas metodologías de vanguardia se pueden utilizar por separado, secuencialmente o integradas (por ejemplo, multi-ómicas), para comprender la variabilidad humana para mejorar o mantener una salud y bienestar óptimos. Los métodos computacionales y estadísticos para el análisis de estos enfoques de alto rendimiento se han cubierto en otra parte. En esta evaluación se encuentran que emplean enfoques de nutrición -ómica personalizados y de precisión

Estos estudios van desde ECA a estudios observacionales y estudios postprandiales a corto plazo, destacando las aplicaciones multidisciplinarias de estos enfoques, así como herramientas metabolómicas respaldadas por análisis de Big data. Las estrategias de nutrición de precisión personalizada implican no solo la evaluación de la dieta y la salud mediante el uso de tecnologías ómicas (nutrigenómica, metagenómica y metabolómica) para desarrollar recomendaciones dietéticas apropiadas y adaptadas a cada individuo, que promuevan el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades. La nutrición de precisión integra información en una escala objetiva y cuantitativa, considerando el trasfondo genómico del individuo, incluidas las interacciones nutrigenéticas identificadas a partir del genotipo y un amplio fenotipado así como características socioeconómicas y psicosociales, antecedentes familiares, información sobre alimentación perinatal, estado de salud y otras características clínicas, como ritmo circadiano, sueño, ac-

tividad física, patrones y conductas dietéticas, y entornos alimentarios y urbanos, con un extenso análisis y procesamiento de datos bioinformáticos, que implican diferentes vías metabólicas. Una distinción entre los dos conceptos es que la nutrición personalizada suele considerar solo características individualizadoras como el sexo y la edad, además de la dieta y el estado basal de salud, mientras que la nutrición de precisión adopta un enfoque científico analítico, integrador, emprendedor y multifactorial para desarrollar recomendaciones coordinadas y cambiantes para individuos y subgrupos poblacionales.

Esta nueva aproximación permite caracterizar, valorar y alcanzar un mejor estado de salud y bienestar nutricional al ajustar las recomendaciones nutricionales, considerando las particularidades singulares de cada individuo. A partir de estos razonamientos, se extiende el concepto de Nutrición de precisión colectiva, que permite la identificación de subgrupos nutricionales y metabólicos específicos.

La Nutrición de precisión tiene en cuenta no sólo estos subconjuntos de población que comparten características genotípicas/étnicas y fenotípicas comunes, sino además una exhaustiva valoración de la información personal clásica, que ya se utilizaba en el asesoramiento nutricional de rutina, como la historia médica, la edad, el sexo, la actividad física, el estado psicológico y social, así como las preferencias alimenticias y las situaciones metabólicas y fisiopatológicas especiales, considerando las interacciones entre todos estos factores y el bienestar nutricional y la calidad debida, así, la prescripción dietética dirigida a la prevención y el tratamiento de diversos trastornos metabólicos debe incluir, en la medida de lo posible: una evaluación fenotípica y la individualización metabólica y de diferencias epigenéticas, la heterogeneidad del exposoma ligado al estilo de vida, la diversidad metagenómica y las características psicológicas y conductuales relacionadas con la salud cuando se busque una nutrición personalizada de precisión.

Otras investigaciones pioneras en el campo de la nutrición han reiterado que el diseño exitoso de intervenciones nutricionales de precisión probablemente incorporará específicamente datos personales y basados en “multi-ómicas”, enfocados en reducir el riesgo de obesidad, diabetes, la hipertensión y cáncer y sus interacciones nutrigenómicas. Otra aplicación es el análisis integrador de variables exógenas tradicionales junto con aspectos endógenos individualizados para la prescripción de dietas terapéuticas personalizadas en enfermedades crónicas y transmisibles.

Un ejemplo de integración bioinformática en salud personalizada es el uso de una firma metabolómica como un “puntaje poli metabolómico” para estratificar a

individuos obesos y con peso normal en “metabólicamente sanos” y “metabólicamente enfermos”, destacando que los planes de nutrición derivados de enfoques metabolómicos pueden ser informativos incluso para individuos aparentemente sanos y normales. Estas metodologías de vanguardia pueden emplearse de manera estructurada (p. ej., multi-óMICAS), para comprender e interpretar multifactorialmente la variabilidad humana y establecer prescripciones dirigidas a mejorar o mantener un estado de salud y bienestar satisfactorio. Los métodos computacionales y estadísticos, así como las técnicas de *machine learning* para el análisis de estos enfoques, son esenciales para desarrollar estudios de nutrición personalizada y de precisión. Estas investigaciones abarcan desde RCTs hasta estudios observacionales y ensayos posprandiales a corto plazo, destacando las aplicaciones multidisciplinares de estos enfoques.

De hecho, la nutrición individual debería considerar e integrar todos los factores involucrados en la calidad de vida global y el bienestar metabólico, basándose no solo en el genotipo, sino también en la ingesta dietética y en los estilos de vida saludables asociados, con el fin de desarrollarse y aplicarse en contextos personalizados, poblacionales y planetarios para la salud individual, pública e integral, teniendo en cuenta consideraciones genéticas/étnicas, fenotipos no genéticos e interacciones ambientales.

En este contexto, debe enfatizarse que la nutrición de precisión no solo considera el acervo genómico de un individuo y las interacciones nutriente-gen, sino que también implica una evaluación fenotípica exhaustiva, que incluye características clínicas personales y familiares, programación nutricional perinatal y, de manera complementaria, un amplio espectro de datos bioinformáticos relativos a vías metabólicas. Este último aspecto supone estrategias y tecnologías de alto rendimiento, como metabolómica, proteómica, (epi)genómica o metagenómica, relacionadas con la utilización metabólica de macronutrientes y micronutrientes. De hecho, el marco conceptual que describe la nutrición de precisión se basa en evaluar integralmente la diversidad interindividual causada por diferencias genéticas/epigenéticas, la diversidad fenotípica, el impacto de estilos de vida, la composición de la microbiota fecal y las características conductuales/psicológicas objetivas, con consecuencias evidentes para los retos y aplicaciones conjuntos de salud personal y pública.

En consecuencia, la nutrición de precisión debe contemplar la valoración eficiente del estado nutricional individualizadamente, así como la evaluación de estrategias basadas en índices objetivos y métricas validadas para el cuidado metabólico de

cada persona. Estas aproximaciones no deben restringirse solo a pacientes con enfermedades crónicas, sino también a sujetos sanos y en contextos de salud pública. Por lo tanto, es un buen criterio reconocer las diferencias individuales y desarrollar nuevos indicadores genéticos y genómicos, incluyendo enfoques proteómicos, lipídicos y metabolómicos, además de herramientas nutrigenómicas y metagenómicas relacionadas con el metabolismo de nutrientes, y su apropiado escalado con métodos estadísticos y bioinformáticos de última generación. No obstante, las características clínicas y fenotípicas personalizadas incluyendo patrones psicológicos/de personalidad, alergias e intolerancias alimentarias específicas, antecedentes culturales, sociales y ambientales diferenciados, efectos secundarios de medicamentos, preferencias dietéticas personales, así como factores de estilo de vida y ambientales singulares, como climas fríos o cálidos deben intentar abordarse integradamente para lograr una nutrición de precisión con enfoques médico-nutricionales prácticos y eficaces. Esta posición requiere desarrollar e implementar marcos regulatorios que favorezcan una aplicación armónica de la nutrición y de los esfuerzos y metodologías personalizadas, en los que se esperan logros, recomendaciones y desafíos importantes para combinar los posibles beneficios de las interacciones entre salud pública y personal, incluyendo cuestiones éticas.

En este contexto, dos enfoques aparentemente alternativos uno derivado de la perspectiva de nutrición de precisión personalizada y otro desde el paradigma de salud pública global, deberían armonizarse y debatirse, ya que son complementarios. Así, son necesarias estrategias personalizadas, participativas, preventivas y predictivas para mantener un estado saludable, así como para prevenir y tratar la enfermedad del individuo y la colectividad englobada en término una sola salud (*One Health*) entendida como salud humana, animal y ambiental.

Enfoques nutrigenéticos

La genética nutricional o **Nutrigenética** se ha definido convencionalmente como el estudio del efecto de las variantes genéticas en la respuesta dietética en portadores de mutaciones o polimorfismos genéticos. Algunos ejemplos clásicos de SNPs incluyen variantes polimórficas en los genes *MCM6*, *PAH*, *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1* o *INS*, implicados de la intolerancia a la lactosa, la fenilcetonuria y la celiaquía o diabetes tipo 1.

Otro ejemplo de nutrición personalizada de precisión se relaciona con la estrecha asociación entre el polimorfismo *MTHFR C677T* y el riesgo de enfermedad

coronaria. Este polimorfismo implica la sustitución de citosina por timina en la posición 677, lo que da lugar a un cambio de aminoácido de alanina a valina en la enzima. Esta mutación común del gen *MTHFR* afecta los niveles de homocisteína, a niveles circulantes reducidos de folato y a diversas enfermedades cardiovasculares. Dicha asociación ha sido replicada en un metaanálisis de 39 estudios con un total de 12.101 individuos (6117 casos y 5984 controles), confirmando el efecto de esta variante y mostrando un mayor OR para el modelo dominante TT + TC vs. CC en población china, con posibles implicaciones para los requerimientos de esta vitamina.

La creciente prevalencia de la obesidad ha conducido a la investigación de genes responsables de la homeostasis energética, como el gen de la masa grasa y la obesidad asociada (gen *FTO*), cuyos polimorfismos han mostrado influencia en la regulación del apetito, homeostasis energética y la composición corporal, con una variación en el peso de alrededor de 1 a 2 kg bajo condiciones personales similares por cada alelo de riesgo. Diversos estudios de polimorfismos en el gen *FTO* parecen interactuar con factores dietéticos en relación con fenotipos de adiposidad y respuesta nutricional, así como con el apetito y las preferencias alimentarias, incluso con hipercolesterolemia en sujetos con exceso de peso metabólicamente sanos. En pacientes con diabetes tipo 2, una alta ingesta de grasas y baja en fibra se asoció con el alelo de riesgo (A) del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*. No obstante, un metaanálisis con 9.563 individuos de ocho ensayos clínicos aleatorizados de pérdida de peso mostró que ser portador de alelos adversos del *FTO* no se asoció con un cambio diferencial en la adiposidad ni con resistencia a la pérdida de peso tras intervenciones basadas en dieta, actividad física o fármacos. Complementariamente, en un estudio transversal de 258 niños chilenos (8–14 años) se evaluó la asociación entre la variante rs9930609 del gen *FTO* y la conducta alimentaria. Los portadores del alelo A con sobrepeso presentaron mayores puntuaciones en subescalas de respuesta a los alimentos, ingesta emocional, disfrute de la comida y elección de alimentos, mientras que mostraron menores puntuaciones en respuesta a la saciedad y lentitud al comer. Otro ensayo en individuos brasileños con diabetes tipo 2 demostró que el alelo C del polimorfismo rs7204609 en el gen *FTO* aumentaba la probabilidad de presentar síndrome metabólico, especialmente obesidad de distribución central y microalbuminuria, independientemente de la ingesta energética y de nutrientes. Estos resultados han sido completados más recientemente por los mismos investigadores, indicando que dicho alelo puede contribuir a la susceptibilidad genética a la enfermedad renal crónica en individuos con diabetes a través de obesidad abdominal, hipertensión y albuminuria elevada.

Las estimaciones sobre la proporción de variación del peso explicada por la genética varían considerablemente según la población en estudio (etnia, sexo, edad, etc.). Tales investigaciones justifican intervenciones dietéticas y de estilo de vida para mejorar la salud, a pesar de la susceptibilidad genética, mediante una acción de precisión personalizada. Sin embargo, el tipo de SNP, así como la modalidad de intervención de pérdida de peso (dietas hipocalóricas con distinta distribución de nutrientes, dietas de reemplazo o incluso cirugía bariátrica), podrían modificar esta respuesta sobre el peso corporal y el metabolismo en función del genotipo.

En este contexto, diversos estudios de nutrición personalizada de precisión han empleado enfoques nutrigenéticos para diseñar y ofrecer recomendaciones dietéticas individualizadas, como el proyecto **Food4Me**, que fue el primer ensayo controlado de prueba de concepto sobre nutrición personalizada. En este estudio, participantes de siete países europeos recolectaron muestras biológicas mediante hisopos bucales para genotipado al inicio, y muestras de sangre para análisis bioquímico basal, al tercer y sexto mes. Los hisopos bucales se emplearon para medir 5 genotipos con posible impacto en el metabolismo de nutrientes: *FTO*, *FADS1*, *TCF7L2*, *APOE* y *MTHFR*, mientras que las muestras sanguíneas se destinaron a determinar concentraciones plasmáticas de glucosa, colesterol total, carotenoides, índice de ácidos grasos n-3, otros 32 ácidos grasos y vitamina D. Tras 6 meses de intervención, se observó una mejora en la calidad de la dieta (Índice de Alimentación Saludable), cambios en la ingesta energética y reducciones en consumo de carne roja, sal y grasas saturadas en quienes recibieron asesoramiento personalizado en comparación con los controles. El proyecto fue diseñado para implementar tres niveles de personalización, estratificados jerárquicamente, sin encontrarse beneficios adicionales del consejo basado en genotipo respecto al consejo basado en dieta y fenotipo. No obstante, análisis posteriores del **Food4Me** evidenciaron un beneficio del consejo basado en genotipo para reducir la ingesta de alimentos ricos en sal, azúcares y grasas saturadas, así como para mejorar la adherencia a la dieta mediterránea. Este estudio nutrigenético se centró también en genotipos con potencial evidencia científica de beneficiarse de cambios en dieta y actividad física, diseñando 243 dietas en función de determinaciones antropométricas, variables bioquímicas y de actividad física, junto con la inclusión de alelos de *FTO* portados en el modelo.

La integración bioinformática de información poligénica, basada en multi-ómicás e inteligencia artificial, amplia las posibilidades futuras, puesto que se han descrito interacciones nutrigenéticas como: *APOA5* con vitamina D, *ADBR* con el nivel de azúcares de la dieta, *MC4R/POMC* con apetito, *PPARG* con ácidos

grasos y *LIPC* con fibra. Asimismo, la expresión y actividad de genes relacionados con el metabolismo de la vitamina D se moduló por diversas interacciones entre SNPs e ingesta dietética.

Por otro lado, la intervención nutricional **OBEKIT** en más de 300 participantes españoles con sobrepeso/obesidad de cuatro meses que analizó información genética, fenotípica y de estilo de vida en un algoritmo de decisión (considerando edad, sexo, dieta basal, ejercicio, preferencias dietéticas personales y algunos SNPs relacionados con homeostasis energética) encontró evidencia de interacciones genotipo–intervención dietética. Este diseño incluyó un cálculo de puntuaciones de riesgo genético (GRS) basado en 95 SNPs vinculados a obesidad, apetito y pérdida de peso inducida por dietas hipocalóricas, lo que permitió la prescripción personalizada de dietas con diferente distribución de macronutrientes (moderadamente altas en proteínas y bajas en grasa, respectivamente). Este ensayo mostró además influencia del genotipo en la regulación del colesterol sanguíneo, evidenciando que una dieta hipocalórica y moderadamente rica en proteínas podría ser más beneficiosa que una dieta baja en grasas para reducir el colesterol sérico en sujetos obesos portadores del genotipo *PPARGC1A Gly482Gly*. Por otra parte, el polimorfismo del gen *APOA1* (rs670) mostró efectos diferenciales en adiposidad, niveles de colesterol y resistencia a la insulina tras doce semanas de una dieta hipocalórica en otro estudio nutrigenético.

Estos hallazgos recalcan el potencial de un enfoque algorítmico holístico, que integre datos genéticos, fenotípicos y exposómicos para personalizar el consejo dietético y mejorar o mantener la salud mediante una nutrición de precisión personalizada. En todo caso, la literatura científica sobre interacciones dieta-gen en poblaciones no caucásicas continúa poco representada en las publicaciones de nutrigenética. Sin embargo, en un estudio de cohorte de intervención de 2 años, se genotiparon 920 adultos hispanos de origen caribeño para el gen *PLIN*, con el fin de examinar si los macronutrientes de la dieta, incluida la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos complejos, como los cereales integrales y las verduras, modulaban las asociaciones de este gen con la obesidad. Los hallazgos de este estudio identificaron que, en los sujetos con mayor consumo de carbohidratos complejos, el alelo menor de **PLIN** resultó protector frente a la obesidad, mientras que, en los sujetos con menor consumo de carbohidratos complejos, el alelo menor se asoció con un mayor riesgo de obesidad. Estas investigaciones confirman que es probable que los mecanismos plausibles identificados en poblaciones caucásicas sean aplicables a otras etnias, incluyendo la modulación de las respuestas posprandiales de insulina y glucosa, con efectos posteriores sobre la

lipólisis de los adipocitos y la homeostasis energética. Las investigaciones sobre la interacción *PLIN*-carbohidratos complejos en esta cohorte de adultos hispanos de origen caribeño respaldan la orientación de un asesoramiento dietético basado en el genotipo. El impacto de polimorfismos relacionados con la diabetes y la adiposidad también ha sido objeto de investigaciones nutrigenéticas en relación con dietas hipocalóricas o con diferente contenido en macronutrientes, así como en la recuperación del peso perdido mediado por polimorfismos de interleuquina 6 (IL-6) y *PPARG*.

Otro característico ensayo nutrigenético se llevó a cabo en Brasil para investigar los factores de riesgo de ganancia excesiva de peso gestacional y trastornos hipertensivos del embarazo en mujeres con diabetes, utilizando una dieta saludable tradicional brasileña o la dieta DASH (Enfoque Dietético para Detener la Hipertensión). Independientemente del tipo de dieta, las portadoras del alelo AT del polimorfismo *rs9939609* (*FTO*) y las portadoras del genotipo AA del *rs1042713* (*ADRB2*) presentaron mayor riesgo de superar antes la ganancia de peso gestacional en comparación con los genotipos TT y GG, respectivamente, al igual que las portadoras AG del haplotipo *FTO rs9939609:rs17817449* en comparación con TT. Las características dietéticas y genotípicas no tuvieron un efecto significativo sobre el riesgo de trastornos hipertensivos, pero sí en función de las características fenotípicas: color de piel, preeclampsia en un embarazo previo, presión arterial media y hemoglobina glicosilada en el tercer trimestre.

Otra pesquisa en una muestra franco-canadiense verificó que una GRS de la respuesta de triglicéridos plasmáticos (TG) a la suplementación con ácidos grasos n-3, puede explicar la respuesta plasmática de TG a los ácidos grasos n-3. Los hallazgos mostraron que la capacidad predictiva difiere ligeramente entre grupos étnicos. Estos resultados sugieren que los estudios nutrigenéticos deben ampliarse examinando una gama más amplia de poblaciones multirraciales, a fin de garantizar que los enfoques de nutrición de precisión eviten sesgos étnicos y tengan el potencial de ser efectivos para cada individuo.

En este contexto, los estudios de GWAS han contribuido a identificar un número de variantes genéticas que influyen en las respuestas individuales al consejo dietético, localizadas en o cerca de genes relacionados con la ingesta energética, el apetito, la adipogénesis/metabolismo lipídico, la inflamación y la resistencia a la insulina, lo cual está dando un gran impulso a la nutrición de precisión personalizada. Además, los análisis de genotipado a gran escala (genotipado de genoma completo), la secuenciación de exoma o de genoma completo han sido

poco integrados en estudios nutrigenómicos en su momento y revolucionarán los enfoques de nutrición personalizada de precisión. Las poblaciones africanas, latinoamericanas y asiáticas también están subrepresentadas en esta área, dado que se han realizado pocos GWAS en relación con la salud metabólica y la obesidad en dichas poblaciones. En el caso de México, existen un par de decenas de estudios que han revelado varios SNPs, algunos incluso acumulativos, en genomas de habitantes de ese país, los cuales se correlacionaron con distintas manifestaciones del síndrome metabólico, la obesidad y comorbilidades asociadas. Otro ejemplo del potencial de investigar nuevas poblaciones es el descubrimiento de las variantes *SLC16A11* en mexicanos, que impactan en el metabolismo de los TG y constituyen factores de riesgo para la diabetes tipo 2.

Los estudios relacionados con variantes genéticas asociados a la diabetes (gen *IRS1* y otros) e hígado graso (gen *PLN3* y otros) y demás implicadas en riesgo cardiovascular o enfermedades autoinmunes (a través de GPS) empiezan a demostrar la validez de enfoques nutrigenéticos en prescripciones de dietoterapia, que controlaron la distribución de macronutrientes, y suplementación con micronutrientes así como la restricción energética y alimentos con perfil antinflamatorio, como se ha demostrado con portadores de alelos de riesgo para TNF alfa en función del potencial antioxidante dietético.

Además de las variantes mencionadas la coexistencia de desnutrición y sobre nutrición en las poblaciones, conocida como doble carga de la malnutrición (DBM), constituye un problema creciente en los países de ingresos bajos y medios. Por tanto, también debe prestarse atención a las deficiencias de micronutrientes y a los SNPs que pueden afectar la biodisponibilidad metabólica de estos nutrientes y contribuir a la DBM. En este sentido, se sabe que las variantes *MTHFR* afectan al metabolismo del ciclo de un carbono en los individuos y, aunque no está completamente establecido, se ha sugerido que contribuyen al riesgo de obesidad.

Las recomendaciones e intervenciones sobre dieta y tipo de suplementos deberían incorporar esta información genotípica para ser más efectivas, donde el desarrollo de tests nutrigenéticos objetivos, basados en genes polimórficos con suficiente prevalencia en la población y sensibles a nutrientes o energía dietética es un campo emergente, que ya se está beneficiando de modelos de inteligencia artificial.

Enfoques nutrigenómicos

La genómica nutricional, o **nutrigenómica**, se refiere al estudio del efecto de los alimentos, nutrientes, productos dietéticos, compuestos bioactivos o patrones dietéticos sobre la expresión génica y, en consecuencia, sobre la función génica, el proteoma y el metaboloma. En este sentido, las interacciones nutrigenómicas entre nutrientes y genes se han definido como la influencia de la ingesta dietética en la funcionalidad y expresión de aquellos genes, que regulan rutas metabólicas específicas relacionadas con la alimentación.

El conocimiento del efecto preciso de un determinado tipo de dieta a nivel molecular puede conducir a la preparación de alimentos funcionales con fines preventivos y terapéuticos. Esta afirmación contrasta con los enfoques nutrigenéticos, en los cuales es el genotipo el que determina la respuesta metabólica a los alimentos, mientras que la nutrigenómica examina los niveles de ARNm en función de los alimentos, calorías y nutrientes ingeridos.

Los avances en nutrigenómica han permitido una mayor comprensión del papel de distintos alimentos, nutrientes y compuestos bioactivos en la fisiología celular y el control homeostático. Ejemplos notables de estas rutas reguladoras metabólicas inducidas por la dieta incluyen la expresión del gen de la insulina tras el consumo de glucosa; del gen *ChREBP* en la glucólisis así como el impacto de la ingesta de grasa en la expresión del gen *PPAR*, que regula la adipogénesis y la ingesta de proteína en *wGCN2/factor de transcripción activador 4 (ATF4)*; y también en las vías mTORC1, que regulan la lipogénesis; o la ingesta energética que modula la expresión del gen de la ghrelina, regulador del hambre y la saciedad postprandialmente. Las disfunciones o alteraciones en estas rutas suelen ser responsables de la aparición de trastornos metabólicos como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, los eventos cardiovasculares y el cáncer. Por tanto, el conocimiento de la regulación nutrigenómica puede resultar de gran ayuda en términos de mantenimiento de la salud.

Asimismo, se ha mostrado evidencia del efecto positivo de la pérdida de peso inducida, mediante diferentes estrategias dietéticas, sobre el perfil de expresión génica y los trastornos metabólicos. Por ejemplo, en individuos con obesidad, los niveles de expresión del oncogén *survivina* se redujeron tras la pérdida de peso inducida por una dieta cetogénica muy baja en calorías o mediante cirugía bariátrica, alcanzando valores similares a los de individuos con normopeso. Además, la cirugía bariátrica fue capaz aparentemente de modificar la expresión de 1366

genes relacionados con el metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina, la inflamación y la respuesta inmune. Estos cambios transcriptómicos relacionados con la pérdida de peso tras el procedimiento quirúrgico pueden emplearse para conocer mejor los procesos de recuperación de peso.

Con otras aproximaciones e intervenciones nutricionales, docenas de estudios de nutrición de precisión personalizada han utilizado enfoques nutrigenómicos para diseñar y ofrecer recomendaciones dietéticas individualizadas, de los cuales existen ejemplos paradigmáticos. Uno de ellos relaciona la ingesta de una dieta “cafetería” en un modelo animal con la expresión de los genes *UCP1* y *PPAR* dependiendo del momento de consumo de esa dieta hipercalórica. Otro ejemplo es el ensayo aleatorizado **NOW**, un RCT de 12 meses con 140 adultos canadienses, en el cual los participantes de un programa de control de peso con enfoque nutrigenómico recibieron consejos relacionados con su metabolismo en reposo y se les recomendó centrarse en las recomendaciones de macronutrientes sugeridas en su informe genómico, logrando mejorar su respuesta de pérdida de peso y con resultados satisfactorios sobre otros marcadores. Estos investigadores demostraron que sólo los participantes asignados al grupo con asesoramiento nutrigenómico redujeron significativamente su ingesta total de grasa a los 12 meses. Otros ensayos basados en enfoques nutrigenómicos apoyan el potencial de estas intervenciones para motivar cambios a largo plazo en nutrientes específicos, como la reducción de la ingesta total de grasa. Sin embargo, revisiones recientes destacan lagunas importantes en la evidencia sobre la integración efectiva de los enfoques nutrigenómicos en las ciencias del comportamiento. En particular, la motivación para el cambio de conducta probablemente dependa de la naturaleza de la intervención y de la población objetivo; así, intervenciones dirigidas al control de peso en adultos de mediana edad pueden ser más sensibles a los mensajes nutrigenómicos en comparación con adultos jóvenes, quienes pueden estar menos motivados para mejorar su salud. Además, el uso de estrategias motivacionales específicas para aumentar la adherencia a intervenciones nutricionales muestra mejoras en la respuesta de pérdida de peso en sujetos con obesidad.

Por otra parte, basadas en investigaciones animales e *in vitro*, se han realizado cada vez más estudios de intervención posprandial en humanos para examinar el impacto de comidas y refrigerios en las rutas de expresión génica. Por ejemplo, en un estudio cruzado posprandial aleatorizado en 19 hombres australianos, se investigó la regulación transcriptómica del tejido adiposo tras una comida rica en lípidos, en sujetos con y sin síndrome metabólico. Los resultados mostraron aumentos en la expresión génica relacionada con respuestas celulares a nutrien-

tes en los participantes control tras una comida rica en grasa, mientras que la respuesta fue menor en hombres con síndrome metabólico. Específicamente, en los hombres sanos, se observó una regulación positiva de genes relacionados con la activación del metabolismo celular y las rutas de respuesta a nutrientes, como las vías mTOR, a través de la activación de los genes *MAPK1*, *STAT3* y *TGFB3*. Estos resultados han sido completados en un estudio europeo, donde la regulación de la expresión génica depende más de la restricción calórica que del contenido en grasa.

Por otro lado, un RCT realizado en adultos sanos analizó los efectos de una sola dosis de cacao rico en polifenoles sobre la expresión génica en células blancas circulantes, donde a ingesta de polifenoles modificó la expresión de genes en vías antiinflamatorias y antioxidantes. El agrupamiento del perfil transcriptómico de las muestras analizadas sugirió que las diferencias dependían principalmente de la expresión génica basal de cada individuo. Estos estudios mecanísticos aportan nuevos conocimientos sobre posibles objetivos terapéuticos y de nutrición de precisión para mejorar la salud. Por otro lado, el estudio europeo **NUGENOB** mostró que los cambios en la expresión de genes implicados en la lipasa sensible a hormonas o en la leptina fueron más atribuibles a la reducción de la ingesta calórica que a la proporción de grasa consumida en dietas hipocalóricas.

La **actividad física** también desempeña un papel importante en los mecanismos nutrigenómicos. De hecho, el ejercicio regular puede modular la expresión génica e influir en los resultados metabólicos. Una revisión sistemática reportó que este efecto puede depender del tipo de ejercicio y de la intensidad. Por ejemplo, la evidencia disponible sugiere que el entrenamiento físico regular tiene la capacidad de reducir la inflamación y sus complicaciones asociadas. En esta línea, un RCT realizado en sujetos con obesidad observó, tras 16 semanas de ejercicio aeróbico moderado supervisado, una regulación negativa de la expresión del gen *ASC*, en comparación con los sujetos sin intervención. De hecho, *ASC* está asociado al ensamblaje y activación del inflamasoma *NLRP3*, y las intervenciones con ejercicio han mostrado evidencia sólida en la regulación de este complejo.

Para profundizar en los estudios mecanísticos y en los efectos moleculares de los alimentos, la publicación de múltiples experimentos -ómicos disponibles en bases de datos públicas, con información transcriptómica de expresión génica tras el tratamiento de diferentes sistemas con diversos nutrientes y compuestos bioactivos, ofrece excelentes posibilidades para la futura nutrición personalizada basada en un control nutrigenómico. De hecho, existen varias bases de datos, incluyendo

NutriGenomeDB, entre otras, cuya utilización bioinformática en estudios mecanicistas está proporcionando nuevos conocimientos sobre posibles objetivos terapéuticos y de nutrición personalizada de precisión para mantener la salud, donde el aprendizaje automatizado ya tiene un papel relevante en estos momentos.

Enfoques nutriepigenéticos

La nutrición es uno de los factores del estilo de vida asociados con marcas epigenéticas, que implican la adaptación de la expresión génica sin modificaciones en la secuencia de nucleótidos. Así, los cambios epigenéticos, en especial los patrones de metilación son modificables y sensibles a factores ambientales como la dieta. En particular, los nutrientes donadores de grupos metilo, como el folato, la metionina, la colina y algunas vitaminas del grupo B, desempeñan un papel relevante en la metilación del ADN al participar como donantes de metilos o coenzimas en el metabolismo de un carbono, modificando la metilación del ADN y la expresión de miARNs con capacidad moduladora sobre los genes implicados. En este contexto, la investigación nutriepigenética abarca el estudio del efecto de alimentos y nutrientes que pueden impactar en las firmas epigenéticas y en los fenotipos celulares, con interés para la nutrición de precisión a través de procesos de metilación o posiblemente mediados por miRNAs, que influencian la expresión de diversos genes. De hecho, los procesos de metilación del ADN en distintos sitios CpG pueden verse afectados por la ingesta de macronutrientes y micronutrientes, asociándose con obesidad y comorbilidades acompañantes, así como la expresión de miRNA.

En este sentido, una revisión sistemática describió diferentes interacciones entre los ácidos grasos y las firmas epigenéticas. En particular, los ácidos grasos omega-3 (EPA-DHA), oleico, palmitoleico y butirato, a través de procesos epigenéticos, mejoraron alteraciones metabólicas como la inflamación y las dislipidemias asociadas a enfermedades crónicas, mientras que los ácidos grasos omega-6 (ácido araquidónico), palmítico, esteárico y eláídico incrementaron el riesgo de dichas alteraciones metabólicas.

Algunos ensayos en animales han mostrado que la ingesta de compuestos con potencial metilante pueden tener impacto en la expresión de genes relacionados con el metabolismo hepático de forma diferencial en machos o hembras, hallándose además que la nutrición perinatal puede programar efectos metabólico-hepáticos en las crías mediados por fenómenos epigenéticos de un carbono metilado.

El conocimiento de alimentos, compuestos bioactivos y patrones dietéticos que ejercen efectos epigenéticos está en continua expansión. Por ejemplo, una baja ingesta de folato, como donante de metilo; en pacientes con síndrome metabólico se ha asociado con hipometilación del gen *CAMKK2* en sitios CpG específicos relacionados con resistencia a la insulina, afectando a la expresión de genes proinflamatorios. Notablemente, los cambios en los niveles de metilación del gen circadiano *BMAL1* se asociaron con los efectos de una intervención de pérdida de peso sobre los niveles de lípidos en sangre en mujeres. De manera similar, la adherencia a la dieta mediterránea se asoció con cambios en la metilación de genes relacionados con inflamación en voluntarios con alto riesgo cardiovascular. Además, un mayor nivel regional de metilación en el gen *TXNIP* se asoció significativamente con mejoras en la resistencia a la insulina tras una dieta de adelgazamiento. También, análisis de *microarrays* realizados en sangre mostraron cambios en la metilación del ADN en individuos con obesidad después de una intervención hipocalórica a corto plazo y tras cirugía bariátrica. Asimismo, los efectos beneficiosos de una dieta cetoproteica muy baja en calorías (VLCKD) en pacientes con obesidad involucran cambios en los niveles de metilación de genes implicados en la vía de señalización de la insulina, como *HRAS*, *RPTOR*, *INSR*, *ACACB*, *MKNK2*, *PRKCZ*, *TSC2* y *PRKAG2*, así como en genes implicados en señalización adipocitaria como *CHUK*, *TRAF2*, *CAMKK1*, *ACACB*, *RELA* y *PRKAG2*.

En cuanto al efecto de la dieta materna durante el embarazo sobre el metiloma y la salud del recién nacido, a través del análisis a escala epigenómica han revelado que la exposición prenatal a hambruna se relacionó con firmas epigenéticas en rutas asociadas al crecimiento y metabolismo neonatal. Los hallazgos del estudio **MANOE** mostraron que la ingesta materna de dieta suplementada con donantes de grupos metilo puede influir en las tasas de metilación del ADN infantil en genes relacionados con la regulación del apetito, el crecimiento y el desarrollo.

