

Calidad de vida y hábitos saludables en las aulas. Una alternativa para el diagnóstico y monitorización de la diabetes mellitus a través de compuestos volátiles orgánicos

Quality of life and healthy habits in the classroom. An alternative for the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus through volatile organic compounds

María Rabadán Almela y Eva Ortiz-Cermeño
Universidad de Murcia (España)

Resumen. La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno bioquímico común y generalizado que afecta a casi 400 millones de personas en todo el mundo. Es una enfermedad multiorgánica que produce graves complicaciones que pueden poner en peligro la vida. En situaciones de hipoglucemia, la capacidad de concentración y la intensidad de la actividad física pueden reducirse. Hay que establecer seminarios y actividades pedagógicas en las aulas, con la finalidad de evitar el riesgo entre el estudiantado de desarrollar esta enfermedad, que va en aumento cada vez más entre las personas sedentarias, con sobrepeso y hábitos alimentarios poco saludables. Esta investigación trata de establecer las características y factores a tener en cuenta para identificar un perfil de VOCs (Compuestos Orgánicos Volátiles) presentes en aire exhalado. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática en base a la Declaración PRISMA por el método QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2). Se concluye que la principal ventaja de este enfoque muestra un método no invasivo que puede ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas. Una estrategia prometedora para llevar a cabo el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad crónica. La práctica del deporte y la actividad física puede favorecer progresos a nivel terapéutico y preventivo obteniendo beneficios óptimos para la salud.

Palabras Clave: Salud, estudiante, calidad de vida, deporte, método de aprendizaje, educación, diagnóstico de enfermedades.

Abstract. Diabetes Mellitus (DM) is a common and widespread biochemical disorder that affects nearly 400 million people worldwide. It is a multiorgan disease that produces serious and lifethreatening complications. In situations of hypoglycaemia, the ability to concentrate and the intensity of physical activity may be reduced. It's necessary to establish seminars and pedagogical activities in the classrooms, in order to avoid the risk among students of developing this disease, which is increasing more and more among sedentary people, overweight and unhealthy eating habits. This research tries to establish the characteristics and factors to take into account to identify a profile of VOCs (Volatile Organic Compounds) present in exhaled air. A systematic review has been carried out based on the PRISM Declaration by the QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) method. It's concluded that the main advantage of this approach shows a non invasive method that can help improve people's quality of life. The practice of sport and physical activity can promote progress at a therapeutic and preventive level, obtaining optimal health benefits.

Keywords: Health, student, quality of life, sport, learning method, education, diagnosis of diseases.

Fecha recepción: 02-12-22. Fecha de aceptación: 31-03-23

María Rabadán Almela

maria.rabadana@um.es

Eva Ortiz-Cermeño

evaortiz@um.es

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las principales enfermedades que afecta a la población, además, constituye una gran amenaza convertida así en una epidemia universal. La Federación Internacional de Diabetes estima que esta patología afecta a 536 millones de personas, siendo la séptima causa de muerte en el mundo. En España encontramos una prevalencia aproximada de un 15%, afectando a uno de cada siete adultos y colocándose en el segundo país con la tasa más alta de Europa (Sociedad Española de Diabetes, 2021).

Considerando que se ignora un 3.5% de DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2), por lo que la proporción de diabéticos es del 8.5%, esto se traduce en más de 2.5 millones de diabéticos (Murillo et al., 2004).

El reconocimiento de la importancia del exceso de glucosa en orina y, más tarde en la sangre, ha llevado a una expansión progresiva del concepto de DM hasta el punto de que ahora se considera un trastorno bioquímico común y generalizado (Keen et al., 1982). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la DM en diferentes tipos.

La *Diabetes Mellitus tipo 1* (DM1) es un trastorno autoinmune que destruye las células b encargadas de sintetizar insulina por lo que los individuos que la padecen se vuelven totalmente dependientes de la insulina exógena (Das et al., 2016; Ghimenti et al., 2013). La DM1 representa entre el 5 y el 10% de las personas con diabetes y también se conoce como diabetes insulino dependiente o diabetes o juvenil (American Diabetes Association, 2014).

Y la *Diabetes Mellitus tipo 2* (DM2) entendida como la deficiencia relativa de insulina susceptible a factores conductuales, ambientales y genéticos. Probablemente hay muchas causas diferentes de esta forma de diabetes, aunque la mayoría de pacientes que la padecen son obesos y la obesidad en sí misma causa un grado de resistencia a la insulina. Se asocia con complicaciones graves aunque el diagnóstico precoz e inicio de la terapia puede prevenir o retrasar dichas complicaciones a largo plazo. El alarmante aumento de la incidencia de obesidad en infantes y adolescentes en el mundo determinó un aumento en el riesgo de aparición de Diabetes Mellitus (Temneanu et al., 2016). En España, en el año 2019 el número de infantes y adolescentes que padecían esta enfermedad se situó en torno a

los 15.470 (Statista, 2021). Por lo que una estrategia de prevención sería mantener unos hábitos de vida saludables y combinar la actividad física con una alimentación adecuada es para prevenir esta patología en estas edades (Hernando, 2006).

La DM2 representa entre el 90 y el 95% de las personas con diabetes y se puede encontrar con los términos de diabetes no insulino dependiente o diabetes de inicio en la adultez (American Diabetes Association, 2014). En la Figura 1 se observa la patogénesis asociada a cada tipo de DM.