Además de los efectos sobre la metilación del ADN, se han identificado varios microARNs (miARNs) modificados por la ingesta dietética de compuestos bioactivos, con implicaciones epigenéticas en la regulación de adipocitos pardos, modulados por compuestos presentes en especias, té verde, cítricos, ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y otros compuestos herbales. Asimismo, se han identificado distintos miARNs como potenciales biomarcadores en respuesta a diferentes dietas y alimentos. Por ejemplo, siete miARNs circulantes relacionados con adiposidad (miR-130a-3p, miR-142-5p, miR-144-5p, miR-15a-5p, miR-22-3p, miR-221-3p y miR-29c-3p) se asociaron con la respuesta a una intervención hipocalórica baja en grasa prescrita para pérdida de peso.

Como prueba de concepto de intervención dietética personalizada para modular específicamente miARNs circulantes, una intervención de un año en pacientes con enfermedad de Huntington moduló de manera específica miARNs desregulados en un estudio piloto. De igual manera, los niveles plasmáticos de expresión de miR-23a-3p se correlacionaron positivamente con la ingesta de sodio y negativamente con la vitamina E dietética, mientras que la ingesta de vitamina D se asoció inversamente con la expresión de miR-1277-5p y miR-144-3p en voluntarios europeos sanos. En un ensayo en sujetos con síndrome metabólico tratados con suplemento de orujo de uva, se observó una posible implicación de la reducción de la expresión de miR-30c y miR-222, dos microARNs asociados con resistencia a la insulina y diabetes, en la mejora del control glucémico inducida por la suplementación con polifenoles. Por otra parte, varios miARNs también se han asociado con la respuesta posprandial a grasas, incluyendo miR-206-3p, miR-27-5p o miR-409-3p. Los miARNs circulantes transportados en exosomas están siendo incorporados en estudios nutricionales, así como el análisis posprandial de miARNs circulantes ayudará a perfilar enfoques epigenómicos de nutrición de precisión.

Los beneficios para la salud del consumo de compuestos bioactivos dietéticos (como genisteína, sulforafano, curcumina, resveratrol y epigalocatequina) parecen estar mediados, al menos en parte, por fenómenos epigenéticos que incluyen la regulación de las actividades de histona acetiltransferasas (HAT) y desacetilasas (HDAC). En concreto, se demostró que el consumo de 68 g de brócoli (equivalente a una ingesta diaria de 105 mg de sulforafano, inhibidor de HDACs) mostró hiperacetilación de histonas H3 y H4 en células sanguíneas circulantes en voluntarios humanos sanos. Además, experimentos *in vitro* revelaron que la querctina (un polifenol dietético presente en muchas frutas, verduras, frutos secos y vino tinto) ejerció efectos antiinflamatorios y antitumorales mediante la inhibición de la actividad HAT. Otros compuestos bioactivos con potencial actividad inhibidora de HDACs (un prometedor enfoque terapéutico en clínica) incluyen los polifenoles del vino, ácidos grasos de cadena corta, isoflavonas, indoles, agentes organosulfurados/organoseleniados y también lactonas sesquiterpénicas.

La consideración de la actividad física es imprescindible en la personalización de la dieta. El ejercicio físico ejerce múltiples beneficios, desde el bienestar general hasta la neurogénesis adulta. Entre los muchos factores mediante los cuales el ejercicio produce sus efectos biológicos en humanos se incluyen la regulación de la metilación, la secreción de mioquinas y factores inflamato-

rios, la secreción de miARNs, la síntesis de vesículas extracelulares con carga específica, entre otros. Aunque existen muchos desafíos para su integración en nutrición de precisión, la evidencia creciente sugiere que los estudios que incorporan ejercicio en programas de intervención dietética serán de gran utilidad en la futura práctica dietética y médica. En efecto, las modificaciones epigenéticas también pueden ocurrir a diferentes niveles dependiendo del tipo de ejercicio practicado. Una revisión sistemática reportó que el ejercicio de resistencia puede mejorar la regeneración muscular y la biogénesis mitocondrial debido al aumento de miR-1, miR-133a y miR-133b tres horas después del ejercicio, así como la reducción de miR-9, -23a, -23b y -31. Además, la sensibilidad a la insulina mejora gracias a la regulación positiva de miR-1 y miR-133a, lo que podría conllevar un notable beneficio en sujetos en riesgo de desarrollar diabetes. Por otro lado, el ejercicio de resistencia de muy baja intensidad mostró efectos en la supresión de citoquinas proinflamatorias explicados por la hipermetilación del gen *ASC*. Asimismo, este ejercicio mejoró la capacidad cardiorrespiratoria y redujo el riesgo aterogénico, lo cual se relacionó con la regulación positiva de miR-146a, miR-222, miR-21, miR-221, miR-126 y miR-20a. En sujetos con obesidad, el entrenamiento de resistencia disminuyó los lípidos intracelulares cuando se acompañó de hipo metilación de la región promotora de *NRF1* e hipermetilación de la región promotora de *FASN*.

Alternativamente, varios nutrientes influyen en la longitud de los telómeros (TL), implicados en el envejecimiento y la expresión génica a través de mecanismos que reflejan roles potenciales en las funciones celulares, incluida la inflamación, el estrés oxidativo, la integridad del ADN y la actividad de la telomerasa con posible imputación epigenética. Por ejemplo, el consumo de refrescos endulzados con azúcar se asoció con TL leucocitaria más corta en una muestra representativa a nivel nacional de adultos sanos estadounidenses. Dentro del **Estudio Multiétnico de Aterosclerosis** (incluyendo adultos blancos, negros e hispanos), la ingesta de carne procesada se asoció con TL más corta. Mientras tanto, un patrón dietético prudente (caracterizado por una alta ingesta de granos enteros, mariscos, legumbres, verduras y algas marinas) se asoció con una TL leucocitaria más larga en adultos coreanos de mediana edad y mayores de una cohorte basada en la población. Además, los hallazgos del ensayo **PREDIMED-NAVARRA** mostraron que una mejor adherencia a la Dieta Mediterránea (MedDiet) se asoció con telómeros basales más largos en las mujeres, mientras que en los hombres se observó lo contrario, lo que se ha asociado con la funcionalidad genética.

Enfoques metabolómicos

La investigación en metabolómica se centra en el análisis del perfil de metabolitos en biofluidos, células y tejidos, proporcionando un valioso instrumento para la descripción de biomarcadores de ingesta y respuesta a los alimentos, así como para la caracterización de rutas metabólicas y la búsqueda de dianas terapéuticas nutricionales. Los avances en tecnologías analíticas e informáticas han conducido a la rápida adopción de investigaciones metabolómicas con el fin de identificar patrones dietéticos y personalizar el tratamiento de diversas condiciones fisiopatológicas y enfermedades crónicas. En particular, la aplicación de enfoques metabolómicos ha mostrado potencial para mejorar la precisión de la evaluación dietética mediante la identificación de biomarcadores de ingesta alimentaria y la tipificación de metabolitos y firmas metabólicas que pueden servir como objetivos terapéuticos para intervenciones de nutrición de precisión personalizada, basadas en consumos alimenticios.

Actualmente, existen dos estrategias preferentes en metabolómica: la metabolómica no dirigida, que implica un análisis exhaustivo de los metabolitos medibles en una muestra, y la metabolómica dirigida, basada en la cuantificación de metabolitos reconocidos química y previamente caracterizados bioquímicamente. Las tecnologías más utilizadas se basan en métodos y protocolos de RMN y cromatografía de gases combinados con espectrometría de masas/cromatografía líquida de alta resolución (CG-EM/CLAR).

Las perspectivas futuras de la investigación en nutriómicas identifican tres oportunidades metabolómicas para mejorar la precisión de la evaluación dietética y la adherencia a patrones nutricionales en el campo de la epidemiología nutricional:

1. Determinación de la ingesta de alimentos a partir de niveles de biomarcadores respaldados por encuestas dietéticas y análisis de calibración de estudios de alimentación.
2. Clasificación de patrones dietéticos o conglomerados basados en perfiles metabólicos plasmáticos y urinarios apoyados en análisis estadísticos y de *machine learning* para su categorización.
3. Aplicación en estudios de asociación del metaboloma con perfiles fisiopatológicos relacionados con la nutrición para su implementación en intervenciones dietéticas o diseño de dianas terapéuticas en rutas metabólicas orientadas a la salud y la enfermedad.

Muchas de estas iniciativas requieren integración rápida y eficaz de datos con potentes herramientas bioinformáticas. En todo caso, la investigación en metabólomica dietética se ha centrado tradicionalmente en describir metabolitos específicos tales como, el ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico o el etil glucurónido, empleado como biomarcador para caracterizar al consumidor habitual de etanol. Otros análisis han identificado combinaciones de metabolitos, conocidas como firmas metabólicas, asociadas con exposiciones dietéticas, consumo de alimentos específicos o enfermedades concretas. De hecho, los marcadores metabólicos pueden utilizarse para identificar grupos poblacionales en riesgo de determinadas enfermedades crónicas, ya que mediante una muestra de sangre u orina es posible estimar tanto el riesgo de enfermedad como la ingesta dietética asociada, de forma personalizada y precisa, existiendo firmas metabólicas específicas en la diabetes, la obesidad o enfermedades cardiovasculares como se ha puesto de manifiesto en estudio **PREDIMED** y también para definir metabotipos en función de características fenotípicas dependientes de la alimentación.

En este contexto, algunos estudios pioneros han encontrado relaciones entre el consumo de cacao y marcadores de ingesta, basados en análisis metabólicos, los cuales a su vez se asociaron con metabolitos relacionados con el estado de ánimo. En efecto, la ingesta de extracto de cacao dentro de una dieta hipocalórica contribuyó al aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido hidroxivanílico, cuya concentración se relacionó con una reducción de síntomas depresivos y con sutiles cambios en las concentraciones de monoaminas. Otro ensayo metabólico, basado en técnicas de CG-CLAR y análisis de componentes principales (PCA), investigó el posible papel de la administración de ácido α -lipoico en la reducción del peso corporal en mujeres con sobrepeso/obesidad. Los resultados mostraron que los efectos anti-obesidad observados podían explicarse parcialmente por las propiedades antioxidantes de este ácido carboxílico organosulfurado, mediadas por isómeros de trihidroxi-dioxohexanoato o dihidroxi-oxohexanodionato, e involucrando dimetilarginina asimétrica y superóxido dismutasa.

Basado en datos del estudio **Food4Me** (n=1607), mediante análisis de conglomerados (clúster) se demostró la existencia de al menos tres **metabotipos** distintos, basados en la integración de 27 marcadores metabólicos (incluyendo colesterol, ácidos grasos y carotenoides), con capacidad discriminante en la estratificación y utilidad para prescribir dietas de forma individualizada de manera ágil y eficiente.

Por otra parte, la aplicación de metabólomica basada en RMN tras una intervención nutricional con dos salsas de tomate que diferían en su contenido de licopeno

permittió interpretar variaciones en los niveles de creatina, creatinina, leucina, colina y metionina después de la intervención con la salsa de alto contenido en licopeno, mientras que los de ácido ascórbico, lactato, piruvato, isoleucina y alanina se incrementaron tras la salsa con contenido normal de licopeno.

La metabolómica mediante cromatografía/espectrometría de masas (GC/MS) también fue útil para analizar y predecir la respuesta a una intervención dietética de pérdida de peso, donde se observó que el ácido palmitoleico (C16:1) en línea basal predijo la pérdida de peso, y que la isoleucina disminuyó significativamente en muestras séricas tras la intervención de reducción ponderal.

Otro de los estudios pioneros y más completos en metabolómica, basado en el proyecto **DIETFITS**, consistió en una intervención aleatorizada y controlada de 12 meses, cuyo objetivo fue caracterizar diferencias individuales en la secreción de insulina para explicar y predecir la variación interindividual en la pérdida de peso. En este estudio, la pérdida de peso promedio fue comparable entre grupos; sin embargo, se observaron variaciones metabolómicas considerables dentro de ambos grupos experimentales.

Ciertamente, numerosos estudios de vanguardia han empleado enfoques metabolómicos para comprender respuestas individualizadas a la ingesta dietética y a los resultados metabólicos. Por tanto, los enfoques integrativos de nutrición de precisión tienen potencial para combinar factores fisiológicos, conductuales y nutricionales en el asesoramiento dietético personalizado, así como para reconocer rutas metabólicas con el fin de implementar de forma precisa la nutrición personalizada mediante estrategias metabolómicas integradas. Estas investigaciones son fundamentales en la caracterización de procesos y mecanismos fisiopatológicos relacionados con el sobrepeso, la diabetes, la esteatosis y las enfermedades cardiovasculares, implicando especies lipídicas y metabolitos aminoacídicos, entre otros.

Los estudios de metabolómica dirigida y no dirigida fundamentados en técnicas de espectrometría de masas y resonancia magnética empiezan a ser fructíferas para caracterizar grupos de alimentos y nutrientes consumidos con notable sensibilidad y especificidad como se ha evidenciado en el Estudio **Dietary Deal**, donde la metabolómica permite relacionar patrones nutricionales o consumos grupos de alimentos de origen animal y vegetal con distintos metabolitos satisfactoriamente mejor que los métodos convencionales de registro dietético y cuestionarios de frecuencia, apoyadas en algoritmos y técnicas de predicción/clasificación sustentadas en modelos supervisados y no supervisados.

Enfoques metagenómicos

La metagenómica se define como el estudio exhaustivo del material genético microbiano y del huésped (ADN y ARN) en muestras de pacientes sin necesidad previa de cultivo, sino basada en técnicas genéticas y de biología molecular. Algunos estudios estiman que el tracto gastrointestinal humano alberga $\sim 10^{13}$ microorganismos, conocidos como el microbioma intestinal con un peso de hasta 2 kg en algunos adultos. El microbioma intestinal tiene vasto potencial genético para contribuir a la fisiología del huésped, y se ha estudiado cada vez más en relación con su impacto en las vías biológicas, que regulan la inmunidad, la homeostasis energética y su potencial para explicar la variabilidad humana en la respuesta dietética. Como resultado, los avances en la secuenciación de última generación han permitido la aplicación metagenómica masiva, que es una secuenciación de relativo bajo costo y alto rendimiento que puede analizar todos los genomas dentro de una muestra de ecosistema, y la metagenómica del gen marcador, y describe los taxones dentro de una comunidad específica mediante la secuenciación de genes marcadores conservados, sin la necesidad de cultivar los cultivos clonales donde todavía la tecnología 16S de ADN/ARN tiene aplicaciones concretas, aunque la metagenómica *shotgun* de secuenciación masiva aparece con más futuro en nutrición de precisión.

El análisis de microorganismos fecales nos ha permitido encontrar algunas asociaciones de los niveles de *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y especies de *Ruminococcus*, *Akkermansia* y *Prevotella* con alteraciones metabólicas como obesidad, diabetes o esteatosis hepática. Últimamente, la determinación de los perfiles microbianos intestinales se ha asociado a patrones dietéticos o a la ingesta de diferentes alimentos o nutrientes, proporcionando una nueva posibilidad instrumental para evaluar la ingesta dietética sin recurrir a tediosos cuestionarios dietéticos tradicionales.

Estudios históricos han demostrado el potencial de los enfoques metagenómicos para ser utilizados a nivel poblacional. Esta visión incluye el **Proyecto de Flora Intestinal Flamenca** (FGFP), que ha generado una de las bases de datos de microbiota fecal más grandes a nivel europeo y mejor caracterizadas actualmente disponibles. Como parte del proyecto, estos microbiólogos han investigado la antropometría, la salud, el estilo de vida, los hábitos intestinales, la medicación y la dieta para explicar la variación en el microbioma intestinal y su asociación con los resultados de salud. Con el consumo de fibra identificado como la influencia dietética más fuerte en el microbioma intestinal, estudios posteriores se han basado en esta investigación, lo que no sería posible sin los avances en herramientas metagenómicas.

Esa tecnología ómica relacionada con el microbioma, se ha utilizado para identificar patrones de alimentación y consumo de alimentos y también como posible diana para tratamientos e intervenciones nutricionales y así comprender las respuestas individualizadas a la ingesta dietética y de probióticos. Así, en un ECA de 8 semanas de 60 adultos daneses con riesgo de síndrome metabólico, se empleó metagenómica basada en la secuenciación masiva para investigar si una dieta de cereales integrales alteraba el microbioma intestinal y la sensibilidad a la insulina, así como biomarcadores de salud metabólica y funcionalidad intestinal. Contrariamente a la hipótesis planteada, la dieta de cereales integrales no indujo cambios importantes en el microbioma fecal en comparación con la dieta de granos refinados. Sin embargo, el examen basado en la metagenómica de la respuesta del microbioma tanto a nivel de especie como funcional identificó algunos cambios en el microbioma. En particular, la dieta integral indujo una reducción en *E. ramosum*, que es conocido por que promueve la obesidad en modelos de ratones alimentados con alto contenido de grasa, lo que podría contribuir a la reducción observada en el peso y la inflamación de bajo grado observada en el ensayo. La combinación de metagenómica con orina y análisis de sangre posprandial en este estudio muestra la ventaja de una perspectiva multiómica para el estudio integral de los mecanismos biológicos de salud y enfermedad.

Además, el estudio **PREDICT 1**, que examinó las respuestas metabólicas posprandiales, mostró que el microbioma intestinal tenía una mayor influencia que la distribución de macronutrientes en la lipemia posprandial, pero no en la glucemia posprandial. Por otro lado, en un subestudio de 49 adultos de 18 a 50 años del proyecto **DIETFITS**, esta investigación se amplió al determinar si la composición o diversidad del microbioma intestinal basal estaba asociada con el éxito de la pérdida de peso. Los hallazgos de este estudio indicaron que, aunque la composición basal de la microbiota no era predictiva de pérdida de peso, cada dieta resultó en cambios sustanciales en la microbiota tres meses después del inicio de la intervención, principalmente debido a cambios específicos típicos de la dieta baja en carbohidratos, aunque este intercambio no se mantuvo a los doce meses. Estos autores especulan que este hallazgo podría ser el resultado de una “memoria” de la obesidad basada en el microbioma, en la que existe una resistencia de la microbiota al cambio dietético por parte del huésped y la presencia de una fuerza homeostática en la comunidad microbiana para volver a un estado anterior en pacientes con síndrome metabólico. Esta resiliencia microbiana podría tener implicaciones importantes para los enfoques de nutrición de precisión, que tienen como objetivo lograr cambios sostenidos en la dieta, la microbiota intestinal y la salud en personas con obesidad, y justifica una mayor investigación centrada en la precisión de la nutrición personalizada. De hecho, un estudio israelí demostró

una gran capacidad para predecir la glucemia posprandial con un enfoque metagenómico acompañado de información dietética y datos de composición corporal. Paralelamente, una guía reciente asiática para la integración de datos de microbiomas con datos de la composición de los alimentos permite prescribir patrones dietéticos en función de análisis de microbiomas existentes.

El uso de herramientas metagenómicas tiene un potencial considerable para su aplicación en estudios basados en la población, lo que explica el número creciente de estudios que recogen muestras fecales. En un estudio pionero, se recolectaron heces, encuestas dietéticas y de composición corporal de 514 individuos Hmong y Karen que viven en Tailandia y los Estados Unidos, incluidos inmigrantes de primera y segunda generación y 19 individuos Karen muestreados antes y después de la inmigración, así como de 36 individuos europeos americanos nacidos en los Estados Unidos. Usando 16S y secuenciación masiva de ADN metagenómico, los autores encontraron que la migración a los Estados Unidos se asoció con un rápido desplazamiento de la diversidad y función del microbioma intestinal nativo por cepas y funciones asociadas a los Estados Unidos. Un estudio metagenómico en 144 adultos chinos, reveló que un patrón dietético saludable se asoció con una mayor diversidad de familias de genes microbianos y vías metabólicas, así como con funciones simbióticas. Estos ensayos proporcionan información importante sobre las consideraciones raciales al implementar enfoques de nutrición de precisión en diferentes grupos de población, y se necesita más investigación para comprender mejor cómo se alinean con las influencias socioculturales en la dieta. El papel de los edulcorantes en la salud ha sido examinado a través de cambios en la microbiota fecal, demostrándose interacciones con *taxa* relacionados con la producción de metano y ácidos grasos de cadena corta. Estos hallazgos refuerzan la posible utilidad de ensayos metagenómicos para caracterizar e identificar patrones de consumo dietético y la presencia de aditivos, como ya ha sido satisfactoriamente para descifrar la influencia de dieta mediterránea en la presencia fecal de taxa relacionados con la producción de butirato tales como *Roseburia faecis*, *Ruminococcus bromii*, y *Oscillospira plautii*.

Más ejemplos de estudios de Nutriómica y multiómicos

La nutriómica implica la integración de la información nutricional con las tecnologías ómicas, como ya ha sido vinculado a investigaciones emergentes como la nutrigenómica, la nutrigenética, la nutriepigenética, la nutrimentabolómica y la nutrimentagenómica con algunos resultados prometedores para su implementación en Nutrición humana y clínica (**Tabla 1**), junto a técnicas de macrodatos e inteligencia artificial, que contribuyen a comprender de manera integral las com-

plejas relaciones entre los nutrientes, la dieta y el metabolismo humano a nivel molecular, así como los factores genéticos y medioambientales ambientales y las características del estilo de vida. En este contexto, diversos estudios han aplicado la Nutriómica para profundizar en los procesos biológicos que subyacen al mantenimiento de la salud y al desarrollo de la enfermedad.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y DETALLES METODOLÓGICOS DE DIVERSOS ENFOQUES NUTRIÓMICOS PARA NUTRICIÓN PERSONALIZADA DE PRECISIÓN Y PROYECTOS ASOCIADOS.

ENFOQUE	Autores (Año)	Metodología			Principales hallazgos
		Proyecto	Diseño, duración, tipo intervención	Población (n) edad, estado salud, país	
NUTRIGENÉTICA	Celis-Morales, <i>et al.</i> , (2016)	ECA; 6 meses; consejo dietético 1) basado en la dieta actual L2: basado en dieta y fenotipo; L3: basado en fenotipo y genotipo.	n=1607 (18-79 años); adultos sanos; Reino Unido, Irlanda, Alemania, Países Bajos, Polonia, Grecia, España,	Glucosa colesterol total, carotenoides, índice de ácidos grasos n-3, otros 32 ácidos grasos, vit D. Genes <i>FTO</i> , <i>FADS1</i> , <i>TCF7L2</i> , <i>Apo E</i> y <i>MTHFR</i> 3 y 6 meses.	Mejora en la calidad de la dieta (Índice de Alimentación Saludable), ingesta de energía, carne roja, sal, grasas saturadas y folato en participantes con asesoramiento personalizado (L1+L2+L3) frente al control.
	FOOD4ME				
	Smith <i>et al.</i> , (2008)	Estudio de cohorte; 2 años.	n=920; 45-74 años; EE. UU.	Genotipado en linfocitos <i>PLIN</i> <i>PPARG</i>	En sujetos con alta ingesta de H de C, el alelo menor <i>PLIN</i> protector ante adiposidad.
	Ramos-Lopez, <i>et al</i> (2020) OBEKIT	Estudio observacional / modelado (prototipo integrador)	Datos integrados (genética, dieta fenotípico, ambiente) España	Combinación computacional datos genéticos + fenotípicos + ambientales	Prototipo para personalizar dietas hipocalóricas en función variabilidad individual en computo con 95 SNPs
NUTRIGENÓMICA	Horne <i>et al.</i> , (2020)	ECA; 12 meses; aleatorizado: en Lifestyle Balance (GLB) programa GLB + Nutrigenómica	n=140; >18 años; adultos sanos; Canadá	Nutrigenómica a partir de kits de saliva Oragene ON-500 SNPs (<i>UCP1</i> , <i>FTO</i> , <i>TCF7L2</i> , <i>APOA2</i> , <i>PPARy2</i> y <i>MC4R</i>)	Solo el grupo GLB + nutrigenómica redujo su ingesta total de grasas en el seguimiento.
	NOW				
	Dordevic <i>et al.</i> , (2021)	Ensayo transcriptómico aleatorizado postprandial; dos tipos de desayuno isocalóricos y 2 tipos grasa.	N=19; 40-60 años; hombres con síndrome metabólico y controles pareados por edad y altura; Australia.	La expresión global del tejido adiposo se midió mediante RT-qPCR recogida antes y 4 horas después del proceso.	En respuesta a las comidas ricas en grasa, se observó expresión de genes atenuada en hombres con síndrome metabólico.
	Mutch <i>et al.</i> , (2007)	Estudio de intervención / ensayo clínico Intervención: dieta de bajo índice glucémico (comparada con dieta estándar).	n = 51; adultos con diabetes tipo 2 (NIDDM), sobre peso/obesidad duración 6 meses;	Dieta con bajo índice glucémico; medidas antropométricas (peso, IMC), sensibilidad a la insulina, perfil lipídico.	La dieta de bajo índice glucémico condujo a mejoras en peso corporal, sensibilidad a la insulina y perfil lipídico en sujetos con diabetes tipo 2 y sobrepeso.
POUNDS LOST trial	NUGENOB				
	Li <i>et al.</i> , (2022)	ECA; 2 años; individuos aleatorizados en 4 dietas 15-25% proteína y 20 o 40% de grasa y diseño 2 x 2	n=639; 30-70 años; con sobre peso u obesidad y en IMC 25-40kg/m ² ; de Boston o Baton Rouge, EE. UU.	Los niveles de ARNm en sangre de BL se perfilaron mediante secuenciación de alta resolución.	En los participantes con el tertil más alto de ARNm regional en el gen <i>TXNIP</i> , la ingesta media de proteínas (15%) se asoció con una mayor reducción de insulina y HOMA-IR que ingesta de proteína (25%).

NUTRIPIGENÉTICA	Arpón <i>et al.</i> , (2017)	ECA; 5 años; asignados al azar 1) MetDiet suplementada con AOVE; 2) Med-Diet suplementada con frutos secos; 3) dieta baja en grasas (control)	n=36; 60-70 años; adultos en riesgo de ECV; España	Metilación de ADN (metilación de ocho CpGs de muestras venosas de BL y 5 años.	Una dieta mediterránea se asoció con cambios en el epigenoma mediante metilación diferencial de >50 genes, incluidos ocho genes relacionados con la inflamación <i>EEF2</i> , <i>COL18A1</i> , <i>IL411</i> , <i>LEPR</i> , <i>PPARGC1B</i> , <i>APKAPK2</i> , <i>IFRD1</i> Y <i>PLAGL1</i> .
	Tobaruela-Resola <i>et al.</i> , (2024)	Estudio longitudinal de intervención nutricional + biomarcadores ómicos Intervención seguimiento a 0, 6, 12 y 24 meses.	n= 55 adultos en 3 grupos esteatosis (MASLD), con sobrepeso u obesidad; España. 2 años	Medida de miRNA por PCR, ultrasonido, MRI elastografía, transaminasas, medidas clínicas y antropometría.	Paneles de miRNAs + IMC predijeron la reversión de MASLD tras intervención nutricional. Los miRNAs circulantes son biomarcadores para diagnóstico / seguimiento de MASLD en contexto de nutrición de precisión.
	Milagro <i>et al.</i> , (2012)	Estudio de intervención	N =60 mujeres (peso normal, sobrepeso y obesidad; adultos; España. Programa adelgazamiento 16 semanas: dieta y estilo de vida.	Metilación CpG en genes circadianos por MassARRAY; Antropometría e H ^a dietética.	Asociaciones de obesidad y síndrome metabólico con metilación de CpG en genes de reloj biológico. Metilación de CLOCK y PER2 podría servir como biomarcador epigenético en pérdida de peso.
METABOLÓMICA	Berry <i>et al.</i> , (2020)	Respuestas metabólicas posprandiales a nutrientes m (durante una visita clínica y 13 días en casa)	n=1.002; 18-65 años en adultos sanos; Reino Unido	Microbioma fecal (ARNr 16S) sangre seca (C-peptídos, triglicéridos). Genotipado de (32 SNPs) TwinsUK. Monitorización de glucosa cada 15 minutos.	El microbioma intestinal mayor influencia (7,1%) que los macronutrientes (3,6%) en lipemia postprandial, pero no para la glucemia postprandial (6,0% y 15,4%). Las variantes genéticas tuvieron impacto menor en las predicciones (9,5% para glucosa, 0,8% para tTG, 0,2% para péptido C).
	Fragiadakis <i>et al.</i> , (2000)	ECA; 12 meses; Los participantes aleatorizados a una dieta baja en H de C o baja en grasas.	n=49; 18-50 años; individuos sanos. Europeos	(microbioma fecal mediante ARNr 16S) Sangre a 3 y 6 meses	La composición de la microbiota no predecía la pérdida de peso. Cada dieta provocaba cambios taxonómicos por dieta baja en H de C, y dieta baja en grasas a los 3 meses
	Guasch-Ferré <i>et al.</i> , (2020)	Estudio prospectivo de cohorte	Participantes del estudio de alto riesgo CV adultos sin diabetes	Metabolómica; no dirigida Modelo de predicción COX	Concentraciones basales de metabolitos en rutas glucólisis/gluconeogénesis y ciclo TCA se asocian con riesgo incrementado de T2D (17-44 %)
	Ibero-Barai-bar <i>et al.</i> , (2016)	Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego 4 semanas	n=50 Adultos de ambos sexos alimentos enriquecidos en cacao España	Espectrometría/metabolómica no dirigida; estadística supervisada	Identificación de panel de biomarcadores predictivos de ingesta de flavonoides, metilxantina y otros polifenoles

METAGENÓMICA	Roager <i>et al.</i> (2019)	ECA; cruzado 8 semanas; participantes aleatorizados a una dieta de cereales integrales vs. refinados.	n=60; 20-65 años; individuos con síndrome metabólico; Dinamarca.	Metagenómica fecal Shotgun	La dieta de cereales integrales indujo cambios en microbiota fecal, alteró la sensibilidad a la insulina, redujo el peso corporal y la inflamación sistémica de bajo grado.
	Cuevas-Sierra <i>et al.</i> , (2022)	Ensayo clínico aleatorizado con dieta alta en proteínas y una dieta baja en grasas	n=190 españoles con sobrepeso y obesidad durante 4 meses	Genotipado Secuenciación de ADN fecal para caracterizar la composición microbiana: Bootstrapping Regresiones. Genetic subscores	Los modelos de algoritmos de decisión ayudan a seleccionar el tipo de dieta para perder peso más adecuado según la microbiota y la información genética.
	Pang <i>et al.</i> , (2025)	Ensayo clínico, intervención de control de peso con edulcorantes, en dos intervenciones paralelas	n=341 adultos y El análisis de la composición de la microbiota intestinal en 4 países europeos.	Evaluación de composición corporal / peso; análisis de microbiota intestinal.	El uso de edulcorantes puede favorecer el manejo de peso y modular la composición de la microbiota intestinal en personas con sobrepeso/obesidad como taxa de SCFA o productoras de metano.
	Chero-Sandoval <i>et al</i> (2025)	Estudio de transversal en individuos con enfermedades inflamatorias	N=60. Adultos españoles de ambos sexos con sobrepeso y obesidad con lupus y síndrome metabólico	Microbiota fecal medida por RNAR16S y marcadores inflamatorios Análisis basados modelos de IA	Relación de la bacteria intestinal <i>Bifidobacterium</i> con esteatosis en pacientes con lupus. También relacionado con fibrinógeno y grasa en pacientes con lupus.
	META-INFLAMACION				

ApoE, Apolipoprotein E; BL, baseline; DIETFITS, Diet Intervention Examining The Factors Interacting with Treatment Success; *FTO*, Fat mass and obesity associated gene; *FADS1*, Fatty Acid Desaturase 1; *MTHFR*, Methylene-tetrahydrofolate reductase; mo, month; NOW, overweight/obesity and weight management trial; RCT, randomized controlled trial; RT-qPCR, Quantitative reverse transcription PCR; SNP, single nucleotide polymorphism; SLE, Lupus Eritematoso Sistémico; MI, Inflamación Metabólica.

Entre las estrategias de Nutriómica de precisión se encuentran estudios ómicos sobre los efectos de la uchuva (*golden berry*) en modelos animales y humanos. Así, en ratas obesas y diabéticas, una dieta suplementada con esta baya redujo significativamente el peso corporal y mejoró parámetros metabólicos, sugiriendo un papel protector frente al síndrome metabólico interpretada a través de marcadores metabolómicos. En humanos, un estudio de intervención nutricional identificó 22 compuestos urinarios específicos de la uchuva, demostrando su biodisponibilidad y efecto detoxificante. Estos hallazgos subrayan la importancia de enfoques personalizados en nutrición para prevenir y manejar eficazmente enfermedades metabólicas como el hígado graso, la obesidad y la diabetes.

En otro ensayo, investigadores americanos encontraron que las intervenciones nutricionales con polifenoles, incluyendo la ingesta de isoflavonas y la adheren-

cia a la dieta mediterránea, pueden contribuir a modificar el riesgo hereditario de cáncer, particularmente en individuos con mutaciones *BRCA*, lo que resalta la necesidad de estrategias nutricionales personalizadas, que consideren tanto la herencia genética como las variaciones culturales que influyen en estas asociaciones. Asimismo, mujeres brasileñas embarazadas con diabetes mellitus pregestacional portadoras del genotipo AT del polimorfismo *FTO rs9939609* presentaban un mayor riesgo de exceder la ganancia de peso gestacional debido al consumo excesivo de alimentos ultra procesados y a una alta ingesta de energía total e hidratos de carbono. De igual modo, estos investigadores encontraron interacciones relevantes entre polimorfismos relacionados con la obesidad (genes *FTO*, *MC4R*, *CLOCK*, *GHSR*, *GHRL*, *LEP*, *LEPR*, *RETN* y *ADIPOQ*) y la crono frecuencia de comidas, en relación con resultados antropométricos, metabolómicos y hormonales en Brasil. Además, en ese país, otros investigadores, evidenciaron asociaciones entre el exceso de peso corporal y una mayor actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico, con alteraciones concomitantes en la composición corporal, el metabolismo óseo y un acortamiento marcado de la longitud de los telómeros. A su vez, en voluntarios mexicanos se asociaron dislipidemias de componente genético con la ingesta de macronutrientes, lo cual permitió prescribir recomendaciones nutricionales basadas en perfiles genéticos particulares para el manejo preciso de la dislipidemia. Adicionalmente, otro estudio en Europa demostró una alta prevalencia de variantes nutrigenéticas polimórficas predisponentes al riesgo cardiovascular en población búlgara, destacando el efecto acumulativo de múltiples variantes genéticas en el desarrollo de esta enfermedad.

En relación con los patrones de expresión génica, en España, se describieron mecanismos novedosos de regulación postranscripcional de la homeostasis metabólica que involucran miARNs y proteínas de unión al ARN, modulando procesos como la señalización de la insulina, el metabolismo del colesterol y la autofagia, con implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas crónicas de alta prevalencia. En consonancia, otros científicos detectaron niveles diferenciales de expresión de *Cd36* y *AdipoRI* en ratones C57BL/6N machos y hembras, alimentados con una dieta rica en sacarosa, los cuales se correlacionaron con marcadores bioquímicos, transcriptómicos e histopatológicos vinculados a la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica dependiente del sexo.

Además, se han desarrollado estudios con enfoques multi-ómicos para obtener visiones holísticas de la nutrición y el metabolismo, así como de la fisiopatología de enfermedades metabólicas. En este sentido, un estudio italiano ha integrado

firmas multi-ómicas (incluyendo el acervo genético, la microbiota intestinal y el metaboloma), junto con información demográfica, antropométrica, farmacológica y dietética, para determinar la biodisponibilidad de polifenoles dietéticos e identificar metabotipos fenólicos específicos, lo que podría ayudar a personalizar las recomendaciones dietéticas de alimentos de origen vegetal para prevenir enfermedades cardio metabólicas. Complementariamente, otros investigadores españoles reportaron la influencia del fenotipo de obesidad abdominal sobre la glucemia en función de la abundancia del género bacteriano *Dorea* en mujeres con sobrepeso, lo que podría representar una estrategia novedosa para optimizar el manejo nutricional de la hiperglucemia en la obesidad mediante nutrición de precisión. En correspondencia, un estudio multicéntrico destacó la importancia de la nutriómica en el control eficiente de la glucemia, descubriendo estas herramientas que pueden ayudar a identificar los eventos moleculares que subyacen a los picos de glucosa posprandiales y a generar recomendaciones nutricionales basadas en el genoma, capaces de aliviar los síntomas de la diabetes, reducir comorbilidades y mejorar la salud orgánica.

Otro ejemplo nutriómico lo aportó el mencionado estudio **PREDICT 1**, que examinó respuestas metabólicas postprandiales a la administración secuencial de mezclas de nutrientes en 1.002 adultos sanos del Reino Unido (18–65 años). Las muestras sanguíneas se analizaron mediante química seca y se utilizaron dispositivos de monitorización continua de glucosa para determinar el grado de influencia de la dieta en la lipemia y glucemia postprandial, con resultados diferenciales en metabolitos lipídicos y metabolismo de la glucosa. Los resultados de esta investigación mostraron que el microbioma intestinal tuvo una mayor influencia (7,1% de varianza) que los macronutrientes de las comidas (3,6%) para la lipemia posprandial, pero no para la glucemia posprandial (6,0% y 15,4%, respectivamente). En contraste, la heredabilidad genética de los rasgos postprandiales fue modesta en este proyecto, destacando la importancia de la composición y el contexto/escenario de la comida (como horario, ejercicio, sueño y ritmo circadiano) como determinantes centrales del metabolismo postprandial. Adicionalmente, en un subestudio con adultos estadounidenses dentro del proyecto **DIETFITS**, los investigadores intentaron determinar, con éxito relativo, si la composición fecal o diversidad de la microbiota basal podría significar un “recuerdo” de obesidad basada en el microbioma, donde esta resistencia microbiana al cambio podría tener implicaciones importantes para los enfoques de nutrición de precisión a largo plazo.

Globalmente, los enfoques integradores de nutrición de precisión tienen un potencial significativo para combinar factores fisiológicos, conductuales y contex-

tuales en asesoramiento y apoyo dietético específico. Por tanto, la integración de investigaciones multiómicas junto con datos de composición corporal, marcadores bioquímicos y metabolómicos, de ingesta dietética y metagenómicos han permitido predecir la glucemia con alta precisión en un estudio israelí, lo que constituye un ejemplo paradigmático de ciencias Nutriómicas, que van a beneficiarse de los progresos con sistemas de inteligencia artificial. Singularmente, este concepto está en línea con el estudio europeo correspondiente al proyecto SWEET, que encontró que los edulcorantes dentro de una dieta diseñada para perder peso produjeron diferencias no solamente en el peso, pero también en algunos microorganismos fecales. Otra investigación relacionada con Proyecto **METAINFLAMACION** pudo encontrar como la masa corporal influenciaba la presencia de *Bifidobacterium* en función de los niveles de fibrinógeno tras la valoración comparativa de marcadores fenotípicos en pacientes con inflamación crónica y además permitió encontrar diferencias en los niveles fecales de población bacteriana en relación con el estado hepático. También este proyecto demostró que la dieta mediterránea parece interaccionar a través del aceite de oliva en cuanto a respuestas redox, donde un marcador de estrés oxidativo como es la lactato deshidrogenasa se vió afectado mediado por la concentración de *Oscillo-*
bacter fecal en pacientes con COVID persistente.

HISTORIA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y MACHINE LEARNING: CONEXIONES CON LA SALUD Y LA NUTRICIÓN

Antecedentes de la actual existencia de máquinas “pensantes” pueden encontrarse en novelas como “la maquina fabulosa” de Julio Verne y “Los viajes de Gulliver” de Jonathan Swift o también en la obra “El ajedrecista” del ingeniero español Leonardo Torres-Quevedo (1914).

El concepto filosófico pionero sobre la posibilidad de usar máquinas para imitar procesos mentales humanos, incluyendo el razonamiento lógico, se atribuye a Alan Turing (1950), quien publicó el libro “*Computing machinery and intelligence*” y desarrolló el test de su nombre para comparar procesos racionales entre hombre y máquina, mientras que las primeras nociones sobre redes neuronales predecesoras de la presente inteligencia artificial se imputan a McCulloch y Pitts, (1943) y Rosenblatt (1958), quienes idearon modelos matemáticos, que simulan la actividad de neuronas y previeron el concepto de perceptrón, respectivamente. Por otro lado, John McCarthy (1927-2011) en la Conferencia de Dartmouth (1956) acuñó el término “*Artificial Intelligence*” y definió IA como la ciencia e ingeniería de crear máquinas inteligentes, mientras que Arthur Samuel (1959) introdujo pioneramente el término “*Machine Learning*” en su artículo sobre un juego de damas, que aprendía automáticamente de la práctica del propio juego, quien también definió ML como la capacidad de las máquinas para aprender sin ser explícitamente programadas. Más tarde, Edward Shortliffe (1972) puede considerarse el precursor de la IA clínica con su proyecto **MYCIN** relacionado con el pronóstico de enfermedades infecciosas.

En aquellos años, en temas de Nutrición se vislumbraba la posibilidad de usar algoritmos para calcular necesidades energéticas y planificar dietas hospitalarias, aunque todavía eran muy limitados sus aplicaciones y automatismos. En la década de 1980-90 se asumió una crisis de la IA, que fue seguida por un resurgimiento sobresaliente de sus componentes estadísticos como predictor y clasificador probabilístico (1980-1990), donde comienzan a aplicarse métodos como árboles de decisión, regresiones lineales y logísticas avanzadas y redes probabilísticas bayesianas. Posteriormente, hubo una época de auge del ML acompañando a la eclosión de ciencias ómicas (1990-2005) y de las redes neuronales artificiales apoyadas en una creciente potencia computacional bioinformática, lo que condujo con éxito a la predicción objetiva de riesgo de obesidad, diabetes y enferme-

dades cardiovasculares junto con estudios de epidemiología genética así como se sientan las bases de la nutrigenómica y la nutrigenética, aplicando ML para asociar polimorfismos genéticos y la expresión génica con respuestas a la dieta.

Los progresos en Bioinformática, Genómica y Nutrición molecular (1990-2005) propiciaron el nacimiento de la Nutrigenómica, término propuesto entre otros por Jim Kaput, en 2004, usando ML para asociar variantes genéticas con respuestas dietéticas diferenciales y la aplicación nutrimentrica de algoritmos a datos de genómica microbioma y metabolómica, que abocaron hacia la nutrición de precisión y el desarrollo de biosensores portátiles junto a plataformas digitales.

La revolución del Big data y el *Deep Learning* (2005-2015) es otro hito dentro del siglo XXI con el desarrollo y la aplicación de redes neuronales profundas destinadas inicialmente al reconocimiento de imágenes y la generación de conversaciones basadas en Modelos de lenguaje (LLM) soportados en *chatbots*, o programas de inteligencia artificial que simulan diálogos humanos para realizar tareas o responder cuestiones, a través de “*prompts*”, que es la instrucción escrita que un usuario le da al *chatbot* para guiar sus respuestas. A partir de 2020 se han desarrollado una serie de asistentes personales tipo Alexa y modelos y agentes de conversación como ChatGPT, Copilot, Claude, etc. Estos procedimientos y otros avances en IA relacionados con tratamiento de macrodatos y *software* especializado están permitiendo la integración de fichas de microbioma así como el desarrollo de aplicaciones en nutrigenética, metabolómica y transcriptómica con ML. Estos modelos analizan las diferentes respuestas metabólicas interindividuales a la dieta, permiten el reconocimiento de alimentos por imagen e interpretar ensayos con datos genómicos, clínicos, conductuales y exposómicos, unidos a *chatbots* o programas informáticos de diálogo, análisis y diagnóstico. Estas estrategias son de utilidad en sistemas de apoyo en telemedicina, predicción personalizada de glucemia postprandial, prescripción de recomendaciones dietéticas individualizadas y farmacológicas, siempre basadas en bases de datos seguras con información del microbioma, genética y de hábitos de vida, y con cierta capacidad generativa.

Las tendencias futuras auguran una integración completa de IA en la praxis nutricional, clínica, medicina predictiva y terapias personalizadas, el uso de gemelos digitales nutricionales simuladores de respuestas metabólicas individuales y modelos que integren datos de nutrición, farmacología, factores de riesgo y de estilo vida para su prescripción integrada en la salud y la enfermedad (**Figura 8**).

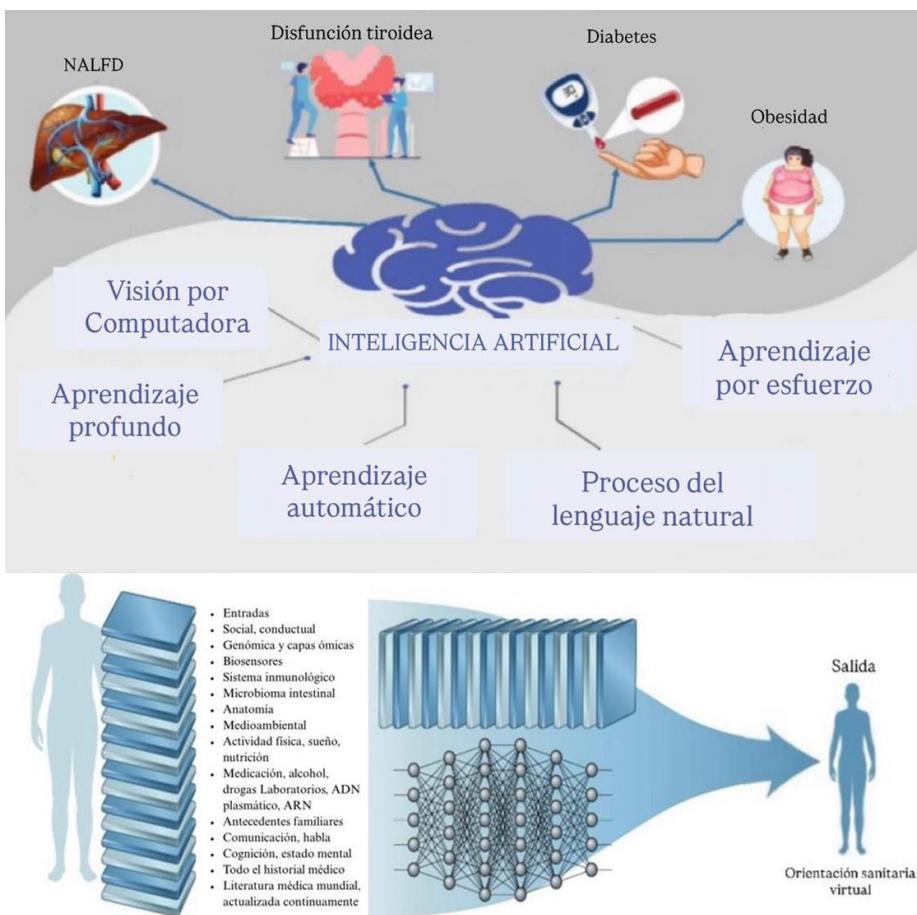


Figura 8. Convergencia de la inteligencia humana con la artificial. (Basado en material de Topol. Nature Medicine 2019 y Anwar et al. JEI, 2025).

Desarrollo de algoritmos de decisión y aprendizaje automatizado

Las recomendaciones nutricionales y la evaluación del estado nutricional se basan en los efectos de los nutrientes a nivel personal, poblacional y epidemiológico. Sin embargo, existe un creciente conocimiento de que los efectos metabólicos de los nutrientes pueden variar en gran medida entre los individuos. Esta observación ha llevado a un mayor interés en la nutrición personalizada de precisión, donde la información sobre las características individuales se utiliza para desarrollar una guía nutricional singularizada. En este contexto, la Nutrición de precisión

trata de emplear diferentes ciencias ómicas y tecnologías para la identificación del diagnóstico y el tratamiento más apropiado para cada persona a partir de datos genotípicos y fenotípicos. Además del desarrollo de las técnicas de análisis y monitorización, los avances técnico-científicos en los últimos años están consiguiendo el análisis de grandes conjuntos de datos para la implementación de nuevas herramientas de personalización y cribado.

Un árbol de decisión es un modelo de aprendizaje automatizado, que representa un conjunto de reglas de decisión estructuradas de comparación jerárquica mediante nodos y ramas, cuya estructura interpreta las relaciones entre variables predictoras y de respuesta, alcanzando un razonamiento objetivo de procesos de clasificación o predicción. Los algoritmos basados en algoritmos son métodos de *machine learning* que utilizan conjuntos de árboles de decisión para mejorar la precisión, reducir el sobreajuste y caracterizar relaciones complejas. Entre ellos destacan Random Forest (RF), Gradient Boosting, XGBoost y LightGBM.

El uso de algoritmos informáticos para la identificación de patrones provenientes de datos multidimensionales de cada individuo tiene un papel esencial en el desarrollo de nuevas herramientas de cribado. Las técnicas basadas en uso de algoritmos mediante el uso de estrategias de *machine learning* supervisado o no supervisado, entre los que se incluyen las redes bayesianas, RF, redes neuronales o algoritmos evolutivos, están permitiendo la clasificación o el reconocimiento de patrones complejos (multidimensionales), que permiten predecir las cantidades de ingesta óptimas de los diferentes nutrientes y las pautas nutricionales específicas para cada individuo en función de su fenotipo. Con el desarrollo de las metodologías para la categorización basada en metadatos, nace la oportunidad para la evaluación temprana de grandes grupos de población, lo que permite reducir el coste y el tiempo de las evaluaciones de diagnóstico. De este modo, la aplicación de las nuevas tecnologías de análisis de datos permite automatizar algunas de las tareas en la práctica clínica, facilitando la prescripción de regímenes personalizados basados en “árboles de decisión”, así como en guías de actuación dietética a nivel individual y colectivo.

Un ejemplo publicado en la revista *Cell*, describió la predicción de la respuesta de la concentración de la glucosa sanguínea de cada individuo para selección de dietas personalizadas en función de su nutrición. Del mismo modo, el estudio **Food4Me**, desarrolló los algoritmos de decisión a partir de la evidencia científica disponible para la determinación de recomendaciones nutricionales personalizadas basándose en datos nutricionales, fenotípicos y genéticos, fijando un sistema

modelo con decenas de dietas distintas, incluyendo marcadores antropométricos, bioquímicos y de estilo de vida además de genéticos (*FTO*).

Por otro lado, los algoritmos se presentan como una pieza clave para dar impulso al desafío que supone la determinación de puntuaciones de riesgo genético y el estudio de las interacciones entre genes. El uso de la información de una gran cantidad de variantes y mutaciones genéticas se puede simplificar mediante la aplicación de algoritmos estadísticos, lo que permitirá al mismo tiempo la incorporación de diferentes capas de datos de diferentes estratos metabólicos y nutricionales. La aplicación de algoritmos, junto al gran esfuerzo de digitalización que se está produciendo, va a ayudar a la implementación de diagnósticos tempranos de precisión y a la introducción de nuevos productos personalizados en base a las necesidades de cada individuo. Sin embargo, existen todavía diversos desafíos que este tipo de análisis debe afrontar debido a la gran variabilidad de los factores ambientales que afectan al estado nutricional, así como a la heterogeneidad en la recogida de los datos de ingesta alimentaria y en las tablas de composición de alimentos.

Aprendizaje automático en áreas de la salud

Los estudios y análisis basados en simulaciones computacionales de las funciones de la mente humana se reconocen como procedimientos de inteligencia artificial y enfoques asociados de aprendizaje automático. De hecho, al integrar datos e información sobre vías biológicas y mecanismos fisiopatológicos relacionados con la nutrición, se están desentrañando interacciones relevantes que influyen en la calidad de vida y en los resultados de salud.

La IA involucra procesos como el pensamiento asociativo, el aprendizaje a partir de la experiencia y el razonamiento, la capacidad de resolución de problemas y la toma de decisiones, la comprensión del lenguaje y el reconocimiento de patrones, así como cualidades perceptivas (auditivas y visuales). Las aplicaciones actuales de la IA se orientan al cuidado de la salud para el diagnóstico, pronóstico y terapia de enfermedades, así como al análisis de datos, la investigación y el diseño de marcadores nutricionales y metabólicos, además de su uso en negocios, manufactura, transporte, atención al cliente, educación y tareas de seguridad.

En efecto, la ML se basa en diversos algoritmos o instrucciones matemáticas y lógicas, que permiten a una computadora aprender de los datos para resolver preguntas o tomar decisiones sin intervención humana. Los tipos de IA, según sus

capacidades, pueden clasificarse como IA operativa o estrecha (*narrow AI*), para tareas muy específicas como traducciones o *chatbots*; generativa, para emular el razonamiento humano, crear hipótesis o resolver preguntas de investigación y superinteligencia artificial, supuestamente capaz de producir teorías o conceptos nuevos. Por otra parte, los métodos de ML pueden categorizarse en aprendizaje supervisado, no supervisado, semisupervisado y por refuerzo. Así, el ML supervisado implica un conjunto de entrenamiento donde se requieren datos etiquetados, así como pares de entrada-salida para encontrar funciones que relacionan entradas con salidas; mientras que el aprendizaje no supervisado es útil para el análisis exploratorio de datos y la descripción de patrones ocultos, empleando modelos de agrupamiento (*clustering*) y reducción de dimensionalidad, utilizando modelos CPA o de análisis de componentes principales de variables. La diferencia principal es que el ML supervisado requiere datos etiquetados, mientras que el no supervisado solo necesita datos de entrada no etiquetados. En este contexto, los modelos supervisados desarrollan tareas de definición de categorías o clasificación/asignación de grupos, así como tareas de regresión para predecir resultados y desenlaces de diagnóstico y pronóstico terapéuticos (**Figura 9**).

Los algoritmos supervisados pueden manejar resultados numéricos mediante pruebas de regresión o analizar resultados categóricos centrados principalmente en tareas de clasificación. En cambio, los modelos no supervisados no se relacionan con ningún resultado específico, pero permiten reducción de dimensionalidad y agrupamiento ordenado en conglomerados. Los algoritmos de aprendizaje profundo ya sean supervisados o no supervisados, son capaces de realizar procesamiento de imágenes y de lenguaje, así como generación de infografías mediante redes neuronales convolucionales, recurrentes y generativas. En realidad, los pasos del ML requieren definir objetivos, recolectar y depurar datos, procesar y dividir la información, entrenar y validar el modelo, interpretar los resultados y desplegar el modelo (**Figura 9**).

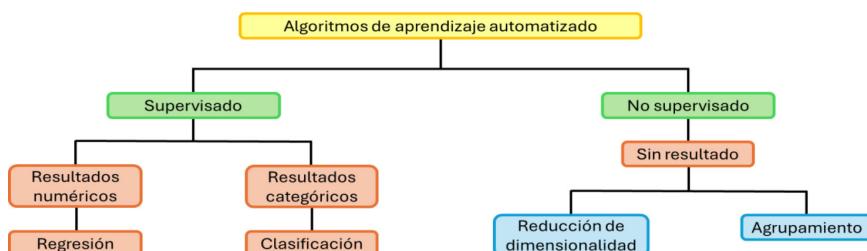


Figura 9. Algoritmos de aprendizaje supervisado y no supervisado con fines de predicción y clasificación. (Con la colaboración de B. de Cuevillas, 2026).

A pesar de que aún está pendiente su posicionamiento y aceptación formales, actualmente se asume que el ML supervisado puede llevar a cabo tareas de clasificación utilizando regresión logística, árboles de decisión, *random forest*, K-Nearest Neighbor (K-NN), máquinas de soporte vectorial (SVM), Naive Bayes o modelos de *gradient boosting*; mientras que los enfoques de predicción incluyen regresión lineal, árboles de regresión, *random forest* para regresión y SVM para regresión (**Tabla 2A**). Por otra parte, el ML no supervisado involucra datos no etiquetados, considerando técnicas de agrupamiento (*clustering*) como *K-means*, agrupamiento jerárquico o reducción de dimensionalidad mediante PCA u otros modelos discriminantes (**Tabla 2B**).

TABLA 2. METODOLOGÍAS ESTADÍSTICAS Y DE IA EN NUTRICIÓN DE PRECISIÓN.

SECCIÓN 1: MODELOS ESTADÍSTICOS TRADICIONALES				
MODELO / MÉTODO	TIPO	CARACTERÍSTICAS	FUNCIONES	APLICACIONES
Regresión lineal	Predictivo	Modelo continuo; interpretable; cuantifica asociaciones	Predecir tendencias futuras, estimar el tamaño del efecto	Predecir el IMC y asociaciones dieta–marcadores
Regresión logística	Predictivo, clasificación	Resultado binario; Ampliamente utilizado	Predicción de resultados categóricos / clasificación de desenlaces	Clasificar grupos de riesgo de diabetes, fenotipo metabólico...
Riesgos proporcionales de Cox	Predictivo, supervisado (tiempo a evento)	Los modelos se ajustan con el tiempo; genera razones de riesgo	Estudiar resultados con referencia tiempo a evento	Ánalisis longitudinales de cohorte de la dieta e incidencia mórbida
Modelos mixtos	Predictivo	Control de colinealidad y medidas repetidas	Predicción normalizada	Ensayos de intervención dietética
ANOVA / MANOVA	Predictivo	Comparación medias y varianzas entre grupos	Detectar diferencias entre intervenciones dietéticas	Comparar dietas, grupos metabólicos
Red elástica <i>Elastic Net</i>	Regresión penalizada	Combina LASSO + Ridge; control de la colinealidad	Selección y predicción de variables	Predicción de firma multiómicadas
Reducción de regresión de rango (RRR)	Predictivo/clasificación	Reducción supervisada de dimensionalidad	Identificar patrones dietéticos relacionados con enfermedades	MASLD, inflamación, resistencia a la insulina
Curvas ROC	Predictivo/clasificación	Integración de especificidad y sensibilidad de variables	Capacidad de discriminar variables y combinaciones multivariadas	Comparación de modelos y biomarcadores clínicos y nutricionales
SECCIÓN 2: MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO				
A. Modelos de aprendizaje supervisado				
Árboles de decisión (DT)	Predictivo/Clasificación y regresión	Interpretable	Generar reglas fáciles de decisión clínica; Selección/interpretación de características.	Algoritmos clínicos para la intervención nutricional
Bosque Aleatorio (<i>Random Forest F</i>) RF	Conjunto de árboles de decisión; Predictivo/Clasificación	Maneja ómicas de alta dimensión	Predecir enfermedades a partir de metadato; Selección de características multiómicas	Clasificación de metabiotipos; Riesgo cardio-metabólico

Máquinas para aumentar el gradiente: XGBoost (aumento extremo de gradiente) / LightGBM	conjunto; Predictivo/Clasificación y regresión	Datos ómicos de alta dimensión, potenciación secuencial de aprendices débiles; útil en datos tabulares y con características heterogéneas;	Predicción de alto rendimiento (HOMA-IR, riesgo de hígado graso, puntuaciones de calidad dietética) y biomarcadores de clasificación.	Predecir NAFLD, IMC y metabiotipos
Máquinas de Vectores de Soporte (SVN)	Clasificación / Regresión	Maximizar el margen; los núcleos con límites de decisión no lineales; Útil para datos de tamaño medio.	Clasificar patrones complejos de microbioma/metaboloma con características de alta dimensión.	Distinguir fenotipos metabólicos, clasificar enfermos frente a sanas a partir de perfiles ómicos.
K-nearest neighbor (kNN) (kNN)	clasificador / regresor basado en instancias	No paramétrico, usa métricas de distancia, simple pero sensible al escalado y al ruido.	Clasificación de la línea base por similitud de dieta ómicos para predecir la respuesta.	Búsquedas rápidas de similitudes para recomendaciones personalizadas; comparaciones de referencia.
Naïve Bayes	Clasificador probabilístico	Independencia predictora; rápido; Funciona bien con muchas características, pero puede limitar el rendimiento.	Clasificación rápida de probabilidades donde la aproximación de independencia es aceptable.	Clasificadores de cribado en estudios exploratorios de Nutrición de precisión.
Análisis Discriminante Lineal (LDA)	Predictivo	Reducción de dimensionalidad, clasificación, separación	Clasificación de variables	Selección de marcadores con valor discriminante

B. Modelos de aprendizaje no supervisado

k-means/ DBSCAN	Descriptivo, descubrimiento	<i>k-means</i> produce <i>k</i> clústeres esféricos; jerárquico produce dendrogramas; DBSCAN para regiones densas/datos atípicos.	Definir subgrupos con diferentes respuestas y estratificar grupos metabólicos,	Describir metabiotipos, identificar perfiles microbiomas estratificar pacientes para intervenciones
Agrupamiento jerárquico <i>clustering</i>	Descriptivo y clasificación	Dendrogramas Escalado de variables	Agrupación exploratoria de individuos muestras o variables. Generar hipótesis	Patrones de alimentación enterotipos, grupos pacientes
Análisis de componentes principales (PCA)	Reducción descriptiva y de dimensionalidad	Proyección lineal; reduce variables correlacionadas a componentes ortogonales; Varianza interpretable explicada.	Ánálisis exploratorio de variables metabólicas / clínicas; Preprocesamiento antes de agrupar/clasificar.	Reducción de características de paneles metabólicos; visualiza la separación de grupos dietéticos o fenotipos metabólicos.
t-SNE / UMAP	Descriptivo (visualización no lineal)	Excelente para visualizar datos ómicos complejos. Explorar heterogeneidad antes del modelado	Visualizar agrupación de muestras de microbioma/metaboloma; detectar subgrupos.	Exhibiciones visuales de metabiotipos;
Autocodificadores	Descriptivo	Compresión neural	Representación latente	Firmas epigenéticas y del microbioma

SECCIÓN 3: MODELOS DE IA MIXTOS Y EXPLICABLES				
Modelos semisupervisados		Utilizar datos etiquetados y no etiquetados	Conjuntos de datos ómicos con etiquetas limitadas	Ómicas con pocas etiquetas clínicas
XAI (Técnicas de IA Explicables): SHAP (Explicaciones Aditivas SHapley), L	Predictivo	interpretabilidad del modelo al identificar y cuantificar la influencia de ciertos atributos en las predicciones del modelo.	SHAP: Proporcionan información global y local sobre la importancia de las características, comprensión integral de los factores que influyen.	Explicación del riesgo cardiometaabólico
SECCIÓN 4: MODELOS DE APRENDIZAJE PROFUNDO				
Redes neuronales (ANN)	Predictivo	Representación matemática de la arquitectura del sistema neurológico humano; aprender patrones complejos a partir de grandes volúmenes de datos.	Capturan la no linealidad; Requieren grandes conjuntos de datos. Predicen datos numéricos continuos y categóricos.	Predicción de la pérdida de peso; Respuesta glucémica compleja, Análisis profundo de relaciones entre variables
CNN	Predictivo para datos espaciales estructurados	Aprender filtros espaciales (convoluciones); Excelente para tareas de imagen.	Ánalisis automático de imágenes médicas y segmentación.	Detectar y evaluar la esteatosis por ecografía/resonancia magnética; Cuantificación orgánica de grasas.
RNN / LSTM	Multiproceso	Diseñado para dependencias temporales; Maneja series temporales.	Integrar datos multimodales (ómicos + texto + series temporales) y modelar interacciones complejas y; predicciones personalizadas.	Emergente para la integración multimodal (diarios de alimentos + microbioma + dispositivos portables)

Algunas limitaciones que afectan las estrategias de ML incluyen la necesidad de grandes conjuntos de datos, información de alta calidad y diversidad en múltiples variables, la disponibilidad de infraestructuras técnicas y sistemas computacionales potentes, además de la capacidad organizacional y la experiencia crítica, junto con consideraciones éticas, como ocurre al emplear datos personales. No obstante, el ML ofrece varias fortalezas valiosas, como la capacidad de analizar un gran número de datos y variables (por ejemplo, la caracterización fisiopatológica de enfermedades), el valor de las terapias de estilo de vida y conductuales, la farmacoterapia, la generación de hipótesis y la provisión de guías operativas para la medicina de precisión y la investigación.

El ML, como rama de la inteligencia artificial, ha transformado el análisis de datos biomédicos al permitir la detección de patrones complejos y relaciones no lineales que escapan a los métodos estadísticos tradicionales. Estas características

hacen de la IA una herramienta poderosa para integrar e interpretar los vastos y heterogéneos conjuntos de datos generados por las tecnologías ómicas. Un análisis integral y significativo en investigación en salud personalizada debería incluir idealmente datos de metabolómica, secuenciación de exomas, inmunómica, nutrigenética, metagenómica, perfilado de microbiota y cribado e integración multi-ómica. Cuando se combinan a través de enfoques de ML, estos grupos y capas de datos pueden facilitar la identificación de biomarcadores, perfiles de riesgo clínico y respuestas personalizadas a tratamientos o intervenciones dietéticas.

En este contexto, el ML puede ofrecer una herramienta valiosa para explorar las complejas y potencialmente significativas asociaciones entre indicadores antropométricos como el Índice de Masa Corporal (IMC), la circunferencia de cintura y la evaluación de la composición corporal, así como marcadores metabólicos y la abundancia o actividad funcional de microrganismos como *Dorea*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, entre otros. Al integrar múltiples capas de datos, incluyendo composición corporal, factores de estilo de vida y exposoma, genética y perfiles metagenómicos, los algoritmos de ML pueden crear modelos que no solo permiten obtener predicciones, sino también identificar firmas microbianas vinculadas a la adiposidad visceral. Otras herramientas como LEfSe y LDA pueden utilizarse en paralelo o como primer paso para identificar y discriminar características microbianas diferencialmente abundantes entre grupos fenotípicos, proporcionando elaboraciones biológicamente relevantes para modelos posteriores de ML. También incorporar ML en los estudios del microbioma asume mejorar la comprensión de las relaciones hospedador-microbiota y sus implicaciones en estrategias de salud personalizada, así como en el diagnóstico, pronóstico y manejo de enfermedades con fines de investigación.

De igual modo, los análisis de clasificación no supervisada de ML, diseñados para categorización mediante el agrupamiento jerárquico de Ward, pueden emplearse para identificar subgrupos poblacionales que revelen posibles diferencias fenotípicas, por ejemplo, en la pérdida de peso, y detectar rasgos asociados con estas diferencias. Además, el uso del modelo *Random Forest* para fines de categorización y predicción en relación con los grupos establecidos en el paso anterior permite cuantificar la importancia de cada variable en el modelo. La contribución máxima (valor de 1 en una escala de 0 a 1, de menor a mayor contribución) pueden analizarse para la formación de grupos y la integración de datos, lo cual también puede abordarse mediante otros enfoques como los modelos de regresión. La interpretación de estos datos puede beneficiarse apoyados de métodos derivados de *Random Forest* como SHAP o “explicaciones aditivas de Shapley” relacionadas con juegos de azar.

Nutrición integrativa de precisión: Big Data y Machine Learning

La evolución de las tecnologías ómicas y los análisis bioinformáticos emergentes de Big data han profundizado ciertamente en la comprensión y caracterización de las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición gracias a la aplicación de IA o de métodos de ML. Estos conceptos se refieren a la capacidad de diseñar algoritmos y otras estrategias de categorización/agrupamiento de información para generar inferencias o identificar patrones a partir del análisis estadístico de grandes volúmenes de datos, expresados en términos probabilísticos. En otras palabras, el ML proporciona técnicas capaces de construir automáticamente un modelo computacional mediante el procesamiento de los datos disponibles y maximizando su rendimiento informativo, con el fin de explorar y explicar desenlaces metabólicos, que pueden utilizarse para realizar predicciones o clasificaciones metabólicas.

El ML abarca desde la regresión lineal y logística hasta técnicas de agrupamiento (*clustering*), reducción de la dimensionalidad, análisis de componentes principales, minería de reglas de asociación, pruebas de árboles de decisión, algoritmos computacionales, ingeniería de modelos y redes neuronales artificiales, junto con la evaluación de datos topológicos con aplicación en diagnóstico, pronóstico y con fines terapéuticos en Nutrición y Dietética. Estos enfoques permiten gestionar enormes y complejas matrices de información, incorporando interacciones y mediaciones potenciales, así como identificar asociaciones lineales y no lineales. En general, el rendimiento de un modelo de ML depende de la cantidad, calidad, naturaleza y características de los datos, de la complejidad y forma de las relaciones entre variables y del objetivo específico planteado, además de la aplicación de herramientas bioinformáticas potentes y apropiadas con diferentes aplicaciones en Salud.

La extracción de información validada a partir de datos ómicos continúa siendo un reto en bioinformática, que requiere métodos innovadores para un manejo eficiente y la obtención de resultados concluyentes. En este sentido, el ML desempeña un papel clave en la integración e interpretación de técnicas multi-ómicas aplicadas a la investigación nutricional —incluyendo genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y metagenómica. Esta información puede utilizarse para la modelización computacional, la minería de datos, el agrupamiento de muestras y la categorización de nutritipos en función de la respuesta a la ingesta dietética, así como para la implementación de índices nutricionales o *nutri-scores* cuantitativos y la ingeniería de características. La combinación de estas herramientas se traduce en aplicaciones prácticas en nutrición clínica y

poblacional, como el apoyo a la toma de decisiones y el diseño de esquemas de optimización dietética, proporcionando una visión general e integradora para la nutrición de precisión. Estas estrategias permiten el diseño de cálculos nutricionales cuantitativos (*Nutriíndices*) y el desarrollo de árboles de decisión/algoritmos destinados a categorizar y agrupar características de un perfil nutricional o metabólico singular, denominado nutritipo o metabotipo.

En efecto, el ML facilita la integración de múltiples características complejas y contribuye al desarrollo de recomendaciones nutricionales holísticas de precisión, ofreciendo nuevos enfoques para abordar las enfermedades crónicas no transmisibles. Un ejemplo de aplicación es la creación de algoritmos computacionales de decisión. Así, se han desarrollado modelos para predecir obesidad mediante la integración de datos genéticos (402.793 SNP), epigenéticos (415.202 sitios de ADN) y ambientales (397 factores dietéticos y de estilo de vida), explorando interacciones gen-gen y gen-dieta. De forma similar, un modelo basado en variables rutinarias, cuantitativas y fáciles de obtener (edad, presión arterial sistólica, parámetros sanguíneos y urinarios convencionales e ingesta dietética) permitió detectar la presencia y extensión de aterosclerosis subclínica en individuos jóvenes y asintomáticos.

Otros estudios han aplicado modelos de *Random Forest* y *Gradient Boosting Machine* para predecir el índice de masa corporal (IMC) a partir de un amplio conjunto de 190 variables multidominio, incluyendo edad, sexo, polimorfismos genéticos, estilo de vida, posición socioeconómica, dieta, ejercicio y características de la gestación. El ensayo clínico **PREDICT 1** constituye otro ejemplo, donde se identificaron variaciones individuales en las respuestas postprandiales de triglicéridos y glucosa frente a comidas controladas utilizando datos genéticos, metabólicos, del microbioma y del contexto alimentario, lo que permitió avanzar hacia recomendaciones nutricionales personalizadas para la salud cardiometabólica. Asimismo, un algoritmo que integraba biomarcadores sanguíneos, hábitos dietéticos, antropometría, actividad física y composición de la microbiota intestinal predijo con precisión las respuestas glucémicas individuales frente a comidas reales. Incluso se han publicado prototipos algorítmicos para prescribir dietas hipocalóricas adaptadas –moderadamente hiperproteicas o bajas en lípidos– basadas en marcadores fenotípicos y genotípicos, así como en información sobre estilo de vida y preferencias dietéticas. Desde una perspectiva nutrigenómica, el ML puede contribuir a predecir los efectos metabólicos de consumir un nuevo alimento o compuesto, lo cual no solo permite especificar mejor el tratamiento dietético, sino también facilitar el diseño de nuevos alimentos funcionales.

La aplicación del Big data y el ML presenta un enorme potencial para impulsar la nutrición y la epidemiología nutricional. En particular, el ML puede mejorar la precisión y validez de las determinaciones dietéticas, así como proporcionar herramientas adicionales para modelar la complejidad dietética y su relación con la enfermedad. Los hallazgos del estudio **ATTICA**, por ejemplo, mostraron que técnicas de ML como el algoritmo de *k-nearest neighbor* y los árboles de decisión tipo *Random Forest* fueron superiores a los modelos de regresión lineal en la evaluación de la asociación entre patrones dietéticos y el riesgo cardiometabólico a 10 años, aumentando la exactitud de las predicciones.

Estos avances en el uso de ML y otras aproximaciones de IA en la epidemiología nutricional se han visto favorecidos por el desarrollo paralelo de tecnologías metagenómicas para el monitoreo de la ingesta. También han cobrado relevancia aplicaciones móviles basadas en imágenes de alimentos y su procesamiento por IA, sensores portátiles capaces de detectar variaciones temporales en la ingesta de alimentos y suplementos, sensores químicos para estimar la composición macro y micronutricional de dietas y comidas específicas, o indicadores circadianos de la glucemia postprandial. Estos avances digitales ofrecen información dietética útil, inmediata y personalizada, previamente inaccesible, lo que allana el camino hacia intervenciones dietéticas más eficientes y estrategias de nutrición de precisión escalables, rápidas y efectivas.

Un componente central en el análisis de Big data y ML es el desarrollo de biomarcadores nutricionales con aplicaciones potenciales, que incluyen la cuantificación de la ingesta dietética, el análisis de respuestas metabólicas y fisiopatológicas a alimentos o componentes de la dieta, la caracterización de dianas terapéuticas, la identificación de individuos con deficiencias específicas, la evaluación de variaciones interindividuales en la respuesta a dietas y el diseño de recomendaciones nutricionales personalizadas para fenotipos metabólicos concretos.

En conjunto, la modelización mediante ML en nutrición de precisión contribuye a una mejor comprensión de la salud y la enfermedad, a la predicción individual de riesgos, al diagnóstico e interpretación de casos, así como al pronóstico y tratamiento personalizado. No obstante, persisten retos importantes, como la limitada disponibilidad de datos con tamaños muestrales suficientes que aseguren la fiabilidad y reproducibilidad de los resultados, o la interpretabilidad y aplicabilidad clínica de estos enfoques en la atención primaria. La participación de profesionales de la salud en el desarrollo, implementación y validación de métodos basados en ML puede favorecer su adopción, mejorar su aplicabilidad clínica y aumentar

el impacto real de estas herramientas en los procedimientos de monitorización sanitaria dirigidos a la nutrición de precisión personalizada.

Algunos ejemplos más de aplicaciones ML

La utilización en alimentación de la inteligencia artificial supone apoyarse en una serie de conceptos científicos y metodologías que permitan desarrollar aplicaciones en nutrición y salud, incluyendo diferentes situaciones de enfermedad. Algunos retos en este campo están relacionados con aspectos éticos, regulaciones legales y su implementación práctica, así como el impulso de protocolos normalizados, fiables, y resolutivos para diagnóstico, pronóstico, así como en dietoterapia y farmacoterapéutica

El papel de la inteligencia artificial ha tenido éxito en tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas, donde un acto médico basado en aprendizaje automatizado, permite llevar a cabo predicciones así como recomendaciones relacionadas con aspectos clínicos, genéticos, fenotípicos/riesgo y factores del estilo de vida a través de diferentes modelos y algoritmos de decisión para la clasificación de esta enfermedad, incluyendo aspectos relacionados con el pronóstico referente al trasplante de hígado. Otras enfermedades gastro-intestinales como el síndrome de colon irritable también puede obtener un beneficio clínico de estas metodologías dada su complejidad etiológica y terapéutica a través de técnicas colposcópicas e integración consiguiente de datos clínicos y de laboratorio,

Otra posible aplicación de la inteligencia artificial surge para el control de la malnutrición en pacientes con cáncer, que puede permitir una mejor adherencia a los tratamientos, así como integrar intervenciones multidisciplinares, incluyendo los tratamientos farmacológicos y la implementación de sistemas de registro electrónico de salud. El desarrollo de ensayos oncológicos destinados a analizar diferentes productos antineoplásicos de nueva generación y también se aprovecha de métodos de tratamiento de datos y estadística con distinta supervisión automatizada.

La diabetes se ha beneficiado de la utilización de la inteligencia artificial para predicción temprana de esta patología y tipificación personalizada, así como en monitorización de las intervenciones personalizadas de nutrición en estos pacientes, con aplicaciones en examen de retinopatías y pie diabético vía escalas de imagen digital. La obesidad también ha sido pioneramente abordada en modelos de IA y es objeto de aplicaciones relacionadas con la inteligencia artificial tanto para la

predicción evolutiva y valoración de la composición corporal en situaciones de sarcopenia en pacientes con exceso de peso y adiposidad. Las metodologías de *machine learning* han sido útiles en la implementación de tratamientos dietéticos para inducir la pérdida de peso y en aplicaciones relacionadas con el seguimiento de un determinado patrón terapéutico. La aplicación de técnicas de ultrasonido para valorar el desarrollo, la composición corporal y el estado nutritivo en poblaciones pediátricas también constituye una de las posibilidades de aplicación de la inteligencia artificial con fines médico-nutricionales, favoreciendo la protocolización y la interpretación automática de datos en esta población. El uso de la inteligencia artificial como apoyo para tomas de decisión terapéutica ha sido satisfactoria en el tema de enfermedades del tiroides en cuanto a sensibilidad y especificidad en relación con diagnósticos histológicos frente a los que incluyen técnicas de imagen.

Las enfermedades infecciosas han sido objeto de gran atención para ser analizadas con herramientas de inteligencia artificial, en particular con la incidencia del COVID-19, ya que ha permitido anticipar manifestaciones mórbidas y desarrollar modelos de predicción de mortalidad, así como estratificar los pacientes por factores de riesgo.

La inteligencia artificial se ha utilizado con éxito en la evaluación, diferenciación, monitorización y diagnóstico clínico relacionado con la depresión y distintos factores etiológicos asociados, donde la importancia de considerar datos de la dieta, la actividad física, aspectos sociales y cognitivos ha sido puesto de manifiesto satisfactoriamente en trastornos psico-psiquiátricos.

Hoy la inteligencia artificial también se ha utilizado en la recuperación post infarto y rehabilitación a largo plazo, con técnicas de imagen y sensores para monitorizar pacientes. Esta metodología “inteligente” está transformando la predicción de riesgos cardiovasculares dependientes de la genética, la actividad física y la alimentación apoyada en elementos destinados no solo a la predicción y clasificación de los pacientes en función de los factores de riesgo, sino también para integrar información metabolómica que permita revelar patrones desconocidos y señalización celular. Esta metodología está permitiendo alcanzar una mejor interpretación diagnóstica y actuación terapéutica, así como la prescripción de estrategias nutricionales y médicas en grupos de alto riesgo cardiovascular, abordando la interpretación y búsqueda de mecanismos fisiopatológicos y sus relaciones con rutas metabólicas y biología de sistemas. Ciertamente, la aplicación de algoritmos computacionales relacionados con la salud y rasgos del estilo de vida han permitido categorizar metabolitos rutas metabólicas asociadas a la diabetes y riesgo cardiométrabólico en algunas co-

hortes con representaciones graficas muy ilustrativas por medio de dendogramas y modelos de clasificación en categorías y “clústeres”.

Diversos modelos de predicción basado en *machine learning*, sido utilizados con éxito para valorar el riesgo de bronquitis dependiente de la exposición a metales pesados, así como en otras circunstancias relacionadas con enfermos pulmonares donde las técnicas de imagen tradicionales se ven favorecidas por una aplicación conjunta también de técnicas fundamentadas en inteligencia artificial.

La obesidad infantil también se ha visto beneficiada por estudios en los cuales la predicción y clasificación de los grupos de riesgo pueden ser mejoradas a través de métodos de aprendizaje automático como ocurre con el estudio **GENYAL**. Esta línea el desarrollo de algoritmos computacionales ha permitido categorizar metabolitos relacionados con el estilo de vida junto con criterios de predicción basados en una nutrición computacional en relación con las respuestas a el consumo de determinados alimentos. Esta visión ha quedado reforzada en el documento de posición de RINN22 relacionado con la utilización de la inteligencia artificial la nutrición de precisión y ciencias nutriónicas.

Otro ejemplo relevante de la utilización e integración del aprendizaje automático ha sido aplicado en enfermedades inflamatorias o relacionadas con complicaciones hepáticas en función de presencia del síndrome metabólico u otros procesos relacionados con infecciones virales. Otro estudio relacionado con aprendizaje automático pudo clasificar individuos con enfermedad hepática y sus relaciones con el síndrome metabólico y la ingesta de nutrientes asociados a la dieta mediterránea ha tenido importancia como un instrumento epidemiológico para categorizar metadatos basados en algoritmos computacionales. Otro proyecto en obesidad ha permitido clarificar la influencia de la variabilidad interindividual a la respuesta y comprobar que estaba dirigida por el fenotipo en un estudio longitudinal con una dieta cetoproteíca utilizando métodos de *machine learning*.

El análisis de la microbiota también ha permitido obtener firmas y marcadores computacionales relacionados con alteraciones metabólicas vinculadas al hígado graso como componente del síndrome metabólico. Otra aplicación muy valiosa de ML es el desarrollo de algoritmos transnacionales para valorar la calidad de la dieta integrando datos nutri-metabólicos con instrumentos supervisados y no supervisados de machine learning lo cual ha permitido categorizar la calidad de la dieta utilizando este tipo de biomarcadores. La inflamación crónica fue analizada comparando diferentes fenotipos en pacientes metabólicos donde el *Bifidobac-*

terium se vio relacionado con el estado hepático, encontrándose un papel modulador de este género en la resistencia a la insulina en población en pacientes con infecciones virales lo que pudo ser demostrado en cuanto a las interacciones con la diversidad microbiana utilizando técnicas de aprendizaje automatizado.

Otros ámbitos de aplicación sanitaria del ML son su participación en intervenciones quirúrgicas o traumatológicas basadas en imagen y también tareas clínicas diversas tales como predicción y clasificación de pacientes en categorías diagnósticas o de pronóstico para diseñar estrategias terapéuticas en pacientes desnutridos, dermatológicos, urológico-renales, psiquiátricos, reumatológicos y con trastornos autoinmunes, etc.

En áreas farmacéuticas, la inteligencia artificial ha participado en diseño de fármacos, ensayos de predicción de actividad farmacológica y de toxicidad, experimentos farmacocinéticos, desarrollos farmacogenómicos y de interacción de fármacos con genes y con alimentos, así como en nutrición artificial y ciencias de los alimentos. Otra utilidad de la inteligencia artificial puede ocuparse del desarrollo de alimentos funcionales tanto en su producción como en análisis de calidad, seguridad y destino al mercado, como ya se ha probado con alimentos ultraprocesados, cereales (arroz, trigo...) y algunos productos lácteos. En todo caso, la validez y precisión de la inteligencia artificial ha sido satisfactoriamente demostrada en estudios destinados a medir la ingesta dietética y su relación con desenlaces de salud con muy buena correlación con métodos convencionales clásicos de valoración del consumo de alimentos, basados en aplicaciones destinadas a medidas de imágenes del consumo de alimentos y utilidades para estimar peso y volumen de alimentos y bebidas consumidas, ingesta de calorías, tamaños de porciones, frecuencia de consumo con datos de tiempo real. Diversos algoritmos de tipo transnacional también han sido satisfactoriamente utilizados para la valoración del consumo de alimentos y la calidad de los alimentos utilizando datos nutrímétabolómicos con técnicas automatizadas de *machine learning*, como por ejemplo análisis de microbiota en relación con el consumo de alimentos ultraprocesados. Otra faceta alimentaria de la inteligencia artificial la relaciona con aspectos toxicológicos, fraudes y seguridad alimentaria y análisis rápido de alimentos.

La definición de recomendaciones nutricionales basada en criterios de acervo genético está permitiendo el asesoramiento dietético con atención en criterios basados en macrodatos de genotipo. El alcance de los estudios de microbiota fecal también puede fundamentar parte de sus análisis en caracterizar la ingesta de ali-

mentos o para explorar distintas entidades patológicas asociadas a determinados perfiles microbianos 

La salud pública también presenta aplicaciones potenciales de la inteligencia artificial en amplios sentidos, ya que permite el mapeo y análisis de entornos alimentarios identificar áreas con limitado acceso de alimentos de alto valor nutritivo, así como diseñar políticas de intervención y en la monitorización de los efectos del cambio climático.

Estos conocimientos y los continuos avances en aprendizaje automatizado están ayudando a caracterizar posibles dianas y mecanismos subyacentes en el desarrollo de las, así como a identificar individuos más susceptibles nutricionalmente y fisiopatológicamente en función de sus antecedentes genómicos y exposiciones ambientales. Además, el uso de herramientas de ML y de software bioinformático resulta esencial para el análisis e interpretación de datos, lo que permite traducir estos hallazgos en estrategias de intervención nutricional de precisión para la promoción de la salud y el manejo de enfermedades metabólicas. En efecto, la medicina personalizada (individualizada) y la medicina de precisión (multifactorial) deben interpretarse globalmente para lograr una salud pública participativa y preventiva, en el marco de una nutrición social y culturalmente adecuada, segura y saludable, que favorezca la consecución de atributos de bienestar, donde la inteligencia artificial ya juega un papel y desempeña funciones cruciales, apoyadas en grandes bases de datos y programas bioinformáticos diseñados con tal efecto.

VISIÓN Y PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

La Nutrición, como Ciencia, se ha centrado en estudiar los procesos biológicos destinados al mantenimiento de la salud a través de un consumo equilibrado de alimentos, así como en la prevención y el tratamiento dietético de las enfermedades y así mantener el bienestar y la calidad de vida humana. Con este fin, se han definido recomendaciones dietéticas e ingestas de referencia de los nutrientes (hidratos de carbono, lípidos, proteínas, minerales, vitaminas y agua), orientadas a asegurar un balance nutricional de material combustible, de los componentes estructurales y de los agentes reguladores que resulten apropiados a las demandas metabólicas poblacionales, concepto que ahora evoluciona para ajustarlos a requerimientos individuales con una perspectiva personalizada.

En este contexto, existen diferentes determinantes externos generales, como pueden ser los factores ambientales, sociales, culturales y económicos, que condicionan el modo de alimentación de las diversas poblaciones. Estas pautas o patrones de alimentación modulan el estado nutricional y afectan la situación fisiopatológica de las personas a través de agentes endógenos individuales, como el genotipo o microbiota intestinal, junto con una regulación metabólica y neuroendocrina o la modificación de la funcionalidad y la expresión de los genes. Así, la consideración de un único grupo/colectivo como población típica de referencia nutricional es útil siguiendo criterios epidemiológicos de salud pública, pero va enfocándose hacia una cierta individualización de las guías dietéticas.

Así, la EFSA y la AESAN han definido las ingestas actuales de referencia de los nutrientes para la población europea y española respectivamente, marcando los niveles recomendados de estos, los límites seguros o los requerimientos promedio en función de la edad y el sexo. Estas recomendaciones e ingestas nutricionales de referencia están fundamentadas en las características fisiológicas medias de la población, por lo que no se consideran las singularidades metabólicas propias de los distintos individuos o grupos específicos de población. Por otro lado, diferentes instituciones gubernamentales y organizaciones científicas han promovido diferentes guías de alimentación, basadas en alimentos, nutrientes y no nutrientes, con el fin de lograr un consumo comprensible, más sostenible y saludable de los alimentos. No obstante, estos documentos de consenso y sus objetivos alimentarios no consideran las diferencias interpersonales en el fenotipo y en los marcadores de salud tras la ingesta de determinados nutrientes o alimentos, presentando

ciertas limitaciones a la hora de satisfacer las diferentes necesidades específicas de ciertos individuos y grupos de población. Debido a ello, los actuales avances en nutrición de precisión empiezan a contemplar más aspectos de personalización y factores implicados en la salud.

En efecto, en las últimas décadas, las investigaciones en nutrición han puesto de manifiesto la importancia de la genética para establecer las variaciones interindividuales. Esta singularidad genética y personales afectan distintamente a cada individuo, modificando las necesidades y la utilización de los nutrientes, provocando así una respuesta diferencial tras la ingesta de los alimentos. Los avances en índices de calidad e ingesta dietética, en marcadores de estado nutricional, junto con la reducción de los costos ómicos y bioinformáticos son prometedores y sustantivos para una individualización nutricional.

La identificación temprana de los polimorfismos o mutaciones genéticas que controlan el metabolismo está contribuyendo a explicar las variaciones de los requerimientos nutricionales y las diferentes respuestas metabólicas que se producen entre personas y grupos de población específicos. Esta evolución ha facilitado el desarrollo del concepto de Nutrición personalizada de precisión, que considera globalmente aquellos factores endógenos y exógenos relacionados con la alimentación, permitiendo la implementación de cambios en las recomendaciones dietéticas.

Por tanto, el desarrollo de la Nutrición personalizada de precisión está orientando a una individualización de las necesidades de las personas dependiente del fenotípico y el genotípico. Esta nueva aproximación consigue alcanzar un mejor estado de salud y bienestar nutricional al ajustar las recomendaciones nutricionales, considerando las características singulares de cada individuo. De aquí se refuerza también el concepto de Nutrición de precisión, que permite la identificación de subgrupos nutricionales y metabólicos específicos. La Nutrición de precisión deberá en cuenta no sólo estos subconjuntos de población que comparten características genotípicas y fenotípicas comunes, sino además una exhaustiva valoración de la información personal clásica, que ya se utilizaba en el asesoramiento nutricional de rutina, como la historia médica, la edad, el sexo, la actividad física, el estado psicológico y social, así como las preferencias alimenticias y las situaciones metabólicas y fisio(pato)lógicas especiales, considerando las interacciones entre todos estos elementos, actores de riesgo y el bienestar nutricional de una forma integral.

Al mismo tiempo, la creciente disponibilidad de información genética junto con los avances en los dispositivos electrónicos (los biosensores de recogida de datos), más la capacidad de desarrollo de grandes análisis bioinformáticos de las últimas décadas, está permitiendo el desarrollo de nuevas metodologías avanzadas de Nutrición personalizada de precisión, lo que podría contribuir a monitorizar el impacto de la alimentación en diversas patologías para su aplicación en medicina preventiva y en la salud pública de precisión. Sin embargo, esta capacidad de uso masivo de información personal, incluyendo la información genética orientada hacia la comercialización de productos y servicios de nutrigenética, ha sido objeto de debate en cuanto a su aplicación. De este modo, el proceso desde la toma de muestras hasta la interpretación del componente genético para el asesoramiento nutricional individualizado conlleva consideraciones ético-legales y de importantes demandas económico-sanitarias relacionadas con la eventual implementación en los sistemas nacionales de salud.

La ciencia encargada de estudiar la relación entre la genética y la nutrición es la genómica nutricional. Esta a su vez se categoriza en dos ramas de competencia, la **nutrigenética** y la **nutrigenómica**, según la dirección de la relación entre genética y nutrición. Por un lado, la nutrigenética es la ciencia que se encarga de estudiar el efecto que las diferentes variables genéticas (o polimorfismos) pueden tener sobre la dieta mientras que la nutrigenómica es la ciencia que estudia el posible efecto que la alimentación o, específicamente algunos nutrientes, pueden tener sobre la expresión genética. Ambos conceptos son complementarios y deben ser estudiados e interpretados en su conjunto, ya que están íntimamente relacionados.

La nutrigenética estudia la influencia que las variaciones genéticas específicas de cada individuo pueden tener sobre las necesidades de los nutrientes o sobre los efectos que los mismos pueden tener sobre diferentes rutas metabólicas, repercutiendo así sobre la salud. La nutrigenética aporta una explicación de los procesos implicados de estas necesidades personales. Un claro ejemplo de ello es la intolerancia a la lactosa, la cual se produce debido a una variación en el gen que codifica la enzima lactasa y que hace que no se produzca esta enzima o bien que no se produzca en cantidades suficientes para poder utilizar correctamente la lactosa, provocando diarrea en los portadores de esta deficiencia alélica. En la misma línea se encuentra la fenilcetonuria, una enfermedad causada por acúmulo de fenilalanina debido a un defecto en el gen de la enzima hidroxilasa encargada de su metabolismo, lo que hace que las personas afectadas por este trastorno hereditario deban controlar cuidadosamente la ingesta de este aminoácido y quizás promover una mayor ingesta de tirosina.

La nutrigenética es una ciencia que se ha podido desarrollar gracias al **Proyecto Genoma Humano**, el cual en el año 2003 consiguió identificar todos los genes que componen el genoma de la especie humana. Gracias a ello, se han podido establecer las diferentes variaciones que cada gen puede presentar, denominadas SNP. Los SNP son variaciones en una base nitrogenada (adenina, citosina, guanina o timina) de la secuencia genética de un gen en la que una base nitrogenada es sustituida por otra produciendo una característica diferencial en la transcripción del gen. Estas variaciones son en parte responsables de las particularidades que cada individuo tiene (como puede ser el color de los ojos o el cabello, o la tolerancia al gluten) y que en su conjunto hacen que cada individuo sea único y diferente del resto. Además, se ha descrito que los SNP también tienen influencia en las diferentes respuestas que cada persona puede desencadenar a diferentes tipos de alimentación, a la práctica de ejercicio físico o frente a ciertas enfermedades.

Una de las manifestaciones mórbidas y enfermedades más prevalentes en la actualidad en los países desarrollados y que deriva en un mayor gasto sanitario es el sobrepeso y la obesidad. Aparte del componente de estilo de vida que lleva asociada la aparición de esta enfermedad, con hábitos sedentarios y una mala alimentación, se han descrito SNP en ciertos genes que puede aumentar o favorecer el riesgo de incrementar el peso por encima de los valores adecuados en función del sexo, la edad y la constitución. Entre los SNP más importantes que se han descrito se encuentra el del gen *FTO*, en el cual si se es portador de la variante que se considera de riesgo se tiene una mayor predisposición a desarrollar sobrepeso. Otro ejemplo es el gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), gen implicado en la homeostasis energética y en el control del apetito, presentando los portadores de la variante de riesgo una mayor predisposición a acumular grasa visceral. Por último, no sólo influyen aquellos genes relacionados con la acumulación de grasa, sino que las señales hormonales que regulan la sensación de apetito y saciedad o el metabolismo lipídico pueden jugar un papel clave en el desarrollo de obesidad. En este sentido, presentar la variante de riesgo para los receptores de leptina (*LEPR*) produce una disminución de la sensación de saciedad y un menor control de la ingesta.

En definitiva, la nutrición médica-clínica basada en la nutrigenética avanza en el sentido de comprender la relación del genotipo con la nutrición para conseguir maximizar los beneficios del consejo nutricional y minimizar los perjuicios que una mala alimentación puede ocasionar en función de la herencia genética.

Por otro lado, la **nutrigenómica** investiga y trata de describir los procesos relacionados con las interacciones nutriente-gen en cuanto la influencia de la alimen-

tación sobre la expresión y funciones génica, así como de discernir las relaciones beneficiosas y, por lo tanto, aquellas asociaciones que deben ser potenciadas llevando un tipo de alimentación específico o, por el contrario, aquellas que deben evitarse para que no tengan un efecto nocivo sobre la salud. Los alimentos o, los nutrientes específicos de los que están compuestos (macronutrientes, micronutrientes, u otros componentes bioactivos), son responsables de regular la expresión y la transcripción de los genes que están implicados en todo tipo de rutas metabólicas, ámbito en el que se despliega la **Nutrigenómica** en su rama transcriptómica. En efecto, los nutrientes pueden actuar de diferentes maneras, como por ejemplo como cofactores y/o precursores metabólicos de moléculas, o a través de receptores de membrana o nucleares, teniendo un papel directo en una ruta metabólica que media en la expresión génica. El papel que los nutrientes pueden tener en la transcripción génica no es unidireccional, sino que pueden producir una sobreexpresión o represión de la transcripción génica, que a su vez puede tener un efecto beneficioso o adverso sobre la salud del individuo.

Un ejemplo de interacción nutrigenómica permite explicar el impacto de la ingesta de glucosa con una sobreexpresión de los genes implicados en la regulación de la cascada de señalización de la insulina. Otros ejemplos pueden ser la activación de los factores de crecimiento insulínicos (IGF) en respuesta a la ingesta proteica, o cómo la ingesta de sulforafano, un isotiocianato muy común en el brócoli produce una inhibición de la expresión de ciertos genes que se han asociado al cáncer. En definitiva, la nutrigenómica determina los niveles de RNA mensajero (transcriptoma) para relacionarlos con la expresión génica y la función metabólica.

Los adelantos en las ciencias ómicas dentro del ámbito nutricional ayudan a comprender, con más profundidad y nuevas perspectivas, la relación entre la alimentación y las diferencias biológicas interindividuales para conseguir un estado de bienestar saludable donde los microorganismos fecales pueden explicar aspectos relacionados con la ingesta dietética y también procesos metabólicos endógenos. En efecto, la microbiota intestinal, como conjunto de bacterias que habita en el tracto intestinal, se ha descrito que es singular y única en cada individuo, cuya composición y funcionalidad se está ahora conociendo e interpretando fundamentada en los avances en metagenómica, con multitud de factores dietéticos y nutricionales que pueden producir cambios en las características de la microbiota intestinal. Un ejemplo de esta asociación se puede encontrar incluso desde el primer momento de vida de cada ser humano, ya que el tipo de parto produce una primera colonización diferencial según haya sido por vía natural o por cesárea.

Por otro lado, la ingesta de diferentes alimentos y/o administración de medicamentos como los antibióticos y probióticos puede producir cambios profundos en las poblaciones de bacterias que colonizan el intestino, mientras que una alimentación rica en prebióticos y polifenoles parece modular la flora intestinal, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas o la expresión de genes específicos en las células intestinales. Como consecuencia de la absorción de los metabolitos generados por el microbioma por parte del organismo, se puede alterar la expresión genética, el proteoma, el metaboloma y la salud de los individuos tanto en sentido positivo como negativo. Así, los ácidos grasos de cadena corta sintetizados por la microbiota intestinal pueden tener un efecto en el metabolismo sistémico, mientras que una población bacteriana intestinal desequilibrada (disebiosis) puede dar lugar a inflamación intestinal y a un aumento de la susceptibilidad de desarrollar enfermedades como la obesidad, la diabetes, la enfermedad de Crohn, la gastritis o el cáncer gastrointestinal e incluso modular las alergias e intolerancias alimentarias. Además, la microbiota intestinal es metabólicamente activa por lo que produce un intercambio constante de moléculas y postbióticos, que son fisiológicamente relevantes en el estado nutricional.

La epigenética, ciencia que se encarga de estudiar los mecanismos por los cuales la expresión de los genes puede ser modificada, también se puede ver afectada según el patrón de alimentación. Los mecanismos epigenéticos más importantes son los microRNA, secuencias cortas de RNA no codificantes de aproximadamente 22 nucleótidos, cuya función es unirse a las cadenas de RNA mensajero para controlar su transcripción y la metilación de genes, que es un proceso en el que se unen grupos metilo a las cadenas de DNA reprimiendo normalmente el proceso de transcripción asociado. Estos mecanismos de regulación epigenética se pueden ver afectados por la alimentación, ya que se ha observado que la ingesta de diferentes alimentos o nutrientes puede cambiar los niveles de microRNAs tanto circulantes como celulares, de tal forma que, si estos están alterados o modificados por un estado de malnutrición o enfermedad, se podrían recuperar niveles más cercanos a la normalidad. En cuanto a la relación entre metilación y alimentación, un ejemplo de esta interacción es el papel clave que la ingesta de folato tiene como agente donante de grupos metilo para que se pueda producir la metilación del DNA y regular así el metabolismo lipídico. Los procesos de metilación asociados a la alimentación se han mostrado relevantes para interpretar la programación perinatal y la influencia del sexo y la edad en algunos fenómenos epigenéticos.

Por último, entre las ómicas que también tienen una importante relación con la nutrición, habría que destacar la metabolómica, ciencia que estudia los metabolitos

o moléculas que se producen durante las reacciones fisicoquímicas intracelulares. Esta ciencia ayuda a entender los procesos metabólicos y las funciones que tienen las moléculas generadas en ellos, pudiendo servir como marcadores o diana para regulación homeostática. La metabolómica dirigida o no dirigida, además, permite caracterizar todos estos metabolitos de manera que se puedan predecir o identificar diferentes estatus de salud o enfermedad según su ausencia, presencia o concentración, obteniendo la denominada “firma metabólica” personalizada en los diferentes biofluidos como sangre, orina, saliva, etc. Además, por otro lado, permite identificar con una gran precisión y profundidad, los componentes de diferentes alimentos, permitiendo observar las características diferenciales entre ellos y la adherencia a un determinado patrón alimentario.

El concepto de “Nutrición personalizada de precisión” incluye la medida del consumo de alimentos/nutrientes, así como en sus gustos, preferencias y aversiones en un contexto ambiental y social, y el modo en que su ingesta inciden sobre el metabolismo y las necesidades fisiológicas particulares de cada individuo.

Para considerar que se realiza una nutrición personalizada de precisión, se debe recopilar al menos información de la edad y el sexo junto al peso, indicadores demográficos el estatus fenotípico y metabólico en sentido amplio (datos de composición corporal, bioquímica...), la historia clínica personal y familiar, las alergias e intolerancias a los alimentos, la situación económica y psicosocial, las preferencias alimentarias, la actividad física, aspectos de vulnerabilidad y enfermedades familiares recogidas en la historia clínica etc. con el fin de disponer de una visión completa de actuación nutricional. Esta información multifactorial, podría ser complementada sin ser estrictamente necesaria, con datos de las características genéticas y metagenómicas de ese individuo con las que poder identificar los SNP específicos que hacen que el organismo y la microbiota se pueda comportar de manera diferente tras el consumo de algunos alimentos o frente a ciertas dietas o intervenciones nutricionales, haciéndolas más o menos efectivas para su estado de salud.

En la actualidad no puede considerarse que se haya llegado al consejo nutricional plenamente personalizado, si bien cada vez estamos más cerca de alcanzar este último nivel gracias a una mayor accesibilidad a bases de datos y expansión del análisis genotípico y disponibilidad de información ómica de cada persona. Coyunturalmente, cada vez existe un mayor número de empresas que ofrecen diferentes servicios para prescribir un consejo nutricional integrando el análisis genético con el resto de información.

Entre las limitaciones actuales que se presentan para la nutrición de precisión es el hecho de SNP relevantes para el consejo nutricional y del impacto de cada variante genética sobre la salud individual es reducido, así como la complejidad de la integración de las diferentes ómicas, como la metagenómica o metabolómica, que es baja todavía a pesar del soporte bioinformático y de herramientas de IA para comprender e integrar las reciprocas interacciones entre todos esos datos.

La implementación del consejo nutricional basado en la información genética de una persona conlleva diversas implicaciones sociales y económicas. Además de los beneficios sanitarios, el uso de la información de componentes hereditarios presenta ciertos aspectos, legales y éticos que deben ser evaluados y monitorizados para garantizar la seguridad de los usuarios. Una de las principales cuestiones que se planteó con el surgimiento de este tipo de análisis fue la privacidad del paciente, ya que el conocimiento de la información personal puede suponer un riesgo de discriminación de algunas personas debido a la presencia del riesgo a padecer ciertas enfermedades socialmente tabú o por el uso de esta información por terceras compañías que puedan llegar a determinar el precio de un servicio o seguro atendiendo a aspectos heredados no modificables por la persona.

Existen diversos documentos de consenso de diferentes sociedades, como la Organización Nutrigenómica Europea (NuGO) o la *International Society of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, (ISNN) que establecen una serie de recomendaciones sobre la aplicación de la nutrición personalizada así con la Red Iberoamericana de Nutrición de Precisión RINN22. Entre las guías y recomendaciones se incluyen la necesidad de disponer de consentimientos informados, el control de calidad de las técnicas de laboratorio y el uso de información basada en la evidencia científica. En este sentido han surgido algunas iniciativas a nivel gubernamental, como el *Genetic Testing Registry* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>), que tratan de garantizar la solvencia científica de la gran cantidad de pruebas genéticas, que han surgido en los últimos años, poniendo a disposición de los profesionales de la salud un registro de las compañías que los fabrican, así como los genes específicos que analiza cada una de ellas. Este control contribuirá a garantizar la especificidad, sensibilidad y fiabilidad de las pruebas genéticas ofertadas al público.

Por otro lado, varios estudios han demostrado los beneficios de la personalización del mensaje nutricional basado en las características individuales, logrando una mejora de los hábitos dietéticos y de vida de estos. Sin embargo, para avalar una buena aceptación de los servicios de nutrición personalizada basada en la genética, debe tenerse en cuenta que la información que se dispensa a los consumidores

debe mantener un equilibrio entre el rigor científico y la comprensibilidad de los mensajes que se suministran. Para esto, se hace necesario la especialización de los profesionales de la salud para la correcta integración e interpretación de las pruebas ómicas, para la personalización de intervenciones dietéticas personalizadas de precisión. Además, para evitar la malinterpretación de los resultados que puedan llevar a conductas o reacciones erróneas, es necesario que los individuos que reciban estos servicios estén adecuadamente informados. Para ello, es necesario que el profesional de la salud que provea esta información lo realice en un lenguaje entendible y no lleve a confusión, asegurando así la adecuación de las pautas y prescripciones a seguir. En todo caso, la evolución de la nutrición considerada tradicional está dirigiéndose a nuevas eras de integración de datos de fenotipado sencillo fundamentado en antropometría, determinaciones bioquímicas básicas y una clínica y datos de estilo de vida convencionales a una visión de fenotipado profundo integrado con aplicaciones ómicas y con apoyo bioinformático de IA y ML (**Figura 10**).

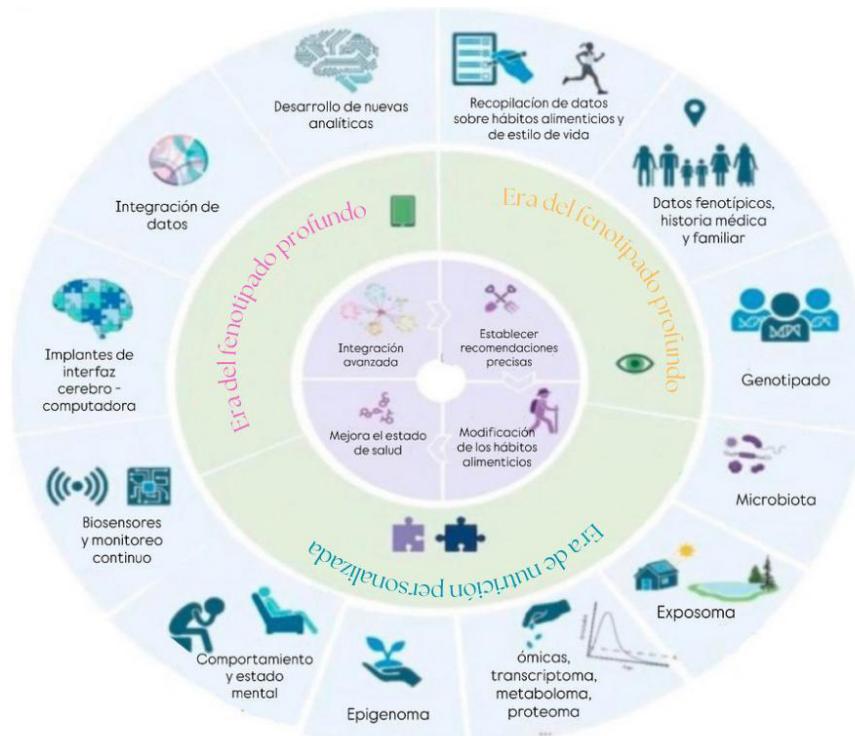


Figura 10. Panorama de las eras de la nutrición personalizada. Niveles de asesoramiento en el desarrollo de un enfoque nutricional personalizado de precisión. (Adaptada de Ramos-López et al. en *Lifestyle Genomics*, 2025).

Big data y aprendizaje automático

La evolución de las tecnologías ómicas y los análisis emergentes de Big data han permitido la profundización de la comprensión y caracterización de la alimentación y metabolismo humanos así como de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición mediante la aplicación de métodos de ML e inteligencia artificial, entendida como la capacidad de los elaborar predicciones basadas en algoritmos y otras estrategias de categorización / agrupación a partir del análisis estadístico de conjuntos de datos muy grandes, que se expresa como la probabilidad de una relación entre variables. En otras palabras, la IA y ML proporcionan herramientas, que pueden construir automáticamente un modelo computacional procesando los datos disponibles que se puede utilizar para hacer predicciones o clasificaciones para el análisis exploratorio avanzado de datos con fines nutricionales. Por lo tanto, ML abarca modelos de predicción, de agrupación clusterizada de datos, redes neuronales artificiales, aprendizaje de reglas de asociación, ingeniería de características y reducción de dimensionalidad, aprendizaje profundo y pruebas de árbol de decisión, además de análisis de componentes principales con redes neuronales y evaluación de datos topológicos.

Estos enfoques son capaces de capturar matrices de datos grandes y complejas, incorporando interacciones potenciales e identificando asociaciones lineales y no lineales. En general, el rendimiento de un modelo de ML en diversas áreas de aplicación depende de la cantidad, calidad, naturaleza y características de los datos, la complejidad y la forma de las relaciones entre las variables y el resultado objetivo, así como la aplicación de instrumentos bioinformáticos adecuados.

En efecto, extraer conocimiento valioso de los datos ómicos sigue siendo un desafío en bioinformática, que a menudo necesita métodos más innovadores para un manejo eficiente y resultados efectivos. En este sentido, ML juega un papel importante en la integración e interpretación de técnicas multi-ómicas en la investigación nutricional (incluyendo genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y metagenómica), ya que pueden usarse para modelado computacional, minería de datos, agrupación de muestras y clasificación en respuesta a la ingesta dietética. La combinación de estas herramientas se puede traducir en aplicaciones prácticas de nutrición clínica, como el apoyo a la toma de decisiones y los esquemas de optimización de la prescripción personalizada de una dieta. La nutrición personalizada de precisión supone una visión general de la

nutrición, multifactorialmente integradora, donde se diseñan índices/puntuaciones nutritivas cuantitativas y árboles/algoritmos de decisión diseñados para categorizar y agrupar las intervenciones. ML facilita el análisis de muchas características complejas, contribuyendo al desarrollo de recomendaciones nutricionales de precisión. De hecho, una aplicación común de la nutrición de precisión es la creación de algoritmos de ML, apoyados en el uso de biomarcadores y tecnologías ómicas y el procesado de datos en modalidades supervisadas no supervisadas con objetivos predictivos o de clasificación para su aplicación individualizada, poblacional o planetaria (**Figura 11**).

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN INTEGRATIVA: USO DE BIOMARCADORES DE TECNOLOGÍAS ÓMICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE DATOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

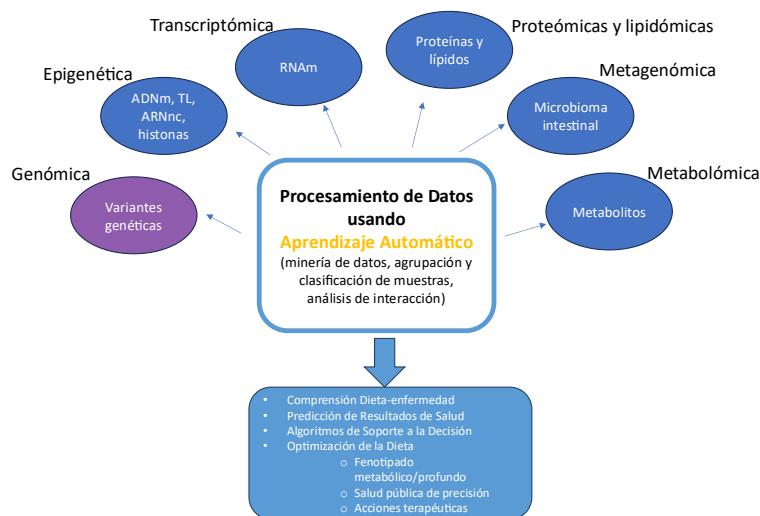


Figura 11. Integración de las ciencias ómicas con Inteligencia Artificial para aplicaciones personalizadas o comunitarias. (Adaptada de Livingston et al. en TIFS, 2022).

Tales avances en la aplicación de ML y otras aproximaciones de inteligencia artificial a la epidemiología nutricional han sido alentados por desarrollos concurrentes en la monitorización dietética. Estos incluyen el uso de aplicaciones móviles (es decir, fotografía de alimentos y procesamiento de inteligencia artificial relacionada), sensores portátiles y portátiles capaces de detectar variaciones temporales en la ingesta de alimentos y suplementos, y sensores químicos para estimar la composición de macronutrientes de dietas, alimentos y comidas específicas. De hecho, los avances digitales tienen el potencial de revolucionar la

investigación del cambio de comportamiento dietético al proporcionar información dietética oportuna (previamente no disponible). Esta información se puede utilizar en intervenciones dietéticas en tiempo real, allanando el camino para el diseño de estrategias de nutrición de precisión más efectivas que utilicen ML para adaptar el asesoramiento y un apoyo a escala de la intervención.

Además de estas aplicaciones, otra herramienta importante en ML y análisis de metadatos es el uso de biomarcadores. Los uso potenciales de los biomarcadores incluyen cuantificar la ingesta dietética; analizar las respuestas fisiopatológicas a los componentes de los alimentos o dietas; caracterizar dianas terapéuticas; identificar a las personas con deficiencias nutricionales específicas; proporcionar información sobre las variaciones interindividuales en respuesta a las dietas; y ayudar a diseñar recomendaciones nutricionales personalizadas para fenotipos metabólicos particulares para lograr una salud óptima. En general, el modelado de ML en nutrición de precisión puede contribuir a una mayor comprensión de la salud y la enfermedad humanas, la predicción del riesgo individual, el diagnóstico e interpretación del triaje de casos y el pronóstico y manejo personalizados del paciente. Sin embargo, algunos de los desafíos más importantes incluyen la falta de disponibilidad de datos con tamaños de muestra lo suficientemente grandes como para garantizar una alta confiabilidad y reproducibilidad, y la interpretabilidad y la aplicación práctica de los enfoques de ML a los entornos de cabecera. La participación de los profesionales de la salud en el desarrollo, la implementación y la prueba de métodos basados en ML puede ayudar a aumentar las tasas de adopción de estos enfoques innovadores, así como a mejorar la aplicabilidad clínica y el impacto en el mundo real de los resultados en los procedimientos de monitorización de la salud, incluyendo el registro y análisis de texto e historias clínicas con lenguaje natural y modelos de lenguaje (LLM). Es incuestionable que los avances que se están produciendo con relación al uso de las informaciones ómicas y las herramientas de integración de datos, están contribuyendo al avance de la nutrición de precisión, facilitando la toma de decisiones para lograr intervenciones más efectivas para la promoción de un buen estado de salud, considerando múltiples variables y sus interacciones. Hasta el momento se conocen diversos factores personales que dan lugar a obesidad y que ayudan a definir la respuesta a las intervenciones para adelgazar, ajustar la glucemia o la hipertensión (edad, sexo, microbiota, aspectos sociales, sueño, actividad física, hábitos alimentarios poco saludables o la presencia de enfermedad y medicación), que deben tenerse en cuenta para diseñar intervenciones personalizadas exitosas. Del mismo modo, estos conocimientos hacen evidenciar la necesidad de profundizar en el conocimiento de las causas genéticas de la obesidad y otras enfermedades

metabólicas y sus interacciones con el nutritipo de cada persona. Esta clasificación o asignación a *Clusters*, es decir, la categorización de los individuos según el conjunto de sus características nutricionales, su fenotipo y su genotipo, y los nutríndices, cuya función es hacer una nutrimeetría o una cuantificación de las características nutricionales de cada individuo para una mejor estratificación, contribuirá a una mejora en la prescripción de terapias de precisión, aplicando los algoritmos correspondientes.

Sin embargo, todavía existen algunas incertidumbres científicas que deben ser tratadas en torno a la personalización de la dieta y la prescripción de alimentos específicos. Estos aspectos son objeto de las actuales estudios y proyectos que se llevan a cabo en centros de investigación de todo el mundo y sus resultados ayudarán a definir nutritivos estadísticos, que proporcionen la mejor implementación de nuevos abordajes en el diseño de dietas de precisión con la ayuda de dichos instrumentos bioinformáticos. Todos estos avances están permitiendo el desarrollo de una Nutrición de precisión y su aplicación a nivel internacional para el abordaje de una salud pública global de precisión sostenible, con los que se podrán diseñar árboles de decisión o algoritmos que consideren la información fenotípica, genética y nutricional así como los factores ambientales, con el fin de proporcionar nuevas herramientas o guías de alimentación a los profesionales de la salud que conseguirán realizar un consejo nutricional individualizado y específico para cada persona.

Retos para el desarrollo de la nutrición de precisión personalizada

Las oportunidades de la nutrición de precisión personalizada son enormes, pero los desafíos para desarrollar e implementar tales enfoques requieren una consideración específica. Los aspectos éticos, legales y sociales relacionados con el uso de información genética y otros datos personales altamente sensibles se han revisado en el marco de los requisitos de los derechos humanos y, específicamente, en el contexto de la nutrición personalizada. Aunque el marco legal que regula las pruebas genéticas sigue siendo complejo, incompleto y específico de cada país, existe una creciente preocupación por la importancia de las cuestiones éticas y sociales. Principalmente, el manejo responsable de la información genética es fundamental, dado que los resultados pueden tener implicaciones de gran alcance para la salud y el estatus legal del consumidor y su familia, así como en temas forenses. En consecuencia, las personas que se someten a pruebas genéticas deben otorgar un consentimiento informado, con pleno conocimiento de los beneficios

y riesgos asociados. No obstante, la protección del consumidor va más allá de la aprobación personal, ya que el manejo responsable de la información genética también debe considerar, desde una perspectiva epidemiológica, los atributos de dichas pruebas. El control de calidad incluye garantizar que las bases de datos utilizadas y el asesoramiento personalizado ofrecido por laboratorios, empresas y profesionales sanitarios sean adecuados.

La mejora de las competencias y conocimientos de los profesionales sanitarios no especializados en genética se ha considerado una necesidad no cubierta en los últimos años, motivo por el cual ha aumentado el número de recursos de formación y actualización, esenciales para atender la creciente comercialización de las pruebas genéticas. Un ejemplo de estas condiciones son los requisitos éticos en salud pública de precisión, que buscan garantizar que los beneficios de los enfoques de nutrición de precisión personalizada, basados en avances en investigación genómica, superen cualquier posible riesgo epidemiológico para individuos, familias y miembros vulnerables de la población. En el ámbito de la nutrigenómica, uno de los retos es la posibilidad de incluir en el etiquetado de nuevos productos las propiedades analizadas en el laboratorio o en ensayos clínicos, dada la diversidad legislativa existente entre países.

Los avances en nutrición de precisión plantean consideraciones trascendentales sobre quién establece los límites en el uso de la biotecnología genómica. De este modo, el dilema bioético puede analizarse desde los riesgos y beneficios potenciales, con énfasis en la protección de la salud y la vida de las personas. En consecuencia, la integración de la nutrición de precisión personalizada en la atención clínica requiere un análisis bioético centrado en la unidad de la persona, considerando los principios de totalidad terapéutica, libertad e integridad.

Las investigaciones futuras deben continuar reforzando los procedimientos éticos, legales y sociales para integrar la información genética y otros datos biológicos, culturales o conductuales sensibles en los enfoques de nutrición de precisión para la atención personalizada. La ISNN ha consensuado tres documentos de postura sobre la implementación de pruebas genéticas y las implicaciones nutriómicas de la nutrición de precisión personalizada, donde se puede apreciar la evolución de los conceptos e interacciones de nutrición personalizada, ciencias nutriómicas e inteligencia artificial.

Los enfoques de nutrición de precisión personalizada deben ser vez más adoptados en la investigación nutricional y la práctica clínica. La nutrición personali-

zada contempla la prescripción de dietas para la salud y el bienestar, basándose principalmente en criterios únicos e individualizados como edad, sexo, fenotipo, acervo genético e historia clínica. Además, la nutrición de precisión adopta un enfoque integrador, dinámico y holístico para desarrollar recomendaciones globales para individuos y subgrupos poblacionales, utilizando también ómicas y herramientas de aprendizaje automático.

La nutrición de precisión personalizada puede implicar el análisis de interacciones complejas entre genes y entorno/estilo de vida, así como componentes basados en fenotipado extenso, detección e integración de factores conductuales y socioculturales, características de salud e información sobre alimentación perinatal de forma integrada y ética.

La visión general de las tendencias actuales en tecnologías ómicas es que respaldarán el éxito futuro de los enfoques holísticos y globales de nutrición de precisión, ya que las variaciones genéticas interindividuales solo explican parcialmente la heterogeneidad en la respuesta a una dieta determinada]. En las dos últimas décadas, los estudios nutricionales y publicaciones sobre la microbiota intestinal y la metabolómica han aumentado exponencialmente, mejorando la comprensión de las vías metabólicas a través de las cuales la ingesta dietética puede afectar la salud y la enfermedad. Estos campos emergentes requieren el uso de tecnologías de alto rendimiento y fenotipado profundo, que proporcionan información fisiológica y genética sobre las rutas metabólicas de los alimentos y los nutrientes bioactivos. Estos conceptos contribuirán al diseño óptimo de intervenciones dietéticas de precisión para mejorar y mantener la salud.

Las nuevas fronteras del Big data, la inteligencia artificial y el aprendizaje automático abrirán el camino hacia una nutrición de precisión integrada, en la que los enfoques multi-ómicos puedan combinarse con determinantes conductuales y de estilo de vida de la dieta y la salud para mejorar la alimentación de la población a escala epidemiológica]. Para ello, es indispensable contar con datos genotípicos y fenotípicos, así como información perinatal, clínica, demográfica, socioeconómica y, de manera destacada, de estilo de vida, con el fin de lograr una interpretación holística y armonizada.

Los resultados de la nutrición individualizada ayudarán a comprender tendencias en el diseño y aplicación de enfoques de nutrición de precisión en investigación, atención clínica e industria. La aplicación global de la nutrición de precisión requiere comprender la salud poblacional, la voluntad política y el pa-

norama tecnológico y digital de cada región o país antes de implementar dichos enfoques. Además, las colaboraciones multidisciplinarias entre investigadores, profesionales de la salud y la industria alimentaria serán aún más importantes para generar, interpretar e implementar datos integrativos de nutrición de precisión.

Otros desafíos derivan de la falta de estudios en distintas poblaciones pues la mayor parte de la información proviene de poblaciones caucásicas y de la necesidad de protocolos armonizados de recogida y análisis de datos que permitan comparar e integrar resultados de diferentes proyectos.

Otro reto de la nutrición personalizada de precisión y la integración de las ciencias ómicas, consiste en el uso científico y responsable de las herramientas de inteligencia artificial, lo que implica evitar una sobredimensión de las informaciones obtenidas por estos medios y la necesidad de un juicio crítico sobre los mensajes y resultados generados, dado pueden contener inconsistencias metodológicas o adolecer de ser muy generalistas y presentar poca profundidad científica.

Desenlaces nutricionales contemporáneos y futuros emprendimientos

Las enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el daño hepático y algunos tipos de cáncer, representan un problema sanitario global con enormes implicaciones sociales y económicas, cuya etiología involucra interacciones entre el estilo de vida y los factores genéticos. En este sentido, los factores de estilo de vida más relevantes que predisponen a estas condiciones –hábitos alimentarios y actividad física– son bien conocidos, pero los avances de la genética, la epigenética, la nutrigenómica, la metabolómica y la metagenómica en la nutrición de precisión personalizada constituyen un pilar esencial para abordar las enfermedades crónico-metabólicas.

En los próximos años, los progresos en nutrición de precisión contribuirán a mejorar el manejo de estas enfermedades mediante la individualización del tratamiento en función de antecedentes familiares, historia clínica y estilo de vida, preferencias alimentarias y alergias/intolerancias, factores genéticos y metagenómicos, actividad física, cultura y religión, nivel socioeconómico, horas de sueño o turnos laborales, cronobiología, entre otros (**Figura 12**).

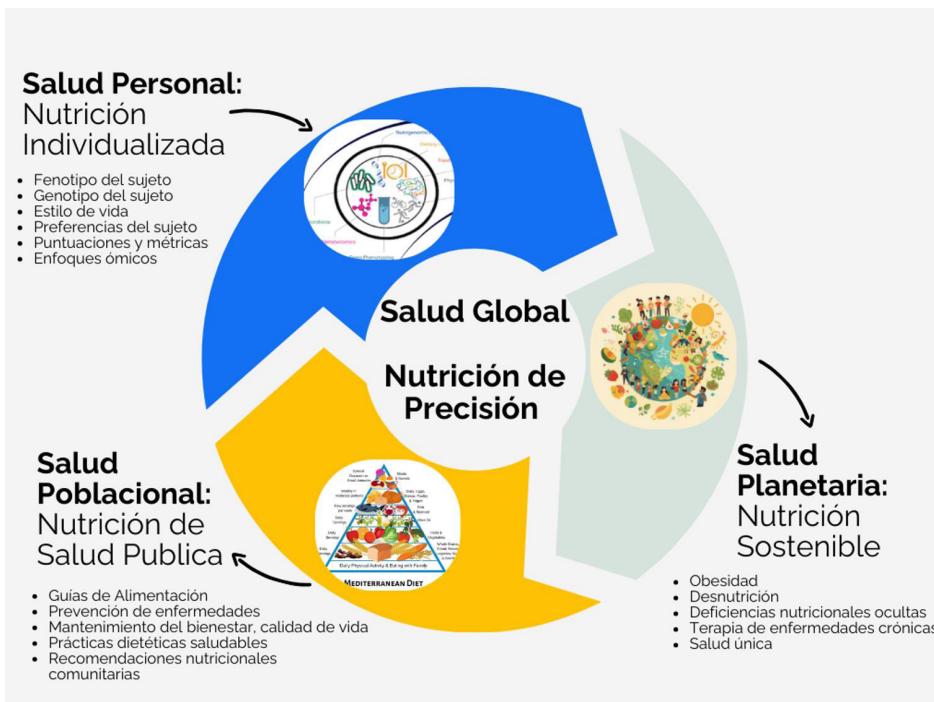


Figura 12. Salud personalizada, poblacional y planetaria en función de nutrición individual, de salud pública y globalmente sostenible. (Elaborada, apoyada en ChatGPT, por G. Paula).

De hecho, los nuevos enfoques genéticos y ómicos incluyendo nutrigenética, transcriptómica, metabolómica, metagenómica (microbiota), epigenética, entre otros bajo el paraguas de las tecnologías ómicas son fundamentales para la futura implementación de la nutrición individualizada, junto con mediciones más precisas del metabolismo, análisis de Big data, bioinformática e interpretación integrada de toda esta información.

Una estrategia prometedora para la prevención y el manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles es la implementación de la nutrición de precisión, considerando globalmente una amplia variedad de factores internos y exógenos. Sin embargo, a nivel poblacional, también deben implementarse políticas públicas y estrategias económicas que mejoren los entornos alimentarios y físicos, el sistema alimentario y el sistema sanitario, con el fin de frenar la carga de estas enfermedades.

En resumen, la nutrición del futuro debe abordar de manera integral y confrontar los desafíos de salud, sociales, de seguridad alimentaria, de promoción de estilos de vida activos, de saneamiento y de sostenibilidad, mediante estrategias preventivas, participativas y predictivas de nutrición personalizada, poblacional y planetaria, orientadas hacia una salud de precisión unificada.

Si bien las oportunidades para la nutrición integradora de precisión son enormes, los desafíos de desarrollar e implementar tales enfoques requieren consideración. Las cuestiones éticas, legales y sociales del uso de información genética y otra información personal altamente sensible se han revisado dentro del contenido de los requisitos de derechos humanos dentro y fuera de la Unión Europea y específicamente en el contexto de la nutrición de precisión). Aunque el marco legal que rodea las pruebas genéticas sigue siendo complejo y específico de cada país y región, existe una creciente comprensión de la importancia de las cuestiones éticas y sociales, inclusiones culturales y religiosas. Por encima de todo, el manejo responsable de la información genética es fundamental, ya que los resultados pueden tener implicaciones de gran alcance para la salud y el estado legal del consumidor y su familia. Como resultado, los consumidores sometidos a pruebas genéticas deben dar su consentimiento informado, cuando sean conscientes de los beneficios y riesgos asociados con dichas pruebas. Sin embargo, la protección del consumidor va más allá de la aprobación personal, ya que el manejo responsable de la información genética también debe considerar la calidad de estas pruebas. El control asociado incluye garantizar que las bases de datos utilizadas y el asesoramiento personalizado proporcionado por laboratorios, empresas y profesionales de la salud sean apropiados. La mejora de las habilidades de los profesionales de la salud no genéticos se ha identificado como una necesidad insatisfecha en los últimos años, con un número creciente de recursos de capacitación que ahora se están desarrollando y probando, lo cual es fundamental para satisfacer el aumento en la comercialización de las pruebas genéticas, lo cual requiere el desarrollo de marcos que ayuden a sobrellevar los desafíos de la nutrición de precisión. Un ejemplo de ello es un base de ética de salud pública de precisión que tiene como objetivo garantizar que el beneficio de los enfoques de precisión basados en los avances en la investigación genómica supere cualquier posible riesgo para la salud pública para las personas, las familias y los miembros vulnerables de la población. Dentro de este marco, se proponen cuatro elementos interseccionales de ética de salud pública de precisión: prioridad de salud comunitaria, autoridad compartida, uso de datos menos intrusivo y transparencia proactiva. Como tal, un principio clave de este esfuerzo es el compromiso con la confidencialidad de la información, la custodia responsable de los datos y el consentimiento de las personas o grupos involucrados.

Conclusiones

Los enfoques de nutrición personalizados y de precisión se están adoptando cada vez más en la investigación nutricional. Si bien los términos están estrechamente relacionados, existen diferencias claras. La nutrición personalizada ~~abarca la aplicación de tecnologías ómicas como la nutrigenómica, la metagenómica y la metabolómica a la prescripción de dietas individualizadas para la salud y el bienestar.~~ La información utilizada en la prescripción de dicho consejo es predominantemente fija y, por lo tanto, no cambia con el tiempo. En contraste, la nutrición de precisión adopta un enfoque integrador, dinámico y holístico para desarrollar recomendaciones integrales para individuos y subgrupos de población. La nutrición de precisión puede implicar el análisis de interacciones complejas entre genes y entornos y fenotipado profundo, la detección e integración de factores conductuales y socioculturales, características de salud e información de alimentación perinatal incluyendo tecnologías ómicas ~~sin embargo, la nutrición de precisión combina dicha información a escala, lo que requiere el uso de enfoques de bioinformática, ML e IA con fines integradores.~~

Esta revisión proporciona una visión general de las tendencias actuales en tecnologías ómicas que probablemente respalden el éxito futuro de los enfoques integradores de nutrición de precisión. Como se describe en esta revisión, las variaciones interindividuales en la genética solo explican parcialmente la heterogeneidad en la respuesta a una dieta determinada. En las últimas dos décadas, el estudio de la microbiota intestinal y la metabolómica han aumentado exponencialmente, creando una mejor comprensión de las vías metabólicas a través de las cuales la ingesta dietética puede afectar la salud y la enfermedad. Estos campos emergentes de investigación requieren el uso de tecnologías de alto rendimiento y fenotipado profundo, que proporcionan información fisiológica y genética sobre las vías metabólicas de los alimentos y nutrientes bioactivos. A su vez, tales ideas ayudarán a informar el diseño óptimo de intervenciones dietéticas de precisión para mejorar y mantener la salud en las personas. Las nuevas fronteras en Big data y aprendizaje automático sin duda allanarán el camino para ofrecer una nutrición de precisión integrada, donde los enfoques multiómicos se pueden combinar con el estilo de vida y los determinantes conductuales de la dieta y la salud para mejorar las dietas de la población a escala. De hecho, es necesario otorgar datos genotípicos y fenotípicos, así como determinantes perinatales, clínicos y demográficos/socioeconómicos.

Los resultados de esta revisión ayudarán a comprender las tendencias en el diseño y la aplicación de enfoques de nutrición de precisión para su uso en investigación,

asistencia sanitaria e industria. La aplicación global de la nutrición de precisión requiere la comprensión de la salud de la población, la voluntad política y el panorama tecnológico y digital de la región y el país en cuestión, antes de la implementación de tales enfoques. Además, es probable que las colaboraciones multidisciplinarias entre investigadores, profesionales de la salud y la industria sean aún más importantes para ayudar a la generación, interpretación e implementación de datos nutricionales de precisión integradora.

La investigación futura debe continuar fortaleciendo las soluciones éticas, legales y sociales para la integración de información genética y otra información biológica, cultural o conductual sensible en enfoques de nutrición de precisión para una atención personalizada conjuntando las aportaciones de las ciencias ómicas y el análisis e interpretación sustentados en instrumentos de inteligencia artificial metódicamente consistentes, científicamente sólidos, comprometidos con la sociedad y responsables éticamente.

Financiación

Este documento no presenta conflictos de interés a declarar, pero el autor agradece especialmente a la Universidad de Navarra, Universidad de Santiago de Compostela, Universidad de Valladolid, Universidad del País Vasco y Universidad de Nottingham (UK) por los periodos académicos disfrutados como miembro del claustro, así como a los centros extranjeros de MIT, Berkeley, Oxford, Kings College, y Harvard por estancias académicas e investigadoras en sus Campus y a las Sociedades, Uniones y federaciones SEÑ, ISNN, FESNAD y IUNS por su apoyo permanente

Contribuciones del autor

Este documento es parcialmente resultado de la compilación y recensión de trabajos originales de investigación del autor, así como de revisiones y resultados de proyectos de investigación propios tanto nacionales e internacionales, quien desea agradecer a alumnos, discípulos, doctorandos, colaboradores de investigación y a muchos investigadores nacionales y extranjeros por su valiosísimas aportaciones académicas e interacciones científicas.

Algunas aplicaciones de inteligencia artificial tales como chat GPT, Openevidence y Gemini también han servido de apoyo con criterios científicamente exploratorios críticos y responsables, así como las bases de datos PUBMED y Google Scholar

BRIEF CURRICULUM VITAE de Prof. J. Alfredo Martínez

Prof. J. Alfredo Martínez is currently Director of Precision Nutrition Programs at IMDEA Nutrition, and visiting professor at University of Valladolid holding a BPharm (licenciado) degree, a NutrPhD (Doctorate in Physiology and Nutrition) by University of Navarra and a MD degree by University of Zaragoza. Also, he has developed academic responsibilities at Universidad de Santiago de Compostela, Universidad del País Vasco, Universidad de Valladolid and Universidad de Navarra in the areas of Physiology and Nutrition since 1982, being RANF “Fellow” since 2022.

Prof. Martínez has addressed in both Research and Academia the topic of Precision Personalized Nutrition and Pharmacy, including omics and machine learning tools, being involved in several EU landmark nutritional trials such as DIOGENES, SEAFOODplus, NUGENOB, FOOD4ME, STOP, PREVIEW, DIETARY DEAL, CLIMBOUT and SWEET, and belonging to national Consortia such as PREDIMED and CIBERobn, whose results and conceptual contributions have been published in the most relevant medical and scientific journals and editorials including NEJM, Lancet; Nature Endocrinology, BMJ, AJCN, Circulation, JAMA, Obesity Reviews etc. Among publications (more than 1000 in PUBMED) are 3 position papers from ISNN (International Society of Nutrigenetics & Nutrigenomics), which have been proposed as guides for the provision of personalized nutritional advice and the consolidation of knowledge in Nutrigenetics and applicability for personalized dietary advice in health and disease, which has generated an H index over 120 and six Positive Research 6-years approvals.

Prof. Martínez has supervised more than 96 PhD students in the areas of Obesity/ cardiometabolic diseases and Nutrition, including precision nutritional omics and public health matters. During his scientific career, Prof. J. Alfredo Martínez has enjoyed training or invited stays at MIT, Nottingham, Berkeley, Harvard, Oxford and King's College London. He is former President of the International Union of Nutritional Sciences (IUNS) and has been recipient of several important awards as well as current president of RINN22 (red Iberoamericana de Nutrición) and former AESAN (Agencia Española de Nutrición) member.

His investigations concerning the Nutritional knowledge and technologies in Communicable and Chronic diseases management and Precision Medicine and nutritional epidemiology have allowed to educate a great number of Nutrition and health professionals, to translate this knowledge in disease prevention and health

maintenance to create a concept concerning sustainability, Prof J Alfredo Martínez has contributed to Nutritional Sciences advancements by producing more than 1500 documents with more than 52.000 article citations as well as collaborations and participations in diverse Courses and Seminars at as well as important lectures at OMS, FANS, FANUS, FENS, IUNS, etc. concerning nutrition and health interactions in personalized population and planetary dimensions and with translational purposes for the implementation of public health policies.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abeltino A, Riente A, Bianchetti G, Serantoni C, De Spirito M, Capezzone S, Esposito R, Maulucci G. Digital applications for diet monitoring, planning, and precision nutrition for citizens and professionals: a state of the art. *Nutr Rev.* 2024 May 9:nuae035.
2. Adam TC, Drummen M, Macdonald I, Jalo E, Siig-Vestentoft P, Martinez JA, Handjiev-Darlenska T, Brand-Miller J, Poppitt S, Stratton G, Fogelholm M, Pietiläinen KH, Taylor M, Navas-Carretero S, Winkens B, Handjiev S, Muirhead R, Silvestre M, Swindell N, Huttunen-Lenz M, Schlicht W, Lam T, Sundvall J, Råman L, Feskens E, Larssen TM, Tremblay A, Raben A, Westerterp-Plantenga M. Association of Psychobehavioral Variables With HOMA-IR and BMI Differs for Men and Women With Prediabetes in the PREVIEW Lifestyle Intervention. *Diabetes Care.* 2021 Jul;44(7):1491-1498.
3. Aderemi AV, Ayeleso AO, Oyedapo OO, Mukwevho E. Metabolomics: A Scoping Review of Its Role as a Tool for Disease Biomarker Discovery in Selected Non-Communicable Diseases. *Metabolites.* 2021 Jun 25;11(7):418.
4. Aganzo M, Montojo MT, López de Las Hazas MC, Martínez-Descals A, Ricote-Vila M, Sanz R, González-Peralta I, Martín-Hernández R, de Dios O, Garcés C, Galdón A, Lorenzo Ó, Tomás-Zapico C, Dávalos A, Vázquez C, González N. Customized Dietary Intervention Avoids Unintentional Weight Loss and Modulates Circulating miRNAs Footprint in Huntington's Disease. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Dec;62(23):e1800619.
5. Alanazi HO, Abdullah AH, Qureshi KN. A Critical Review for Developing Accurate and Dynamic Predictive Models Using Machine Learning Methods in Medicine and Health Care. *J Med Syst.* 2017 Apr;41(4):69.
6. An R, Wang X. Artificial Intelligence Applications to Public Health Nutrition. *Nutrients.* 2023 Oct 8;15(19):4285.
7. Aldubayan MA, Pigsborg K, Gormsen SMO, Serra F, Palou M, Galmés S, Palou-March A, Favari C, Wetzels M, Calleja A, Rodríguez Gómez MA, Castellnou MG, Caimari A, Galofré M, Suñol D, Escoté X, Alcaide-Hidalgo JM, M Del Bas J, Gutierrez B, Krarup T, Hjorth MF, Magkos F. A double-blinded, randomized, parallel intervention to evaluate biomarker-based nutrition plans for weight loss: The PREVENTOMICS study. *Clin Nutr.* 2022 Aug;41(8):1834-1844.

8. Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1590-1614.
9. Ángel-Martín A, Vaillant F, Moreno-Castellanos N. Daily Consumption of Golden Berry (*Physalis peruviana*) Has Been Shown to Halt the Progression of Insulin Resistance and Obesity in Obese Rats with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2024 Jan 26;16(3):365.
10. Anggreni NKIS, Kristianto H, Handayani D, Yueniwati Y, Irawan PLT, Rosandi R, Kapti RE, Purnama AD. Artificial Intelligence for Diabetic Foot Screening Based on Digital Image Analysis: A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol.* 2025 Feb 17:19322968251317521.
11. Anwar A, Rana S, Pathak P. Artificial intelligence in the management of metabolic disorders: a comprehensive review. *J Endocrinol Invest.* 2025 Jul;48(7):1525-1538.
12. Arellano-García L, Portillo MP, Martínez JA, Krisa S, Milton-Laskibar I. Effect of viable and inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG administration on the prevention of diet-induced obesity in rats: Implication of white and brown adipose tissue and influence of bacterial viability. *J Nutr Biochem.* 2025 Oct;144:109982.
13. Arellano-García LI, Portillo MP, Martínez JA, Courtois A, Milton-Laskibar I. Postbiotics for the management of obesity, insulin resistance/type 2 diabetes and NAFLD. Beyond microbial viability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024 Dec 7:1-24.
14. Ares G, Aschemann-Witzel J, Vidal L, Machín L, Moratorio X, Bandeira E, Curutchet MR, Bove I, Giménez A. Consumer accounts of favourable dietary behaviour change and comparison with official dietary guidelines. *Public Health Nutr.* 2018 Jul;21(10):1952-1960.
15. Arpón A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martí A, Razquin C, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Casas R, Fitó M, Ros E, Salas-Salvadó J, Martínez JA. Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. *J Physiol Biochem.* 2016 Aug;73(3):445-455.
16. Assmann TS, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Circulating adiposity-related microRNAs as predictors of the response to a low-fat diet in subjects with obesity. *J Cell Mol Med.* 2020 Mar;24(5):2956-2967.

17. Azmi S, Kunnathodi F, Alotaibi HF, Alhazzani W, Mustafa M, Ahmad I, et al. Harnessing Artificial Intelligence in Obesity Research and Management: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Feb 6;15(3):396.
18. Badillo S, Banfai B, Birzele F, Davydov II, Hutchinson L, Kam-Thong T, et al. An Introduction to Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr;107(4):871-885. doi: 10.1002/cpt.1796.
19. Barrera-Reyes PK, Hernández-Ramírez N, Cortés J, Poquet L, Redeuil K, Rangel-Escareño C, Kussmann M, Silva-Zolezzi I, Tejero ME. Gene expression changes by high-polyphenols cocoa powder intake: a randomized cross-over clinical study. *Eur J Nutr*. 2019 Aug;58(5):1887-1898.
20. Barrington WT, Salvador AC, Hartiala JA, De Caterina R, Kohlmeier M, Martinez JA, Kreutzer CB, Heber D, Lusis AJ, Li Z, Allayee H. Proceedings of the 11th Congress of the International Society of Nutrigenetics and Nutrigenomics (ISNN2017). *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(5):155-162. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, Capdevila J, Hadjigeorgiou G, Davies R, Al Khatib H, Bonnett C, Ganesh S, Bakker E, Hart D, Mangino M, Merino J, Linenberg I, Wyatt P, Ordovas JM, Gardner CD, Delahanty LM, Chan AT, Segata N, Franks PW, Spector TD. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition.
21. Barrón-Cabrera E, Ramos-Lopez O, González-Becerra K, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, Martínez JA. Epigenetic Modifications as Outcomes of Exercise Interventions Related to Specific Metabolic Alterations: A Systematic Review. *Lifestyle Genom*. 2019;12(1-6):25-44.
22. Barrón-Cabrera E, González-Becerra K, Rosales-Chávez G, Mora-Jiménez A, Hernández-Cañaveral I, Martínez-López E. Low-grade chronic inflammation is attenuated by exercise training in obese adults through down-regulation of ASC gene in peripheral blood: a pilot study. *Genes Nutr*. 2020 Aug 27;15(1):15. doi: 10.1186/s12263-020-00674-0.
23. Baştanlar, Y. y Ozuysal, M. (2014). Introducción al aprendizaje automático. Métodos en biología molecular (Clifton, N.J.), 1107, 105-128.
24. Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong TY, Manrai AK, Rubin EJ. Artificial Intelligence in Medicine. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1220-1221.
25. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, Carcas AJ, Yllescas M, Arribas JR; COVID-19@Spain

- and COVID@HULP Study Groups. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021 Sep;76(9):920-929.
26. Birmingham KM, Linenberg I, Polidori L, Asnicar F, Arrè A, Wolf J, Badri F, Bernard H, Capdevila J, Bulsiewicz WJ, Gardner CD, Ordovas JM, Davies R, Hadjigeorgiou G, Hall WL, Delahanty LM, Valdes AM, Segata N, Spector TD, Berry SE. Effects of a personalized nutrition program on cardiometabolic health: a randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024 Jul;30(7):1888-1897.
 27. Berry SA, Brown CS, Greene C, Camp KM, McDonough S, Bocchini JA Jr; Follow-up and Treatment (FUTR) Workgroup for the Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Medical Foods for Inborn Errors of Metabolism: History, Current Status, and Critical Need. *Pediatrics*. 2020 Mar;145(3):e20192261.
 28. Bevilacqua R, Bailoni T, Maranesi E, Amabili G, Barbarossa F, Ponzano M, Virgolesi M, Rea T, Illario M, Piras EM, Lenge M, Barbi E, Sakellariou G. Framing the Human-Centered Artificial Intelligence Concepts and Methods: Scoping Review. *JMIR Hum Factors*. 2025 May 28;12:e67350.
 29. Bi X, Sun L, Yeo MTY, Seaw KM, Leow MKS. Integration of metabolomics and machine learning for precise management and prevention of cardiometabolic risk in Asians. *Clin Nutr*. 2025 Jul;50:146-153. doi: 10.1016/j.clnu.2025.05.011. Epub 2025 May 20. PMID: 40414052.
 30. Blau, N., van Spronsen, F. J. y Levy, H. L. (2010). Fenilcetonuria. *Lanceta*, 376(9750), 1417-1427.
 31. Bondia-Pons I, Cañellas N, Abete I, Rodríguez MÁ, Perez-Cornago A, Navas-Carretero S, Zulet MÁ, Correig X, Martínez JA. Nutri-metabolomics: subtle serum metabolic differences in healthy subjects by NMR-based metabolomics after a short-term nutritional intervention with two tomato sauces. *OMICS*. 2013 Dec;17(12):611-8.
 32. Bordoni L, Petracci I, Zhao F, Min W, Pierella E, Assmann TS, Martinez JA, Gabbianelli R. Nutrigenomics of Dietary Lipids. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jun 22;10(7):994.
 33. Brdička R. Artificial intelligence and modern information and communication technologies entering medicine. *Cas Lek Cesk*. 2019 Spring;158(2):87-91. Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1201-1208.

34. Brennan, L. y de Roos, B. (2021). Nutrigenómica: lecciones aprendidas y perspectivas de futuro. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(3), 503-516.
35. Bruins MJ, Van Dael P, Eggersdorfer M. The Role of Nutrients in Reducing the Risk for Noncommunicable Diseases during Aging. *Nutrients*. 2019 Jan 4;11(1):85.
36. Bubier JA, Chesler EJ, Weinstock GM. Host genetic control of gut microbiome composition. *Mamm Genome*. 2021 Aug;32(4):263-281.
37. Bush CL, Blumberg JB, El-Sohemy A, Minich DM, Ordovás JM, Reed DG, Behm VAY. Toward the Definition of Personalized Nutrition: A Proposal by The American Nutrition Association. *J Am Coll Nutr*. 2020 Jan;39(1):5-15.
38. Butts B, Butler J, Dunbar SB, Corwin E, Gary RA. Effects of Exercise on ASC Methylation and IL-1 Cytokines in Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Sep;50(9):1757-1766.
39. Campbell TC. Nutritional Renaissance and Public Health Policy. *J Nutr Biol*. 2017;3(1):124-138.
40. Canfell, O. J., Davidson, K., Woods, L., Sullivan, C., Cocoros, N. M., Klompas, M.,... Burton-Jones, A. (2022). Salud pública de precisión para enfermedades no transmisibles: una hoja de ruta estratégica emergente y casos de uso multinacionales. *Fronteras en Salud Pública*, 10.
41. Caron P, Ferrero Y de Loma-Osorio G, Nabarro D, et al. Food systems for sustainable development: proposals for a profound four-part transformation. *Agron Sustain Dev*. 2018;38(4):41.
42. Carvalho LM, da Mota JCNL, Ribeiro AA, Carvalho BG, Martinez JA, Nicollotti CF. Precision nutrition for obesity management: A gut microbiota-centered weight-loss approach. *Nutrition*. 2025 Dec;140:112892.
43. Catussi BLC, Lo Turco EG, Pereira DM, Teixeira RMN, Castro BP, Massaia IFD. Metabolomics: Unveiling biological matrices in precision nutrition and health. *Clin Nutr ESPEN*. 2024 Dec;64:314-323.
44. Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CF, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB, Woolhead C, Forster H, Walsh MC, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Tsirigoti L, Lambrinou CP, Mavrogianni C, Moschonis G, Kolossa S, Hallmann J, Godlewski M, Chatelan A, Bochud M, Frohlich KL.

- Precision nutrition: hype or hope for public health interventions to reduce obesity? *Int J Epidemiol*. 2019 Apr 1;48(2):332-342.
45. Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CF, Forster H, O'Donovan CB, Woolhead C, Macready AL, Fallaize R, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Kolossa S, Hartwig K, Tsirigoti L, Lambrinou CP, Moschonis G, Godlewska M, Surwiłło A, Grimaldi K, Bouwman J, Daly EJ, Akujobi V, O'Riordan R, Hoonhout J, Claassen A, Hoeller U, Gundersen TE, Kaland SE, Matthews JN, Manios Y, Traczyk I, Drevon CA, Gibney ER, Brennan L, Walsh MC, Lovegrove JA, Alfredo Martinez J, Saris WH, Daniel H, Gibney M, Mathers JC. Design and baseline characteristics of the Food4Me study: a web-based randomised controlled trial of personalised nutrition in seven European countries. *Genes Nutr*. 2015 Jan;10(1):450.
46. Chero-Sandoval L, Higuera-Gómez A, Cuevas-Sierra A, de Cuevillas B, Castejón R, Martínez-Urbistondo M, et al. Body mass index and fat influences the role of *Bifidobacterium* genus in lupus patients concerning fibrinogen levels. *Front Microbiol*. 2024 Nov 25;15:1471177.
47. Chero-Sandoval L, Martínez-Urbistondo M, Cuevas-Sierra A, Higuera-Gómez A, Martin-Domenech E, Castejón R, Mellor-Pita S, Moreno-Torres V, Ramos-Lopez O, de Luis D, Vargas JA, Martínez JA. Comparison of Metabolic Syndrome, Autoimmune and Viral Distinctive Inflammatory Related Conditions as Affected by Body Mass Index. *J Clin Med*. 2024 Oct 22;13(21):6298.
48. Chero-Sandoval L, Higuera-Gómez A, Martínez-Urbistondo M, Castejón R, Mellor-Pita S, Moreno-Torres V, de Luis D, Cuevas-Sierra A, Martínez JA. Comparative assessment of phenotypic markers in patients with chronic inflammation: Differences on *Bifidobacterium* concerning liver status. *Eur J Clin Invest*. 2025 Feb;55(2):e14339.
49. Cheung MK, Yeo GS. FTO Biology and Obesity: Why Do a Billion of Us Weigh 3 kg More? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011 Feb 22;2:4.
50. Chiu, C. Y. y Miller, S. A. (2019). Metagenómica clínica. *Nature Reviews Genetics*, 20(6), 341-355.
51. Choi, S.-W. y Friso, S. (2010). Epigenética: Un nuevo puente entre la nutrición y la salud. *Avances en nutrición* (Bethesda, Md.), 1(1), 8-16.
52. Choi, Y., Hoops, S. L., Thoma, C. J. y Johnson, A. J. (2022). Una guía para la integración de datos de patrones dietéticos-microbioma. *Revista de nutrición*, 152(5), 1187-1199.

53. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD, Kim E, Rompala A, Oram MK, Asselin C, Aronson J, Zhang C, Miller SJ, Lesinski A, Chen JW, Kim DY, van Praag H, Spiegelman BM, Gage FH, Tanzi RE. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*. 2018 Sep 7;361(6406):eaan8821.
54. Cofre S, Sanchez C, Quezada-Figueroa G, López-Cortés XA. Validity and accuracy of artificial intelligence-based dietary intake assessment methods: a systematic review. *Br J Nutr*. 2025 May 14;133(9):1241-1253.
55. Colmenarejo G. Machine Learning Models to Predict Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Nutrients*. 2020 Aug 16;12(8):2466.
56. Coral DE, Smit F, Farzaneh A, Gieswinkel A, Tajes JF, Sparsø T, Delfin C, Bauvin P, Wang K, Temprosa M, De Cock D, Blanch J, Fernández-Real JM, Ramos R, Ikram MK, Gomez MF, Kavousi M, Panova-Noeva M, Wild PS, van der Kallen C, Adriaens M, van Greevenbroek M, Arts I, Le Roux C, Ahmadizar F, Frayling TM, Giordano GN, Pearson ER, Franks PW. Author Correction: Subclassification of obesity for precision prediction of cardiometabolic diseases. *Nat Med*. 2025 Feb;31(2):695. doi: 10.1038/s41591-024-03403-x. Erratum for: *Nat Med*. 2025 Feb;31(2):534-543.
57. Cornelis MC, Hu FB. Systems Epidemiology: A New Direction in Nutrition and Metabolic Disease Research. *Curr Nutr Rep*. 2013;2(4):10.1007/s13668-013-0052-4.
58. Cuevas-Sierra A, Riezu-Boj JI, Guruceaga E, Milagro FI, Martínez JA. Sex-Specific Associations between Gut Prevotellaceae and Host Genetics on Adiposity. *Microorganisms*. 2020 Jun 22;8(6):938.
59. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17-S30. doi: 10.1093/advances/nmy078.
60. Cuevas-Sierra A, Chero-Sandoval L, Higuera-Gómez A, Vargas JA, Martínez-Urbistondo M, Castejón R, Martínez JA. Modulatory role of *Faecalibacterium* on insulin resistance and coagulation in patients with post-viral long haulers depending on adiposity. *iScience*. 2024 Jul 6;27(8):110450.
61. Cuevas-Sierra A, Milagro FI, Guruceaga E, Cuervo M, Goni L, García-Granero M, Martínez JA, Riezu-Boj JI. A weight-loss model based on baseline microbiota and genetic scores for selection of dietary treatments in overweight and obese population. *Clin Nutr*. 2022 Aug;41(8):1712-1723.

62. Cuevas-Sierra A, de la O V, Higuera-Gómez A, Chero-Sandoval L, de Cuevillas B, Martínez-Urbistondo M, Moreno-Torres V, Pintos-Pascual I, Castejón R, Martínez JA. Mediterranean Diet and Olive Oil Redox Interactions on Lactate Dehydrogenase Mediated by Gut *< i>Oscillibacter</i>* in Patients with Long- COVID-19 Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Nov 6;13(11):1358.
63. Cuperlovic-Culf M. Machine Learning Methods for Analysis of Metabolic Data and Metabolic Pathway Modeling. *Metabolites*. 2018 Jan 11;8(1):4.
64. Das P, Altemimi AB, Nath PC, Katyal M, Kesavan RK, Rustagi S, Panda J, Avula SK, Nayak PK, Mohanta YK. Recent advances on artificial intelligence-based approaches for food adulteration and fraud detection in the food industry: Challenges and opportunities. *Food Chem.* 2025 Mar 15;468:142439.
65. Dawadi R, Inoue M, Tay JT, Martin-Morales A, Vu T, Araki M. Disease Prediction Using Machine Learning on Smartphone-Based Eye, Skin, and Voice Data: Scoping Review. *JMIR AI*. 2025 Mar 25;4:e59094.
66. De Caterina R, Martinez JA, Kohlmeier M. Nutrigenetics and Nutrigenomics. Fundamentals of Individualized Nutrition 1st edition Academic Press Boca raton 2019. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):28-46.
67. da Conceição AR, Bressan J, Cuervo M, Mansego ML, Martínez JA, Riezu-Boj JI, Milagro FI. Relationship between blood DNA methylation, diet quality indices and metabolic health: Data from Obekit study. *J Nutr Biochem*. 2025 Feb;136:109805.
68. de Cuevillas B, Alvarez-Alvarez I, Riezu-Boj JI, Navas-Carretero S, Martinez JA. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits. *Sci Rep*. 2021 Nov 8;11(1):21859.
69. de Cuevillas B, Álvarez Álvarez I, Cuervo M, Fernández Montero A, Navas Carretero S, Martínez JA. Definition of nutritionally qualitative categorizing (proto)nutritypes and a pilot quantitative nutrimeter for mirroring nutritional well-being based on a quality of life health related questionnaire. *Nutr Hosp*. 2019 Aug 26;36(4):862-874.

70. de Cuevillas B, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Galera Alquegui S, Babio N, Pastor-Villaescusa B, Gil-Campos M, Leis R, De Miguel-Etayo P, Moreno LA, Salas-Salvadó J, Martínez JA, Navas-Carretero S. Parent-child microbiota relationships involved in childhood obesity: A CORALS ancillary study. *Nutrition*. 2025 Feb;130:112603.
71. DeGregory KW, Kuiper P, DeSilvio T, Pleuss JD, Miller R, Roginski JW, et al. A review of machine learning in obesity. *Obes Rev*. 2018 May;19(5):668-685.
72. De la Fuente B, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA, Riezu-Boj JI, Zalba G, Martí Del Moral A, García-Calzón S. Beneficial Effects of a Moderately High-Protein Diet on Telomere Length in Subjects with Overweight or Obesity. *Nutrients*. 2025 Jan 17;17(2):319.
73. de la Garza AL, Zonenszain-Laiter Y. Unidad, individualidad y unicidad de la persona en el balance riesgos/beneficios del uso de las pruebas nutrigenéticas en la práctica clínica. *Acta bioethica*. 2022;28(2):215-226.
74. de la Garza AL, Zonenszain-Laiter Y. Análisis bioético del uso de la biotecnología genómica en la nutrición translacional. *Persona y Bioética*. 2022; 26(2), e2624.
75. de Las Hazas MCL, Dávalos A. Individualization, Precision Nutrition Developments for the 21st Century. In: Haslberger, A.G. (eds) *Advances in Precision Nutrition, Personalization and Healthy Aging*. 2022. Springer, Cham.
76. de la O V, de Cuevillas B, Henkrich M, Vizmanos B, Nuñez-Garcia M, Sa-joux I, de Luis D, Martínez JA. Phenotype-Driven Variability in Longitudinal Body Composition Changes After a Very Low-Calorie Ketogenic Intervention: A Machine Learning Cluster Approach. *J Pers Med*. 2025 Jun 14;15(6):251.
77. de la O V, Fernández-Cruz E, Matía Matin P, Larrad-Sainz A, Espadas Gil JL, Barabash A, Fernández-Díaz CM, Calle-Pascual AL, Rubio-Herrera MA, Martínez JA. Translational Algorithms for Technological Dietary Quality Assessment Integrating Nutrimetabolic Data with Machine Learning Methods. *Nutrients*. 2024 Nov 7;16(22):3817.
78. de la O V, Fernández-Cruz E, Valdés A, Cifuentes A, Walton J, Martínez JA. Exhaustive Search of Dietary Intake Biomarkers as Objective Tools for Personalized Nutrimetabolomics and Precision Nutrition Implementation. *Nutr Rev*. 2025 May 1;83(5):925-942.

79. de Luis D. Inteligencia artificial generativa ChatGPT en nutrición clínica: avances y desafíos [Generative artificial intelligence ChatGPT in clinical nutrition-Advances and challenges]. *Nutr Hosp.* 2025 Sep 4;42(4):797-806. Spanish.
80. de Luis D, Cebria A, Primo D, Nozal S, Izaola O, Godoy EJ, Lopez Gomez JJ. Impact of Hydroxy-Methyl-Butyrate Supplementation on Malnourished Patients Assessed Using AI-Enhanced Ultrasound Imaging. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025 Feb;16(1):e13700.
81. de Luis D, López Gómez JJ, Barajas Galindo DE, García García C. Role of artificial intelligence in predicting disease-related malnutrition - A narrative review. *Nutr Hosp.* 2025 Apr 21;42(1):173-183. English.
82. de Oliveira Melo NC, Cuevas-Sierra A, Souto VF, Martínez JA. Biological Rhythms, Chrono-Nutrition, and Gut Microbiota: Epigenomics Insights for Precision Nutrition and Metabolic Health. *Biomolecules.* 2024 May 6;14(5):559.
83. Fernández-Cruz E, de la O V, Fernández CM, Rubio-Herrera MÁ, Matía-Martín P, Calle-Pascual AL, Barabash A, Martínez JA. Upgraded Estimation of Dietary Intake Using Phenotypic and Biochemical Markers by Supervised Equations: Applicability for Categorizing DQI. *J Am Nutr Assoc.* 2025 Nov 10:1-14.
84. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2017 Aug 22;9(8):913.
85. Delisle H, Shrimpton R, Blaney S, et al. Capacity-building for a strong public health nutrition workforce in low-resource countries. *Bull World Health Organ.* 2017;95(5):385-388.
86. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Lopez JJ. FTO variant RS 1121980 interact with metabolic response after weight loss with a meal replacement hypocaloric diet in Caucasian obese subjects.
87. de Roos B, Brennan L. Personalised Interventions-A Precision Approach for the Next Generation of Dietary Intervention Studies. *Nutrients.* 2017 Aug 9;9(8):847.
88. Domínguez-López I, Galkina P, Parilli-Moser I, Arancibia-Riveros C, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Malcampo M, Martínez

- JA,Tojal-Sierra L, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Rubín-García M, Pintó X, Fernández-Aranda F, Delgado-Rodríguez M, Barabash-Bustelo A, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Toledo E, Atzeni A, Asensio EM, Vera N, García-Ríos A, Torres-Collado L, Pérez-Farinós N, Zulet M, Chaplin A, Casas R, Martín-Peláez S, Vaquero-Luna J, Gómez-Pérez AM, Vázquez-Ruiz Z, ShyamS, Ortega-Azorín C, Talens N, Peña-Orihuela PJ, Oncina-Canovas A, Diez-Espino J, Babio N, Fitó M, Lamuela-Raventós RM. Microbial Phenolic Metabolites Are Associated with Improved Cognitive Health. *Mol Nutr Food Res*. 2024 Jan;68(2):e2300183.
89. Domínguez-Reyes T, Astudillo-López CC, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Castro-Alarcón N, Moreno-Godínez ME, Parra-Rojas I. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis*. 2015 Sep 13;14:106.
90. Dos Santos K, Rosado EL, da Fonseca ACP, Belfort GP, da Silva LBG, Ribeiro-Alves M, Zembrzuski VM, Campos M Jr, Zajdenverg L, Drehmer M, Martínez JA, Saunders C. A Pilot Study of Dietetic, Phenotypic, and Genotypic Features Influencing Hypertensive Disorders of Pregnancy in Women with Pregestational Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2023 Apr 28;13(5):1104.
91. Du, X., Aristizabal-Henao, J. J., Garrett, T. J., Brochhausen, M., Hogan, W. R. y Lemas, D. J. (2022). Una lista de verificación para el análisis computacional reproducible en la investigación metabolómica clínica. *Metabolitos*, 12(1), 87. doi: 10.3390/metabo12010087.
92. Ebbeling, C. B., Leidig, M. M., Feldman, H. A., Lovesky, M. M. y Ludwig, D. S. (2007). Efectos de una carga glucémica baja vs dieta baja en grasas en adultos jóvenes obesos: un ensayo aleatorizado. *JAMA*, 297(19), 2092-2102.
93. Enattah, N. S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J. D., Peltonen, L. y Järvelä, I. (2002). Identificación de una variante asociada con hipolactasia de tipo adulto. *Nature Genetics*, 30(2), 233-237.
94. Erratum in: *Biol Proced Online*. 2024 Apr 4;26(1):8. doi: 10.1186/s12575-024-00235-4.
95. Escher NA, Andrade GC, Ghosh-Jerath S, Millett C, Seferidi P. The effect of nutrition-specific and nutrition-sensitive interventions on the double burden

- of malnutrition in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2024 Mar;12(3):e419-e432.
96. Etayo-Urtasun P, Sáez de Asteasu ML, Izquierdo M. Effects of Exercise on DNA Methylation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Sports Med.* 2024 Jun 5. doi: 10.1007/s40279-024-02033-0. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Dec;26(24):9336-9344.
97. Faiyazuddin M, Rahman SJQ, Anand G, Siddiqui RK, Mehta R, Khatib MN, et al. The Impact of Artificial Intelligence on Healthcare: A Comprehensive Review of Advancements in Diagnostics, Treatment, and Operational Efficiency. *Health Sci Rep.* 2025 Jan 5;8(1):e70312.
98. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, Milner J, Koh WP, Xie L, Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung KY, Head R. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011;4(2):69-89.
99. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Choi MS, Curi R, de Luis DA, Gil Á, Kang JX, Martin RL, Milagro FI, Nicollotti CF, Nonino CB, Ordovas JM, Parslow VR, Portillo MP, Santos JL, Serhan CN, Simopoulos AP, Velázquez-Arellano A, Zulet MA, Martínez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition:Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(1):12-27. Fitó M, Melander O, Martínez JA, Toledo E, Carpéné C, Corella D. Advances in Integrating Traditional and Omic Biomarkers When Analyzing the Effects of the Mediterranean Diet Intervention in Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9). Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Future Perspectives of Personalized Weight Loss Interventions Based on Nutrigenetic, Epigenetic, and Metagenomic Data. *J Nutr.* 2016; 146:905S-912S. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17034. Jinnette R, Narita A, Manning B, McNaughton SA, Mathers JC, Livingstone KM. Does Personalized Nutrition Advice Improve Dietary Intake in Healthy Adults? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2021 Jun 1;12(3):657-669.
100. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Choi MS, Curi R, de Luis DA, Gil Á, Kang JX, Martin RL, Milagro FI,

- Nicoletti CF, Nonino CB, Ordovas JM, Parslow VR, Portillo MP, Santos JL, Serhan CN, Simopoulos AP, Velázquez-Arellano A, Zulet MA, Martinez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):12-27.
101. Fernández-Cruz E, de la O V, Fernández-Díaz CM, Matía-Martín P, Rubio-Herrera MÁ, Amigó N, Calle-Pascual AL, Martínez JA. Urinary Hippuric Acid as a Sex-Dependent Biomarker for Fruit and Nut Intake Raised from the EAT-Lancet Index and Nuclear Magnetic Resonance Analysis. *Metabolites*. 2025 May 23;15(6):348.
102. Fernandez-Sanjurjo M, Pinto-Hernandez P, Dávalos A, Díaz-Martínez ÁE, Martín-Hernández R, Castilla-Silgado J, Toyos-Rodríguez C, Whitham M, Amado-Rodríguez L, Muñiz-Albaiceta G, Terrados N, Fernández-García B, Iglesias-Gutiérrez E. Next-generation sequencing reveals that miR-16-5p, miR-19a-3p, miR-451a, and miR-25-3p cargo in plasma extracellular vesicles differentiates sedentary young males from athletes. *Eur J Sport Sci*. 2024 Jun;24(6):766-776.
103. Fernández-Sanjurjo M, Díaz-Martínez ÁE, Díez-Robles S, González-González F, de Gonzalo-Calvo D, Rabadán M, Dávalos A, Fernández-García B, Iglesias-Gutiérrez E. Circulating MicroRNA Profiling Reveals Specific Subsignatures in Response to a Maximal Incremental Exercise Test. *J Strength Cond Res*. 2021 Feb 1;35(2):287-291.
104. Fernández Velasco P, Pérez López P, Torres Torres B, Delgado E, de Luis D, Díaz Soto G. Clinical Evaluation of an Artificial Intelligence-Based Decision Support System for the Diagnosis and American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System Classification of Thyroid Nodules. *Thyroid*. 2024 Apr;34(4):510-518.
105. Ferreira DD, Ferreira LG, Amorim KA, Delfino DCT, Ferreira ACBH, Souza LPCE. Assessing the Links Between Artificial Intelligence and Precision Nutrition. *Curr Nutr Rep*. 2025 Mar 15;14(1):47.
106. Ferrero G, Carpi S, Polini B, Pardini B, Nieri P, Impeduglia A, Grioni S, Tarallo S, Naccarati A. Intake of Natural Compounds and Circulating microRNA Expression Levels: Their Relationship Investigated in Healthy Subjects With Different Dietary Habits. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 14;11:619200.

107. Fitó M, Melander O, Martínez JA, Toledo E, Carpéné C, Corella D. Advances in Integrating Traditional and Omic Biomarkers When Analyzing the Effects of the Mediterranean Diet Intervention in Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1469. Published 2016 Sep 2.
108. Fragiadakis GK, Wastyk HC, Robinson JL, Sonnenburg ED, Sonnenburg JL, Gardner CD. Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *Am J Clin Nutr.* 2020 Jun 1;111(6):1127-1136.
109. Fu L, Li YN, Luo D, Deng S, Hu YQ. Plausible relationship between homocysteine and obesity risk via MTHFR gene: a meta-analysis of 38,317 individuals implementing Mendelian randomization. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Jul 23;12:1201-1212.
110. Galarregui C, Navas-Carretero S, Zulet MA, González-Navarro CJ, Martínez JA, de Cuevillas B, Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Reglero G, Ramirez de Molina A, Chausa P, Iniesta JM, Hernando ME, Gómez EJ, Garcia-Rudolph A, García-Molina A, Loria-Kohen V, Abete I. Precision nutrition impact on metabolic health and quality of life in aging population after a 3-month intervention: A randomized intervention. *J Nutr Health Aging.* 2024 Jul;28(7):100289.
111. Galbete C, Kröger J, Jannasch F, Iqbal K, Schwingshackl L, Schwedhelm C, Weikert C, Boeing H, Schulze MB. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med.* 2018 Jun 27;16(1):99.
112. García S, Pastor R, Monserrat-Mesquida M, Álvarez-Álvarez L, Rubín-García M, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Martínez JA, Tojal-Sierra L, Wärnber J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Cano-Ibañez N, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Buil-Cosiales P, Martínez-Rodríguez MÁ, Coltell O, Castañer O, Garcia-Rios A, Barceló CGómez-Gracia E, Zulet MÁ, Konieczna J, Casas R, Massó-Guijarro P, Goicolea-Güemez L, Bernal-López MR, Bes-Rastrollo M, Shyam S, González JI, Zomeño MD, Peña-Orihuela PJ, González-Palacios S, Toledo E, Khoury N, Perez KA, Martín-Sánchez V, Tur JA, Bouzas C. Ultra-processed foods consumption as a promoting factor of greenhouse gas emissions, water, energy, and land use: A longitudinal assessment. *Sci Total Environ.* 2023 Sep 15;891:164417.

113. García-Álvarez NC, Riezu-Boj JI, Martínez JA, Predictive Tool Based on DNA Methylation Data for Personalized Weight Loss through Different Dietary Strategies: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023 Dec6;15(24):5023. doi: 10.3390/nu15245023. PMID: 38140282; PMCID: PMC10746100
- García S, Pastor R, Monserrat-Mesquida M, Álvarez-Álvarez L, Rubín-García M, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Goday A, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, Lopez-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem L, Riquelme-Gallego B, Pintó X, Gaforio JJ, Matía P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Sayón-Orea C, Guillem-Saiz P, Valle-Hita C, Cabanes R, Abete I, Goicolea-Güemez L, Gómez-Gracia E, Tercero-Maciá C, Colom A, García-Ríos A, Castro-Barquero S, Fernández-García JC, Santos-Lozano JM, Cenoz JC, Barragán R, Khoury N, Castañer O, Zulet MÁ, Vaquero-Luna J, Bes-Rastrollo M, de Las Heras-Delgado S, Ciurana R, Martín-Sánchez V, Tur JA, Bouzas C. Metabolic syndrome criteria and severity and carbon dioxide(emissions in an adult population. *Global Health*. 2023 Jul13;19(1):50.
114. García-Herreros S, López Gómez JJ, Cebria A, Izaola O, Salvador Coloma P, Nozal S, Cano J, Primo D, Godoy EJ, de Luis D. Validation of an Artificial Intelligence-Based Ultrasound Imaging System for Quantifying Muscle Architecture Parameters of the Rectus Femoris in Disease-Related Malnutrition (DRM). *Nutrients*. 2024 Jun 8;16(12):1806.
115. Garcia-Lacarte, M., Mansego, M. L., Zulet, M. A., Martinez, J. A. y Milagro, F. I. (2019). miR-1185-1 y miR-548q son biomarcadores de respuesta a la pérdida de peso y regulan la expresión de GSK3B. *Celdas*, 8(12), 1548.
116. García-Perea A, Fernández-Cruz E, de la O-Pascual V, Gonzalez-Zorzano E, Moreno-Aliaga MJ, Tur JA, Martinez JA. Nutritional and Lifestyle Features in a Mediterranean Cohort: An Epidemiological Instrument for Categorizing Metabotypes Based on a Computational Algorithm. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 8;60(4):610.
117. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1958-1972.
118. Gil Hernandez Á. Retos actuales de la investigación en nutrición aplicada: ¿persona o población? [Current challenges of nutrition applied research: ¿person or population?]. *Nutr Hosp*. 2018;35(Spec No4):39-43. González-Mu-

- niesa P, Martínez JA. Precision Nutrition and Metabolic Syndrome Management. *Nutrients*. 2019;11(10):2411. Published 2019 Oct 9.
119. Gil A, Martínez JA. Guide and Proceedings of the International Union of Nutritional Sciences 21st International Congress of Nutrition Held in Buenos Aires, Argentina, 15-20 October 2017. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S1-S3.
120. Gjetting T, Romstad A, Haavik J, Knappskog PM, Acosta AX, Silva WA Jr, Zago MA, Guldberg P, Gütler F. A phenylalanine hydroxylase amino acid polymorphism with implications for molecular diagnostics. *Mol Genet Metab*. 2001 Jul;73(3):280-4.
121. Goni L, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA. Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation markers associated with central obesity and regulation of body weight. *Nutr Rev*. 2014 Nov;72(11):673-90.
122. González-Becerra K, González-Cantero JO, Martín-Moreno AM, Barrón-Cabrera E, Mora-Jiménez A, Martínez-López E. Brief intervention as strategy treatment that improves nutritional adherence in obesity: a pilot study. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2023;10:68-75.
123. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Rieu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, Martínez JA. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis*. 2019 Oct 15;18(1):178.
124. González-Palacios S, Oncina-Cánovas A, García-de-la-Hera M, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Schröder H, Martínez JA, Alonso-GómezÁM, Wärnberg J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra, Serra-Majem JL, Cano-Ibáñez N, Tur JA, Martín-Sánchez V, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Bes-RastrolloM, Atzeni A, Sorli JV, Zomeño MD, Peña-Orihuela PJ, Compañ-Gabucio LM, Barón-López FJ, Zulet MÁ, Konieczna J, Casas RM, Garrido-Garrido EM, Tojal-Sierra L, Gomez-Perez AM, Ruiz-Canela M, Palau A, Saiz C, Pérez-Vega KA, Garcia-Rios A, Torres-Collado L, Basterra-Gortari J, Garcidueñas-Fimbres TE, Malcampo M, Vioque J; PREDIMED-PLUS Trial investigators. Increased ultra-processed food consumption is associated with worsening of cardiometabolic risk factors in adults with metabolic syndrome: Longitudinal analysis from a randomized trial. *Atherosclerosis*. 2023 Jul;377:12-23.

125. González-Quijano GK, León-Reyes G, Rosado EL, Martínez JA, de Luis DA, Ramos-Lopez O, Tejero ME. Effect of Genotype on the Response to Diet in Cardiovascular Disease-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2024 Nov 16;12(22):2292. doi: 10.3390/healthcare12222292. PMID: 39595489; PMCID: PMC11593456. Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1201-1208.
126. Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, Hu FB. Use of Metabolomics in Improving Assessment of Dietary Intake. *Clin Chem*. 2018 Jan;64(1):82-98.
127. Guasch-Ferré M, Santos JL, Martínez-González MA, Clish CB, Razquin C, Wang D, Liang L, Li J, Dennis C, Corella D, Muñoz-Bravo C, Romaguera D, Estruch R, Santos-Lozano JM, Castañer O, Alonso-Gómez A, Serra-Majem L, Ros E, Canudas S, Asensio EM, Fitó M, Pierce K, Martínez JA, Salas-Salvadó J, Toledo E, Hu FB, Ruiz-Canela M. Glycolysis/gluconeogenesis- and tricarboxylic acid cycle-related metabolites, Mediterranean diet, and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2020 Apr 1;111(4):835-844.
128. Habehh, H. y Gohel, S. (2021). Aprendizaje automático en el cuidado de la salud. *Genómica actual*, 22(4), 291–300.
129. Hemler EC, Hu FB. Plant-Based Diets for Personal, Population, and Planetary Health. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl_4):S275-S283.
130. Hietaranta-Luoma, H. L., Tahvonen, R., Iso-Touru, T., Puolijoki, H. y Hopia, A. (2014). Un estudio de intervención de consejos dietéticos y de actividad física individuales, basados en el genotipo apoE: impacto en el comportamiento de salud. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 7(3), 161-174.
131. Higuera-Gómez A, de Cuevillas B, Ribot-Rodríguez R, San-Cristobal R, de la O, V, Dos Santos K, Cuevas-Sierra A, Martínez JA. Reciprocal and Differential Influences of Mediterranean Diet and Physical Activity on Adiposity in a Cohort of Young and Older than 40 Years Adults. *Nutrients*. 2024 Jun 5;16(11):1777.
132. Higuera-Gómez A, de la O V, San-Cristobal R, Ribot-Rodríguez R, Espinosa-Salinas I, Dávalos A, Portillo MP, Martínez JA. From predi algorithm based on health and lifestyle traits to categorize lifemetabotypes in the NU-TRiMDEA cohort. *Sci Rep*. 2024 Oct 22;14(1):24835.
133. Höchsman C, Yang S, Ordovás JM, Dorling JL, Champagne CM, Apolzan JW, Greenway FL, Cardel MI, Foster GD, Martin CK. The Personalized Nu-

- trition Study (POINTS): evaluation of a genetically informed weight loss approach, a Randomized Clinical Trial. *Nat Commun.* 2023 Oct 9;14(1):6321.
134. Horne J, Gilliland J, O'Connor C, Seabrook J, Hannaberg P, Madill J. Study protocol of a pragmatic randomized controlled trial incorporated into the Group Lifestyle Balance™ program: the nutrigenomics, overweight/obesity and weight management trial (the NOW trial). *BMC Public Health.* 2019 Mar 15;19(1):310.
135. Horne J, Gilliland J, O'Connor C, Seabrook J, Madill J. Enhanced long-term dietary change and adherence in a nutrigenomics-guided lifestyle intervention compared to a population-based (GLB/DPP) lifestyle intervention for weight management: results from the NOW randomised controlled trial. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020 May 21;3(1):49-59.
136. Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, Mirmiran P, Sedaghati-Khayat B, Azizi F. The interaction of fat mass and obesity associated gene polymorphisms and dietary fiber intake in relation to obesity phenotypes. *Sci Rep.* 2017 Dec 22;7(1):18057.
137. Hughes, D. A., Bacigalupo, R., Wang, J., Rühlemann, M. C., Tito, R. Y., Fality, G.,... Raes, J. (2020). Asociaciones de todo el genoma de la variación del microbioma intestinal humano e implicaciones para los análisis de inferencia causal. *Microbiología de la naturaleza*, 5(9), 1079-1087.
138. Hurlimann T, Robitaille J, Vohl MC, Godard B. Ethical considerations in the implementation of nutrigenetics/nutrigenomics. *Per Med.* 2017 Jan;14(1):75-83.
139. Ibero-Baraibar I, Romo-Hualde A, Gonzalez-Navarro CJ, Zulet MA, Martínez JA. The urinary metabolomic profile following the intake of meals supplemented with a cocoa extract in middle-aged obese subjects. *Food Funct.* 2016 Apr;7(4):1924-31.
140. Ibero-Baraibar I, Perez-Cornago A, Ramirez MJ, Martínez JA, Zulet MA. An Increase in Plasma Homovanillic Acid with Cocoa Extract Consumption Is Associated with the Alleviation of Depressive Symptoms in Overweight or Obese Adults on an Energy Restricted Diet in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2015 Apr 1;146(4):897S-904S.
141. Ibero-Baraibar I, Romo-Hualde A, Gonzalez-Navarro CJ, Zulet MA, Martínez JA. The urinary metabolomic profile following the intake of meals sup-

- plemented with a cocoa extract in middle-aged obese subjects. *Food Funct.* 2016 Apr;7(4):1924-31.
142. Iglesias-Vázquez L, Garcidueñas-Fimbres TE, Gómez-Martínez C, Castro-Collado C, Leis R, Fernández de la Puente M, Moreno LA, Navas-Carretero S, Corella D, Moreira Echeverría A, Jurado-Castro JM, Picáns-Leis R, Ni J, Miguel-Berges ML, Martínez JA, Benedicto-Toboso MI, Llorente-Cantareiro F, Vázquez-Cobela R, Feliu A, Masip G, Pastor-Villaescusa B, Gil-Campos M, Escribano J, Babio N. Sleep duration moderates association between screen time and emotional and behavioural problems in young children. *World J Pediatr.* 2025 Sep 23.
143. Iqbal U, Tanweer A, Rahmani AR, Greenfield D, Lee LT, Li YJ. Impact of large language model (ChatGPT) in healthcare: an umbrella review and evidence synthesis. *J Biomed Sci.* 2025 May 7;32(1):45.
144. Izquierdo AG, Carreira MC, Rodriguez-Carnero G, Fernandez-Quintela A, Sueiro AM, Martinez-Olmos MA, Guzman G, De Luis D, Pinhel MAS, Nicoletti CF, Nonino CB, Ortega FJ, Portillo MP, Fernandez-Real JM, Casanueva FF, Crujeiras AB. Weight loss normalizes enhanced expression of the oncogene survivin in visceral adipose tissue and blood leukocytes from individuals with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2021 Jan;45(1):206-216.
145. Izquierdo AG, Lorenzo PM, Costa-Fraga N, Primo-Martin D, Rodriguez-Carnero G, Nicoletti CF, Martinez JA, Casanueva FF, de Luis D, Diaz-Lagares A, Crujeiras AB. Epigenetic Aging Acceleration in Obesity Is Slowed Down by Nutritional Ketosis Following Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VL-CKD): A New Perspective to Reverse Biological Age. *Nutrients.* 2025 Mar 18;17(6):1060.
146. Jakubowicz, D., Wainstein, J., Landau, Z., Raz, I., Ahren, B., Chapnik, N.,... Froy, O. (2017). Influencias del desayuno en la expresión génica del reloj y la glucemia posprandial en individuos sanos e individuos con diabetes: un ensayo clínico aleatorizado. *Cuidado de la diabetes*, 40(11), 1573-1579.
147. Jaromy M, Miller JD. Potential Clinical Applications for Continuous Ketone Monitoring in the Hospitalized Patient with Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2022 Oct;22(10):501-510.
148. Jeong D, Park K, Lee J, Choi J, Du H, Jeong H, Li L, Sakai K, Kang S. Effects of Resistance Exercise and Essential Amino Acid Intake on Muscle

- Quality, Myokine, and Inflammation Factors in Young Adult Males. *Nutrients*. 2024 May 29;16(11):1688.
149. Jocken JW, Langin D, Smit E, Saris WH, Valle C, Hul GB, Holm C, Arner P, Blaak EE. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2292-9.
150. Johnson, C. H., Ivanisevic, J. y Siuzdak, G. (2016). Metabolómica: más allá de los biomarcadores y hacia los mecanismos. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(7), 451-459.
151. Juengst, E.T., Van Rie, A. (2020). Transparencia, confianza y bienestar comunitario: hacia un marco ético de salud pública de precisión para la era de la genómica. *Medicina del genoma*, 12, 98.
152. Jurado-Castro JM, Pastor-Villaescusa B, Castro-Collado C, Gil-Campos M, LeisR, Babio N, Moreno LA, Navas-Carretero S, Portolés O, Echeverría AM, De Laorre-Aguilar MJ, Picáns-Leis R, Salas-Salvadó J, de Miguel-Etayo P, Flores-Rojas K, Vázquez-Cobela R, Sales JV, Miguel-Berges ML, Izquierdo-López I, Gómez-Martínez C, Córdoba-Rodríguez DP, Mimbrero G, Llorente-Cantarero FJ; CORAL Study investigators. Evaluation of Physical Activity, Sedentary Patterns, and Lifestyle Behavior in Spanish Preschool Children from the CORALS Cohort. *Sports Med Open*. 2025 Jun 9;11(1):71.
153. Kalmpourtzidou, A., Eilander, A. y Talsma, E. F. (2020). Global Vegetable Intake and Supply Compared to Recommendations: A Systematic Review. *Nutrientes*, 12(6), 1558. Extraído de <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1558>
- Khorraminezhad, L., Leclercq, M., Droit, A., Bilodeau, J. F. y Rudkowska, I. (2020). Análisis estadísticos y de aprendizaje automático en estudios de genómica nutricional. *Nutrientes*, 12(10), 3140.
154. Kaloudis E, Kouti V, Triantafillou FM, Ventouris P, Pavlidis R, Bountziouka V. AI-Powered Analysis of Weight Loss Reports from Reddit: Unlocking Social Media's Potential in Dietary Assessment. *Nutrients*. 2025 Feb 27;17(5):818.
155. Kasartzian DI, Tsiampalis T. Transforming Cardiovascular Risk Prediction: A Review of Machine Learning and Artificial Intelligence Innovations. *Life (Basel)*. 2025 Jan 14;15(1):94.
156. Kassem H, Beevi AA, Basheer S, Lutfi G, Cheikh Ismail L, Papandreou D. Investigation and Assessment of AI's Role in Nutrition-An Updated Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*. 2025 Jan 5;17(1):190.

157. Khokhar PB, Gravino C, Palomba F. Advances in artificial intelligence for diabetes prediction: insights from a systematic literature review. *Artif Intell Med.* 2025 Jun;164:103132.
158. Khoury N, Martínez MÁ, Garcidueñas-Fimbres TE, Pastor-Villaescusa B, Leis R, de Las Heras-Delgado S, Miguel-Berges ML, Navas-Carretero S, Portoles O, Pérez-Vega KA, Jurado-Castro JM, Vázquez-Cobela R, Mimbrero G, Andía Horne R, Martínez JA, Flores-Rojas K, Picáns-Leis R, Luque V, Moreno LA, Castro-Collado C, Gil-Campos M, Salas-Salvadó J, Babio N. Ultraprocessed Food Consumption and Cardiometabolic Risk Factors in Children. *JAMA Netw Open.* 2024 May;17(5):e2411852.
159. Kim E, Bisson WH, Löhr CV, Williams DE, Ho E, Dashwood RH, Rajendran P. Histone and Non-Histone Targets of Dietary Deacetylase Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(7):714-31.
160. Kirk D, Kok E, Tufano M, Tekinerdogan B, Feskens EJM, Camps G. Machine Learning in Nutrition Research. *Adv Nutr.* 2022 Dec 22;13(6):2573-2589.
161. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, Görman U, Allayee H, Prasad C, Kang JX, Nicoletti CF, Martinez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(1):28-46. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD, Erar B, Florez JC, Jablonski KA, LeVatte M, Keshteli A, H, Zarei P, Wishart D, S: Applications of Metabolomics to Precision Nutrition. *Lifestyle Genomics* 2021.
162. Kopalli SR, Shukla M, Jayaprakash B, Kundlas M, Srivastava A, Jagtap J, Gulati M, Chigurupati S, Ibrahim E, Khandige PS, Garcia DS, Koppula S, Gasmi A. Artificial intelligence in stroke rehabilitation: From acute care to long-term recovery. *Neuroscience.* 2025 Apr 19;572:214-231.
163. Kurnat-Thoma E. Educational and Ethical Considerations for Genetic Test Implementation Within Health Care Systems. *Netw Syst Med.* 2020 May 26;3(1):58-66.
164. Kühn S, Rieger UM. Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely absence of disease or infirmity. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(5):887.

165. Lee, J. Y., Jun, N. R., Yoon, D., Shin, C. y Baik, I. (2015). Asociación entre los patrones dietéticos en el pasado remoto y la longitud de los telómeros. *Revista europea de nutrición clínica*, 69(9), 1048–1052.
166. Lee BY, Ordovás JM, Parks EJ, Anderson CAM, Barabási AL, Clinton SK, et al. Research gaps and opportunities in precision nutrition: an NIH workshop report. *Am J Clin Nutr*. 2022 Dec 19;116(6):1877-1900.
167. Leung, C. W., Laraia, B. A., Needham, B. L., Rehkopf, D. H., Adler, N. E., Lin, J., Blackburn, E. H. y Epel, E. S. (2014). Soda y envejecimiento celular: asociaciones entre el consumo de bebidas endulzadas con azúcar y la longitud de los telómeros leucocitarios en adultos sanos de las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición. *Revista estadounidense de salud pública*, 104(12), 2425–2431.
168. Li E, Ai F, Tian Q, Yang H, Tang P, Guo B. Develop and validate machine learning models to predict the risk of depressive symptoms in older adults with cognitive impairment. *BMC Psychiatry*. 2025 Mar 11;25(1):219.
169. Li L, Yu H, Zhang H, Wang J, Hu W. Association between MTHFR C677T polymorphism and risk of coronary artery disease in the Chinese population: meta-analysis. *Herz*. 2022 Dec;47(6):553-563.
170. Lian R, Tang H, Chen Z, Chen X, Luo S, Jiang W, Jiang J, Yang M. Development and multi-center cross-setting validation of an explainable prediction model for sarcopenic obesity: a machine learning approach based on readily available clinical features. *Aging Clin Exp Res*. 2025 Mar 1;37(1):63.
171. Limketkai BN, Mauldin K, Manitius N, Jalilian L, Salonen BR. The Age of Artificial Intelligence: Use of Digital Technology in Clinical Nutrition. *Curr Surg Rep*. 2021;9(7):20.
172. Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Navas-Carretero, S., San-Cristobal, R., Forster, H., Woolhead, C.,... en nombre de Food4Me, S. (2021). El asesoramiento nutricional personalizado reduce la ingesta de alimentos y bebidas discretionales: hallazgos del ensayo controlado aleatorio Food4Me. *Revista Internacional de Nutrición Conductual y Actividad Física*, 18(1), 70.
173. Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Navas-Carretero, S., San-Cristobal, R., Macready, A. L., Fallaize, R.,... Mathers, J. C. (2016). Efecto de un ensayo aleatorizado de nutrición personalizado basado en Internet sobre los cambios dietéticos asociados con la dieta mediterránea: el estudio Food4Me. *Revista Americana de Nutrición Clínica*.

174. Li X, Qi L. Epigenetics in Precision Nutrition. *J Pers Med.* 2022 Mar 28;12(4):533.
175. Li X, Shao X, Bazzano LA, Xue Q, Koseva BS, Grundberg E, Shai I, Bray GA, Sacks FM, Qi L. Blood DNA methylation at TXNIP and glycemic changes in response to weight-loss diet interventions: the POUNDS lost trial. *Int J Obes (Lond).* 2022 Jun;46(6):1122-1127.
176. Loftfield E, Stepien M, Viallon V, Trijsburg L, Rothwell JA, Robinot N, Biessy C, Bergdahl IA, Bodén S, Schulze MB, Bergman M, Weiderpass E, Schmidt JA, Zamora-Ros R, Nøst TH, Sandanger TM, Sonestedt E, Ohlsson B, Katzke V, Kaaks R, Ricceri F, Tjønneland A, Dahm CC, Sánchez MJ, Trichopoulou A, Tumino R, Chirlaque MD, Masala G, Ardanaz E, Vermeulen R, Brennan P, Albanes D, Weinstein SJ, Scalbert A, Freedman ND, Gunter MJ, Jenab M, Sinha R, Keski-Rahkonen P, Ferrari P. Novel Biomarkers of Habitual Alcohol Intake and Associations With Risk of Pancreatic and Liver Cancers and Liver Disease Mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Nov 2;113(11):1542-1550.
177. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022 Feb;23(2):120-133.
178. Lorente-Cebrián S, González-Muniesa P, Milagro FI, Martínez JA. MicroRNAs and other non-coding RNAs in adipose tissue and obesity: emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. *Clin Sci (Lond).* 2019 3;133(1):23-40. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, Bressan J, Martínez JA, Martí A. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *FASEB J.* 2015; 29(9):3595-611. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalin-ske KL. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Adv Nutr.* 2014; 5(1):71-81. Martínez JA, Navas-Carretero S, Saris WH, Astrup A. Personalized weight loss strategies-the role of macronutrient distribution. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(12):749-60. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives.
179. Lorente-Cebrián S, Herrera K, I Milagro F, Sánchez J, de la Garza AL, Castro H. miRNAs and Novel Food Compounds Related to the Browning Process. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 28;20(23):5998.
180. Léniz A, Martínez-Maqueda D, Fernández-Quintela A, Pérez-Jiménez J, Portillo MP. Potential Relationship between the Changes in Circulating mi-

- croRNAs and the Improvement in Glycaemic Control Induced by Grape Pomace Supplementation. *Foods*. 2021 Sep 1;10(9):2059.
181. López-Miranda, J., Williams, C. y Lairon, D. (2007). Influencias dietéticas, fisiológicas, genéticas y patológicas en el metabolismo lipídico postprandial. *Revista británica de nutrición*, 98(3), 458-473.
182. Mantilla-Escalante DC, López de Las Hazas MC, Gil-Zamorano J, Del Pozo-Acebo L, Crespo MC, Martín-Hernández R, Del Saz A, Tomé-Carneiro J, Cardona F, Cornejo-Pareja I, García-Ruiz A, Briand O, Lasunción MA, Visioli F, Dávalos A. Postprandial Circulating miRNAs in Response to a Dietary Fat Challenge. *Nutrients*. 2019 Jun 13;11(6):1326.
183. Mantilla-Escalante DC, López de Las Hazas MC, Crespo MC, Martín-Hernández R, Tomé-Carneiro J, Del Pozo-Acebo L, Salas-Salvadó J, Bulló M, Dávalos A. Mediterranean diet enriched in extra-virgin olive oil or nuts modulates circulating exosomal non-coding RNAs. *Eur J Nutr*. 2021 Dec;60(8):4279-4293.
184. Marchetti J, Balbino KP, Hermsdorff HHM, Juvanhol LL, Martinez JA, Steemburgo T. Relationship between the FTO Genotype and Early Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: The Mediating Role of Central Obesity, Hypertension, and High Albuminuria. *Lifestyle Genom*. 2021;14(3):73-80.
185. Marcos-Pasero H, Colmenarejo G, Aguilar-Aguilar E, Ramírez de Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. Ranking of a wide multidomain set of predictor variables of children obesity by machine learning variable importance techniques. *Sci Rep*. 2021 Jan 21;11(1):1910.
186. Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, de la Iglesia R, Espinosa-Salinas I, Molina S, Colmenarejo G, Martínez JA, Ramírez de Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. “GENYAL” Study to Childhood Obesity Prevention: Methodology and Preliminary Results. *Front Nutr*. 2022 Mar 8;9:777384.
187. Martínez JA, Alonso-Bernáldez M, Martínez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Ramírez de Molina A, Dávalos A, Ramos-Lopez O. Machine learning insights concerning inflammatory and liver-related risk comorbidities in non-communicable and viral diseases. *World J Gastroenterol*. 2022 Nov 28;28(44):6230-6248.
188. Martínez J. A Perspectives on personalized nutrition for obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2014;7(1):I-III.

189. Martínez-González MA, Kim HS, Prakash V, Ramos-Lopez O, Zotor F, Martínez JA. Personalised, population and planetary nutrition for precision health. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021 Jun 2;4(1):355-358.
190. Martínez-Montoro JI, Cornejo-Pareja I, Díaz-López A, Sureda A, Toledo E, Abete I, Babio N, Tur JA, Martínez-González MA, Martínez JA, Fitó M, Salas-Salvadó J, Tinahones FJ; PREDIMED-Plus Investigators. Effect of an intensive lifestyle intervention on cystatin C-based kidney function in adults with overweight and obesity: From the PREDIMED-Plus trial. *J Intern Med*. 2025 Feb;297(2):141-155.
191. Martínez-Urbistondo M, Higuera-Gómez A, de Cuevillas B, Cuevas-Sierra A, Mellor-Pita S, Moreno-Torres V, Vargas JA, Castejón R, Martínez JA. Visceral fat, cardiovascular risk factors and quality of life in lupus activity categorised via complement C3. *Lupus Sci Med*. 2025 May 14;12(1):e001423.
192. Martínez-Urbistondo D, Pérez-Díaz-Del-Campo N, Landecho MF, Martínez JA. Alcohol Drinking Impacts on Adiposity and Steatotic Liver Disease: Concurrent Effects on Metabolic Pathways and Cardiovascular Risks. *Curr Obes Rep*. 2024 Sep;13(3):461-474.
193. Martín-Hernández R, Reglero G, Ordovás JM, Dávalos A. NutriGenomeDB: a nutrigenomics exploratory and analytical platform. *Database (Oxford)*. 2019 Jan 1;2019:baz097.
194. McNamara AE, Brennan L. Potential of food intake biomarkers in nutrition research. *Proc Nutr Soc*. 2020 May 26:1-11.
195. Megiorni, F. y Pizzuti, A. (2012). HLA-DQA1 y HLA-DQB1 en la predisposición a la enfermedad celíaca: implicaciones prácticas de la tipificación molecular HLA. *Revista de Ciencias Biomédicas*, 19(1), 88.
196. Meisel SF, Carere DA, Wardle J, Kalia SS, Moreno TA, Mountain JL, Roberts JS, Green RC; PGen Study Group. Explaining, not just predicting, drives interest in personal genomics. *Genome Med*. 2015 Aug 1;7(1):74.
197. Melo NCO, Cuevas-Sierra A, Fernández-Cruz E, de la O V, Martínez JA. Fecal Microbiota Composition as a Metagenomic Biomarker of Dietary Intake. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 3;24(5):4918.
198. Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, Ben-Shlomo Y, Cohen Y, Ofek T, Stevens J, Bachrach D, Kashyap P, Segal L, Nelson H. Model of per-

- sonalized postprandial glycemic response to food developed for an Israeli cohort predicts responses in Midwestern American individuals. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jul 1;110(1):63-75.
199. Merino J. Precision nutrition in diabetes: when population-based dietary advice gets personal. *Diabetologia.* 2022 Nov;65(11):1839-1848.
200. Micó V, San-Cristobal R, Martín R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem JL, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Martín Sánchez V, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, García-Arellano A, Pertusa-Martínez S, Chaplin A, García-Ríos A, Muñoz Bravo C, Schröder H, Babio N, Sorli JV, Gonzalez JI, Martínez-Urbistondo D, Toledo E, Bullón V, Ruiz-Canela M, Portillo MP, Macías-González M, Perez-Díaz-Del-Campo N, García-Gavilán J, Daimiel L, Martínez JA. Morbid liver manifestations are intrinsically bound to metabolic syndrome and nutrient intake based on a machine-learning cluster analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 6;13:936956.
201. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, Martínez JA, Ordovás JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int.* 2012 Nov;29(9):1180-94.
202. Millen BE, Abrams S, Adams-Campbell L, et al. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee Scientific Report: Development and Major Conclusions. *Adv Nutr.* 2016;7(3):438-444. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health.
203. Mills, S., Stanton, C., Lane, J. A., Smith, G. J. y Ross, R. P. (2019). Nutrición de precisión y el microbioma, Parte I: Estado actual de la ciencia. *Nutrientes,* 11(4), 923. Extraído de <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/923> Morgenstern, J. D., Rosella, L. C., Costa, A. P., de Souza, R. J. y Anderson, L. N. (2021). Perspectiva: Big Data y aprendizaje automático podrían ayudar a avanzar en la epidemiología nutricional. *Avances en nutrición* (Bethesda, Md.), 12(3), 621–631.
204. Miyazawa T, Hiratsuka Y, Toda M, Hatakeyama N, Ozawa H, Abe C, Cheng TY, Matsushima Y, Miyawaki Y, Ashida K, Iimura J, Tsuda T, Bushita H, Tomonobu K, Ohta S, Chung H, Omae Y, Yamamoto T, Morinaga M, Ochi

- H, Nakada H, Otsuka K, Miyazawa T. Artificial intelligence in food science and nutrition: a narrative review. *Nutr Rev*. 2022 Nov 7;80(12):2288-2300.
205. Mogna-Peláez P, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Clemente-Larramendi I, Esteban Echeverría S, Herrero JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Tobaruela-Resola AL, González-Muniesa P, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zulet MA. Sex-Dependent Gut Microbiota Features and Functional Signatures in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Nutrients*. 2024 Dec 4;16(23):4198.
206. Mogna-Peláez P, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Herrero JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Tobaruela-Resola AL, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zulet MA. Inflammatory markers as diagnostic and precision nutrition tools for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Results from the Fatty Liver inObesity trial. *Clin Nutr*. 2024 Jul;43(7):1770-1781.
207. Mortazavi, B. J. y Gutiérrez-Osuna, R. (2021). Una revisión de las innovaciones digitales para el monitoreo de la dieta y la nutrición de precisión. *Revista de ciencia y tecnología de la diabetes*, 19322968211041356. Publicación anticipada en línea.
208. Mutch DM, Temanni MR, Henegar C, Combes F, Pelloux V, Holst C, Sørensen TI, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, Viguerie N, Langin D, Zucker JD, Clément K. Adipose gene expression prior to weight loss can differentiate and weakly predict dietary responders. *PLoS One*. 2007 Dec 19;2(12):e1344.
209. Naumova EN, Hsieh A, Ran-Ressler RR, Jang CW, Huey SL, Dionisi F. Application of Artificial Intelligence to Lipid Nutrition: A Narrative Review. *Lipids*. 2025 Jul 29.
210. Navgire GS, Goel N, Sawhney G, Sharma M, Kaushik P, Mohanta YK, Mohanta TK, Al-Harrasi A. Analysis and Interpretation of metagenomics data: an approach. *Biol Proced Online*. 2022 Nov 19;24(1):18.
211. Newson AJ. The promise of public health ethics for precision medicine: the case of newborn preventive genomic sequencing. *Hum Genet*. 2022 May;141(5):1035-1043.
212. Niakan Kalhori SR, Najafi F, Hasannejadash H, Heydari S. Artificial intelligence-enabled obesity prediction: A systematic review of cohort data analysis. *Int J Med Inform*. 2025 Apr;196:105804.

213. Nicoletti CF, Assmann TS, Souza LL, Martinez JA. DNA Methylation and Non-Coding RNAs in Metabolic Disorders: Epigenetic Role of Nutrients, Dietary Patterns, and Weight Loss Interventions for Precision Nutrition. *Lifestyle Genom.* 2024;17(1):151-165.
214. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Noronha NY, Pinhel MAS, Dantas WS, Jácome A, Marchini JS, Gualano B, Crujeiras AB, Nonino CB. DNA methylation pattern changes following a short-term hypocaloric diet in women with obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Sep;74(9):1345-1353.
215. Nicoletti CF, Pinhel MAS, Diaz-Lagares A, Casanueva FF, Jácome A, Pinhanelli VC, de Oliveira BAP, Crujeiras AB, Nonino CB. DNA methylation screening after roux-en Y gastric bypass reveals the epigenetic signature stems from genes related to the surgery per se. *BMC Med Genomics.* 2019 May 27;12(1):72.
216. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(7):649-656. Herforth A, Arimond M, Álvarez-Sánchez C, Coates J, Christianson K, Muehlhoff E. A Global Review of Food-Based Dietary Guidelines [published correction appears in *Adv Nutr.* 2019 Jul 1;10(4):730]. *Adv Nutr.* 2019;10(4):590-605.
217. O'Donovan CB, Walsh MC, Woolhead C, Forster H, Celis-Morales C, Fallaize R, Macready AL, Marsaux CFM, Navas-Carretero S, Rodrigo San-Cristobal S, Kolossa S, Tsirigoti L, Mvrogianni C, Lambrinou CP, Moschonis G, Godlewska M, Surwill A, Traczyk I, Drevon CA, Daniel H, Manios Y, Martinez JA, Saris WHM, Lovegrove JA, Mathers JC, Gibney MJ, Gibney ER, Brennan L. Metabotyping for the development of tailored dietary advice solutions in a European population: the Food4Me study. *Br J Nutr.* 2017 Oct;118(8):561-569.
218. Olstad, D. L. y McIntyre, L. (2019). Reconceptualizar la salud pública de precisión. *BMJ Open*, 9(9), e030279-e030279.
219. Ormond KE, Borensztein MJ, Hallquist MLG, Buchanan AH, Faucett WA, Peay HL, Smith ME, Tricou EP, Uhlmann WR, Wain KE, Coughlin CR 2nd, On Behalf Of The Clinical Genome CADRe Workgroup. Defining the Critical Components of Informed Consent for Genetic Testing. *J Pers Med.* 2021 Dec 5;11(12):1304.
220. O'Sullivan A, Henrick B, Dixon B, Barile D, Zivkovic A, Smilowitz J, Lemay D, Martin W, German JB, Schaefer SE. 21st century toolkit for optimizing population health through precision nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):3004-3015.

221. Oulas, A., Pavloudi, C., Polymenakou, P., Pavlopoulos, G. A., Papanikolaou, N., Kotoulas, G.,... Iliopoulos, L. (2015). Metagenómica: herramientas y conocimientos para analizar datos de secuenciación de próxima generación derivados de estudios de biodiversidad. *Bioinformatics and Biology Insights*, 9, BBI. S12462.
222. Panaretos D, Koloverou E, Dimopoulos AC, Kouli GM, Vamvakari M, Tzavelas G, Pitsavos C, Panagiotakos DB. A comparison of statistical and machine-learning techniques in evaluating the association between dietary patterns and 10-year cardiometabolic risk (2002-2012): the ATTICA study. *Br J Nutr.* 2018 Aug;120(3):326-334.
223. Pang MD, Kjølbæk L, Bastings JJAJ, Andersen SSH, Umanets A, Sost MM, Navas-Carretero S, Reppas K, Finlayson G, Hodgkins CE, Del Álamo M, Lam T, Moshoyiannis H, Feskens EJM, Adam TCM, Goossens GH, Halford JCG, Harrold JA, Manios Y, Martinez JA, Blaak EE, Raben A. Effect of sweeteners and sweetness enhancers on weight management and gut microbiota composition in individuals with overweight or obesity: the SWEET study. *Nat Metab.* 2025 Oct 7.
224. Pano O, Sayón-Orea C, Hershey MS, de la O V, Fernández-Lázaro C, Bes-Rastrollo M, Martín-Moreno JM, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. The risk of incident depression when assessed with the Lifestyle and Well-Being Index. *Public Health.* 2023 Jul;220:165-171.
225. Park T, Mahmud T, Lee J, Hong S, Park JY, Ji Y, Chang T, Yi J, Kim MK, Patel RR, Kim DR, Kim YL, Lee H, Zhu F, Lee CH. A machine-learning-enabled smart neckband for monitoring dietary intake. *PNAS Nexus.* 2024 May 7;3(5):pgae156.
226. Pasquier L, Minguet G, Moisdon-Chataigner S, Jarno P, Denizeau P, Volf G, Odent S, Moutel G. How do non-geneticist physicians deal with genetic tests? A qualitative analysis. *Eur J Hum Genet.* 2022 Mar;30(3):320-331.
227. Patnaik RK, Lin YC, Agarwal A, Ho MC, Yeh JA. A pilot study for the prediction of liver function related scores using breath biomarkers and machine learning. *Sci Rep.* 2022 Feb 7;12(1):2032.
228. Pauwels S, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, Freson K, Huybrechts I, Langie SAS, Koppen G, Devlieger R, Godderis L. Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Clin Epigenetics.* 2017 Feb 7;9:16.

229. Pérez-Beltrán YE, Rivera-Iñiguez I, Gonzalez-Becerra K, Pérez-Naitoh N, Tovar J, Sáyago-Ayerdi SG, Mendivil EJ. Personalized Dietary Recommendations Based on Lipid-Related Genetic Variants: A Systematic Review. *Front Nutr.* 2022 Mar 21;9:830283.
230. Perez-Cornago A, Brennan L, Ibero-Baraibar I, Hermsdorff HH, O’Gorman A, Zulet MA, Martínez JA. Metabolomics identifies changes in fatty acid and amino acid profiles in serum of overweight older adults following a weight loss intervention. *J Physiol Biochem.* 2014 Jun;70(2):593-602.
231. Pérez-Martínez, P., Yiannakouris, N., López-Miranda, J., Arnett, D., Tsai, M., Galán, E.,... Ordovas, J. M. (2008). El metabolismo postprandial del triacilglicerol se modifica por la presencia de variación genética en el locus de la perilipina (PLIN) en 2 poblaciones blancas. *Revista Americana de Nutrición Clínica*, 87(3), 744-752.
232. Pesquera-Cendejas K, Campos-López B, Mora-García PE, Moreno-Ortiz JM, De la Cruz-Mosso U. Methyl Donor Micronutrients: A Potential Dietary Epigenetic Target in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 6;24(4):3171.
233. Nutrition care using artificial intelligence-assisted dietary assessment tools-a scoping review of potential applications. *Front Nutr.* 2025 Jan 23;12:1518466.
234. Phillips A, Niemiec E, Howard HC, Kagkelari K, Borry P, Vears DF. Communicating genetic information to family members: analysis of consent forms for diagnostic genomic sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2020 Sep;28(9):1160-1167.
235. Picó, C., Serra, F., Rodríguez, A. M., Keijer, J. y Palou, A. (2019). Biomarcadores de nutrición y salud: nuevas herramientas para nuevos enfoques. *Nutrientes*, 11(5), 1092.
236. Pinhel MAS, Noronha NY, Nicoletti CF, de Oliveira BAP, Cortes-Oliveira C, Pinhanelli VC, Salgado Junior W, Machry AJ, da Silva Junior WA, Souza DRS, Marchini JS, Nonino CB. Changes in Global Transcriptional Profiling of Women Following Obesity Surgery Bypass. *Obes Surg.* 2018 Jan;28(1):176-186.
237. Pokushalov E, Ponomarenko A, Shrainer E, Kudlay D, Miller R. Biomarker-Guided Dietary Supplementation: A Narrative Review of Precision in Personalized Nutrition. *Nutrients.* 2024 Nov 25;16(23):4033.

238. Popescu ML, Rubín-García M, Álvarez-Álvarez L, Toledo E, Corella D, Salas- Salvadó J, Pérez-Vega KA, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem L, Cano-Ibáñez N, Tur JA, Naveiro R, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Ortiz-Ramos M, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Vázquez-Ruiz Z, Babio N, Sorlí JV, Castañer O, García-Ríos A, González-Palacios S, Zuleta M, Konieczna J, Casas R, Massó-Guijarro P, Tojal-Sierra L, Gómez-Pérez AM, Cenoz-Osinaga JC, Valverde I, Fernández-Carrión R, Schröder H, Arenas Larriba AP, Torres-Collado L, García-Arellano A, Palau-Galindo A, Fitó M, Martín-Sánchez V, Fernández-Villa T. Sex-specific dietary patterns and their association with metabolic syndrome: Insights from a cross-sectional analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2024 Sep;18(9):103123.
239. Qi L. Nutrition for precision health: The time is now. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Jul;30(7):1335-1344.
240. Qiu S, Cai Y, Yao H, Lin C, Xie Y, Tang S, Zhang A. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Mar 20;8(1):132.
241. Quetglas-Llabrés MM, Díaz-López A, Bouzas C, Monserrat-Mesquida M, Salas-Salvadó J, Ruiz-Canela M, Martínez JA, Santos-Lozano JM, García S, Estruch R, López-Miranda J, Romaguera D, Tinahones FJ, García-Fernández M, Mas-Fontao S, Matía-Martín P, Vioque J, Bueno A, Babio N, Tur JA, Sureda A. Association Between Oxidative-Inflammation Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease in People with High Cardiovascular Risk: A Nested Case-Control Study. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Aug 8;14(8):975.
242. Ramos-López O, Assmann TS, Astudillo Muñoz EY, Baquerizo-Sedano L, Barrón-Cabrera E, Bernal CA, et al. Guidelines and Position of RINN22 regarding Precision Nutrition and Nutriomics. *Lifestyle Genom*. 2025;18(1):1-19.
243. Ramos-López O, Aranaz P, Riezu-Boj JI, Milagro FI. Application of Gut Bacterial Profiling Information in Precision Nutrition for Obesity and Weight Loss Management. *Lifestyle Genom*. 2024;17(1):22-30.
244. Ramos-López O, de Cuevillas B, Portillo MP, Martinez JA. Precision nutrition and nutriomics in the machine learning era. *Lifestyle Genom*. 2025 Jun 5:1-10.

245. Ramos-Lopez O. Multi-Omics Nutritional Approaches Targeting Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Genes (Basel)*. 2022 Nov 17;13(11):2142.
246. Ramos-Lopez O. Genotype-based precision nutrition strategies for the prediction and clinical management of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2024 Feb 15;15(2):142-153.
247. Ramos-Lopez O, Martinez JA, Milagro FI. Holistic Integration of Omics Tools for Precision Nutrition in Health and Disease. *Nutrients*. 2022 Sep 30;14(19):4074.
248. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, De Caterina R, Ferguson LR, Goni L, Kang JX, Kohlmeier M, Marti A, Moreno LA, Pérusse L, Prasad C, Qi L, Reifen R, Riezu-Boj JI, San-Cristobal R, Santos JL, Martínez JA. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):43-62.
249. Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The Role of Nutrition on Meta-inflammation: Insights and Potential Targets in Communicable and Chronic Disease Management. *Curr Obes Rep*. 2022 Dec;11(4):305-335.
250. Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Navas-Carretero S, Zhu R, Huttunen-Lenz M, Stratton G, Handjieva-Darlenska T, Handjiev S, Sundvall JE, Silvestre MP, Jalo E, Pietiläinen KH, Adam TC, Westerterp-Plantenga M, Simpson E, MacDonald I, Taylor MA, Poppitt SD, Schlicht W, Brand-Miller J, Fogelholm M, Raben A, Martinez JA. Health and Liver Diagnostic Markers Influencing Glycemia in Subjects with Prediabetes: Preview Study. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Dec 23;14(24):2895.
251. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Cuervo M, Goni L, Martinez JA. Models Integrating Genetic and Lifestyle Interactions on Two Adiposity Phenotypes for Personalized Prescription of Energy-Restricted Diets With Different Macronutrient Distribution. *Front Genet*. 2019 Jul 30;10:686.
252. Ramos-Lopez O, Cuervo M, Goni L, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Modeling of an integrative prototype based on genetic, phenotypic, and environmental information for personalized prescription of energy-restricted diets in overweight/obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 2020 Feb 1;111(2):459-470.

253. Ranger BJ, Lombardi A, Kwon S, Loeb M, Cho H, He K, Wei D, Park J. Ultrasound for assessing paediatric body composition and nutritional status: Scoping review and future directions. *Acta Paediatr*. 2025 Jan;114(1):14-23.
254. Razquin C, Marti A, Heianza Y, Huang T, Sacks FM, Svendstrup M, Sui X, Church TS, Jääskeläinen T, Lindström J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Rankinen T, Saris WH, Hansen T, Pedersen O, Astrup A, Sørensen TI, Qi L, Bray GA, Martinez- Gonzalez MA, Martinez JA, Franks PW, McCaffery JM, Lara J, Mathers JC. FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ*. 2016 20;354:i4707. Rui Poínhos, Ivo A van der Lans, Audrey Rankin, Arnout R H Fischer, Brendan Bunting, Sharron Kuznesof, Barbara Stewart-Knox, Lynn J Frewer. Psychological determinants of consumer acceptance of personalised nutrition in 9 European countries. *PLoS One*. 2014 Oct 21;9(10):e110614.
255. Ribeiro G, Schellekens H, Cuesta-Martí C, Maneschy I, Ismael S, Cuevas-Sierra A, Martínez JA, Silvestre MP, Marques C, Moreira-Rosário A, Faria A, Moreno LA, Calhau C. A menu for microbes: unraveling appetite regulation and weight dynamics through the microbiota-brain connection across the lifespan. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2025 Mar 1;328(3):G206-G228.
256. Ribot-Rodríguez R, Higuera-Gómez A, San-Cristobal R, Micó V, Martínez JA. Comparison of Seven Healthy Lifestyle Scores Cardiometabolic Health: Age, Sex, and Lifestyle Interactions in the NutrIMDEA Web-Based Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2023 Dec;13(4):653-663.
257. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, Bahl MI, Lind MV, Nielsen RL, Frøkiær H, Gøbel RJ, Landberg R, Ross AB, Brix S, Holck J, Meyer AS, Sparholt MH, Christensen AF, Carvalho V, Hartmann B, Holst JJ, Rumessen JJ, Linneberg A, Sicheritz-Pontén T, Dalgaard MD, Blennow A, Frandsen HL, Villas-Bôas S, Kristiansen K, Vestergaard H, Hansen T, Ekstrøm CT, Ritz C, Nielsen HB, Pedersen OB, Gupta R, Lauritzen L, Licht TR. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*. 2019 Jan;68(1):83-93.
258. Rodríguez E, Ribot J, Rodríguez AM, Palou A. PPAR-gamma2 expression in response to cafeteria diet: gender- and depot-specific effects. *Obes Res*. 2004 Sep;12(9):1455-63.

259. Romo-Hualde A, Huerta AE, González-Navarro CJ, Ramos-López O, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Untargeted metabolomic on urine samples after α -lipoic acid and/or eicosapentaenoic acid supplementation in healthy overweight/obese women. *Lipids Health Dis.* 2018 May 9;17(1):103.
260. Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N.,... Murray, C. J. L. (2018). Mortalidad global, regional y nacional específica por edad y sexo para 282 causas de muerte en 195 países y territorios, 1980–2017: un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Mundial de Mortalidad 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1736-1788.
261. Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Parra-Rojas I, de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9626.
262. Ruiz-Canela M, Corella D, Martínez-González MÁ, Babio N, Martínez JA, Forga L, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Martín-Sánchez V, Riera-Mestre A, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Buil-Cosiales P, Shyam S, Sorlí JV, Castañer O, García-Rios A, Torres-Collado L, Gómez-Gracia E, Zulet MÁ, Konieczna J, Casas R, Cano-Ibáñez N, Tojal-Sierra L, Bernal-López RM, Toledo E, García-Gavilán J, Fernández-Carrión R, Goday A, Arenas-Larriva AP, González-Palacios S, Schröder H, Ros E, Fitó M, Hu FB, Tinahones FJ, Salas-Salvadó J. Comparison of an Energy-Reduced Mediterranean Diet and Physical Activity Versus an Ad Libitum Mediterranean Diet in the Prevention of Type 2 Diabetes : A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2025 Aug 26.
263. Russo S, Bonassi S. Prospects and Pitfalls of Machine Learning in Nutritional Epidemiology. *Nutrients.* 2022 Apr 20;14(9):1705.
264. Salinari A, Machi M, Armas Diaz Y, Cianciosi D, Qi Z, Yang B, Ferreiro Cotorruelo MS, Villar SG, Dzul Lopez LA, Battino M, Giampieri F. The Application of Digital Technologies and Artificial Intelligence in Healthcare: An Overview on Nutrition Assessment. *Diseases.* 2023 Jul 13;11(3):97.
265. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421-444.

266. Samblas M, Milagro FI, Gómez-Abellán P, Martínez JA, Garaulet M. Methylation on the Circadian Gene BMAL1 Is Associated with the Effects of a Weight Loss Intervention on Serum Lipid Levels. *J Biol Rhythms*. 2016 Jun;31(3):308-17.
267. Samieri C, Yassine HN, Melo van Lent D, Lefèvre-Arbogast S, van de Rest O, Bowman GL, Scarmeas N. Personalized nutrition for dementia prevention. *Alzheimers Dement*. 2021 Nov 10.
268. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun;16(6):305-320.
269. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, Celis-Morales C, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB, Lambrinou CP, Moschonis G, Marsaux CFM, Manios Y, Jarosz M, Daniel H, Gibney ER, Brennan L, Drevon CA, Gundersen TE, Gibney M, Saris WHM, Lovegrove JA, Grimaldi K, Parnell LD, Bouwman J, Van Ommen B, Mathers JC, Martinez JA. Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. *Nutrients*. 2017 Oct 11;9(10):1107.
270. Santos KD, Rosado EL, da Fonseca ACP, Belfort GP, da Silva LBG, Ribeiro-Alves M, Zembrzuski VM, Martínez JA, Saunders C. FTO and ADRB2 Genetic Polymorphisms Are Risk Factors for Earlier Excessive Gestational Weight Gain in Pregnant Women with Pregestational Diabetes Mellitus: Results of a Randomized Nutrigenetic Trial. *Nutrients*. 2022 Mar 1;14(5):1050.
271. Sarker I. H. (2021). Aprendizaje automático: algoritmos, aplicaciones del mundo real y direcciones de investigación. *SN informática*, 2(3), 160.
272. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1462-1473. Holdsworth M, Pradeilles R, Tandoh A, et al Unhealthy eating practices of city-dwelling Africans in deprived neighbourhoods: Evidence for policy action from Ghana and Kenya. *Global Food Security* 26 (2020) 100452 Visioli F, Franco M, Toledo E, et al. Olive oil and prevention of chronic diseases: Summary of an International conference.

273. Sempionatto, J. R., Montiel, V. R., Vargas, E., Teymourian, H. y Wang, J. (2021). Sensores portátiles y móviles para una nutrición personalizada. Sensores ACS, 6(5), 1745–1760.
274. Sguanci M, Palomares SM, Cangelosi G, Petrelli F, Sandri E, Ferrara G, Mancin S. Artificial Intelligence in the Management of Malnutrition in Cancer Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2025 Jul;16(7):100438.
275. Shah RV, Steffen LM, Naylor M, Reis JP, Jacobs DR, Allen NB, Lloyd-Jones D, Meyer K, Cole J, Piaggi P, Vasan RS, Clish CB, Murthy VL. Dietary metabolic signatures and cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2023 Feb 14;44(7):557-569.
276. Sierra-Ruelas E, Campos-Pérez W, Torres-Castillo N, García-Solís P, Vizmanos B, Martínez-López E. The rs9939609 Variant in FTO Increases the Risk of Hypercholesterolemia in Metabolically Healthy Subjects with Excess Weight. *Lifestyle Genom.* 2022;15(4):131-138.
277. Sierra-Ruelas E, Vizmanos B, López Gómez JJ, Rico D, Martínez JA, Luis DA. Mutual Impact of Dietary Antioxidants and TNF- α rs1800629 on Insulin Levels in Adults with Obesity. *Nutrients.* 2025 Jul 17;17(14):2345.
278. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, García-Ortíz H, Gómez-Vázquez MJ, Burtt NP, Aguilar-Salinas CA, González-Villalpando C, Florez JC, Orozco L, Haiman CA, Tusié-Luna T, Altshuler D. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature.* 2014 Feb 6;506(7486):97-101.
279. Singh M, Kumar A, Khanna NN, Laird JR, Nicolaides A, Faa G, Johri AM, Mantella LE, Fernandes JFE, Teji JS, Singh N, Fouda MM, Singh R, Sharma A, Kitas G, Rathore V, Singh IM, Tadepalli K, Al-Maini M, Isenovic ER, Chaturvedi S, Garg D, Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Viswanathan V, Kalra MK, Ruzsa Z, Saba L, Laine AF, Bhatt DL, Suri JS. Artificial intelligence for cardiovascular disease risk assessment in personalised framework: a scoping review. *EClinicalMedicine.* 2024 May 27;73:102660.
280. Smith, E., Ericson, U., Hellstrand, S., Orho-Melander, M., Nilsson, P. M., Fernandez, C.,... Ottosson, F. (2022). Una firma metabólica dietética saludable se asocia con un menor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad arterial coronaria. *BMC Medicine*, 20(1), 122.

281. Smith CE, Tucker KL, Yiannakouris N, Garcia-Bailo B, Mattei J, Lai CQ, Parnell LD, Ordovás JM. Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanics of Caribbean origin. *J Nutr.* 2008 Oct;138(10):1852-8.
282. Song H, Shin H, Seo H, Park W, Joo BJ, Kim J, Kim J, Kim HK, Kim J, Park JU. Wireless Non-Invasive Monitoring of Cholesterol Using a Smart Contact Lens. *Adv Sci (Weinh).* 2022 Oct;9(28):e2203597.
283. Sosa-Holwerda A, Park OH, Albracht-Schulte K, Niraula S, Thompson L, Oldewage-Theron W. The Role of Artificial Intelligence in Nutrition Research: A Scoping Review. *Nutrients.* 2024 Jun 28;16(13):2066.
284. Spann A, Strauss AT, Davis SE, Bhat M. The Role of Artificial Intelligence in Chronic Liver Diseases and Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2025 Aug;169(3):456-470.
285. Sparks, J. A., Iversen, M. D., Yu, Z., Triedman, N. A., Prado, M. G., Miller Kroouze, R.,... Karlson, E. W. (2018). Divulgación del riesgo personalizado de artritis reumatoide utilizando genética, biomarcadores y factores de estilo de vida para motivar mejoras en el comportamiento de salud: un ensayo controlado aleatorio. *Arthritis Care & Research,* 70(6), 823-833.
286. Springmann M, Spajic L, Clark MA, et al. The healthiness and sustainability of national and global food based dietary guidelines: modelling study. *BMJ.* 2020;370:m2322. Published 2020 Jul 15.
287. Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2013;6(2):97-106.
288. Steemburgo T, de Azevedo MJ, Gross JL, Milagro F, Campión J, Martínez JA. The rs7204609 polymorphism in the fat mass and obesity-associated gene is positively associated with central obesity and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes from Southern Brazil. *J Ren Nutr.* 2012 Mar;22(2):228-236.
289. Stefanis C, Tsigalou C, Bezirtzoglou I, Mitropoulou G, Voidarou C, Stavropoulou E. The dynamic linkage between covid-19 and nutrition: a review from a probiotics perspective using machine learning and bibliometric analysis. *Front Nutr.* 2025 May 9;12:1575130.

290. Surwillo A, Traczyk I, Drevon CA, Bouwman J, van Ommen B, Grimaldi K, Parnell LD, Matthews JN, Manios Y, Daniel H, Martinez JA, Lovegrove JA, Gibney ER, Brennan L, Saris WH, Gibney M, Mathers JC; Food4Me Study. Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4Me European randomized controlled trial. *Int J Epidemiol*. 2017 Apr 1;46(2):578-588.
291. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*. 2003;37:197-219.
292. Taberna DJ, Navas-Carretero S, Martinez JA. Current nutritional status assessment tools for metabolic care and clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(5):323-328.
293. Talwar, D., Tseng, T-S., Foster, M., Xu, L., Chen, L-S. (2016) Educación genética / genómica para profesionales de la salud no genéticos: una revisión sistemática de la literatura. *Genética en Medicina*; 19:725.
294. Thaiss, C. A., Itav, S., Rothschild, D., Meijer, M. T., Levy, M., Moresi, C.,... Elinav, E. (2016). Las alteraciones persistentes del microbioma modulan la tasa de recuperación de peso después de la dieta. *Naturaleza*, 540(7634), 544-551.
295. Theodore Armand TP, Nfor KA, Kim JI, Kim HC. Applications of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Deep Learning in Nutrition: A Systematic Review. *Nutrients*. 2024 Apr 6;16(7):1073.
296. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May 16;474(11):1823-1836.
297. Tobaruela-Resola AL, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Mogna-Pelaez P, Herrero JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zuleta MÁ. Circulating microRNA panels in subjects with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease after following a 2-year dietary intervention. *J Endocrinol Invest*. 2025 Apr;48(4):987-1003.
298. Tobaruela-Resola AL, Milagro FI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero JI, Mogna-Peláez P, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zuleta MÁ. Circulating miR-122-5p, miR-151a-3p, miR-126-5p and miR-21-5p as potential predictive biomarkers for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease assessment. *J Physiol Biochem*. 2024 Aug 14.

299. Tobaruela-Resola AL, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Mogna-Pelaez P, Herrero JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zulet MA. Multipanel Approach including miRNAs, Inflammatory Markers, and Depressive Symptoms for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Diagnosis during 2-Year Nutritional Intervention. *Nutrients*. 2024 May 21;16(11):1547.
300. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, Slieker RC, Stok AP, Thijssen PE, Müller F, van Zwet EW, Bock C, Meissner A, Lumey LH, Eline Slagboom P, Heijmans BT. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun*. 2014 Nov 26;5:5592.
301. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Jan;25(1):44-56.
302. Torres-Villarreal D, Camacho A, Castro H, Ortiz-Lopez R, de la Garza AL. Anti-obesity effects of kaempferol by inhibiting adipogenesis and increasing lipolysis in 3T3-L1 cells. *J Physiol Biochem*. 2019 Feb;75(1):83-88.
303. Valdés A, Álvarez-Rivera G, Socas-Rodríguez B, Herrero M, Ibáñez E, Cifuentes A. Foodomics: Analytical Opportunities and Challenges. *Anal Chem*. 2022 Jan 11;94(1):366-381.
304. Valle-Hita C, Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Toledo E, Cornejo-Pareja I, Abete I, Sureda A, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, Tinahones FJ, Tur JA, Garcidueñas-Fimbres TE, París-Pallejá F, Goday A, Goñi-Ruiz N, Salas-Salvadó J, Babio N. Associations between ultra-processed food consumption and kidney function in an older adult population with metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2023 Dec;42(12):2302-2310.
305. Vallée Marcotte B, Guénard F, Marquis J, Charpagne A, Vadillo-Ortega F, Tejero ME, Binia A, Vohl MC. Genetic Risk Score Predictive of the Plasma Triglyceride Response to an Omega-3 Fatty Acid Supplementation in a Mexican Population. *Nutrients*. 2019 Mar 29;11(4):737.
306. van Ommen B, van den Broek T, de Hoogh I, van Erk M, van Someren E, Rouhani-Rankouhi T, Anthony JC, Hogenelst K, Pasman W, Boorsma A, Wopereis S. Systems biology of personalized nutrition. *Nutr Rev*. 2017 Aug 1;75(8):579-599. doi: 10.1093/nutrit/nux029.
307. Verma AA, Murray J, Greiner R, Cohen JP, Shojania KG, Ghassemi M, Straus SE, Pou-Prom C, Mamdani M. Implementing machine learning in medicine. *CMAJ*. 2021 Aug 30;193(34):E1351-E1357.

308. Viana JN, Edney S, Gondalia S, Mauch C, Sellak H, O'Callaghan N, Ryan JC. Trends and gaps in precision health research: a scoping review. *BMJ Open*. 2021 Oct 25;11(10):e056938.
309. Vidal-Ostos F, Ramos-Lopez O, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, Handjieva-Darlenska T, Kunešová M, Blaak EE, Astrup A, Martinez JA; Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Dietary protein and the glycemic index handle insulin resistance within a nutritional program for avoiding weight regain after energy-restricted induced weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Oct 19;19(1):71.
310. Vissioli F, Urbistondo DM, Gkipalis S, Vidal-Ostos De Lara F, Ruiz-Saavedra A, Leon M, Beddar Chaib F, Hernández AH, Landecho Acha MF, Laparra M, Vizmanos B, Ramos-Lopez O, Yannakoulia M, Martínez JA. Translational biomarkers for integrated cardiovascular disease risk assessment: A multidisciplinary review with applications in precision medicine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025 Jul 2;104215.
311. Webster P. The future of brain-computer interfaces in medicine. *Nat Med*. 2024 Jun;30(6):1508-1509.
312. Wegener J, Fong D, Rocha C. Education, practical training and professional development for public health practitioners: a scoping review of the literature and insights for sustainable food system capacity-building. *Public Health Nutr*. 2018;21(9):1771-1780. Mastrangelo A, Barbas C. Chronic Diseases and Lifestyle Biomarkers Identification by Metabolomics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;965:235-263.
313. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, Mwangome M, Poullas MS, Yajnik CS, Demaio A. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):75-88.
314. Wu X, Oniani D, Shao Z, Arciero P, Sivarajkumar S, Hilsman J, Mohr AE, Ibe S, Moharir M, Li LJ, Jain R, Chen J, Wang Y. A Scoping Review of Artificial Intelligence for Precision Nutrition. *Adv Nutr*. 2025 Apr;16(4):100398.
315. Xia T, Han K. Machine learning prediction model with shap interpretation for chronic bronchitis risk assessment based on heavy metal exposure: a nationally representative study. *BMC Pulm Med*. 2025 May 22;25(1):252.

316. Yen S, Johnson JS. Metagenomics: a path to understanding the gut microbiome. *Mamm Genome*. 2021 Aug;32(4):282-296.
317. Yu D, Yang Y, Long J, Xu W, Cai Q, Wu J, Cai H, Zheng W, Shu XO. Long-term Diet Quality and Gut Microbiome Functionality: A Prospective, Shotgun Metagenomic Study among Urban Chinese Adults. *Curr Dev Nutr*. 2021 Apr 2;5(4):nzab026.
318. Zeng F, Zhang M, Law CL, Lin J. Harnessing artificial intelligence for advancements in Rice / wheat functional food Research and Development. *Food Res Int*. 2025 May;209:116306.
319. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, García-Urkía N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 May;34(5):548-54.
320. Zhang B, Li J, Zhou J, Chow L, Zhao G, Huang Y, Ma Z, Zhang Q, Yang Y, Yiu CK, Li J, Chun F, Huang X, Gao Y, Wu P, Jia S, Li H, Li D, Liu Y, Yao K, Shi R, Chen Z, Khoo BL, Yang W, Wang F, Zheng Z, Wang Z, Yu X. A three-dimensional liquid diode for soft, integrated permeable electronics. *Nature*. 2024 Apr;628(8006):84-92.
321. Zhu G, Song Y, Lu Z, Yi Q, Xu R, Xie Y, Geng S, Yang N, Zheng L, Feng X, Zhu R, Wang X, Huang L, Xiang Y. Machine learning models for predicting metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease prevalence using basic demographic and clinical characteristics. *J Transl Med*. 2025 Mar 28;23(1):381.
322. Zhu R, Wang R, He J, Wang L, Chen H, Wang Y, An P, Li K, Ren F, Xu W, Martinez JA, Raben A, Guo J. Associations of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome stages with premature mortality and the role of social determinants of health. *J Nutr Health Aging*. 2025 Apr;29(4):100504.
323. Zhu R, Dong Y, Guo J, He J, Chen H, Wang R, Ren F, Raben A, Martinez JA. From prediction of personalized metabolic responses to foods to computational nutrition: Concepts of an emerging interdisciplinary field. *Clin Nutr*. 2025 Oct 28;55:11-23.

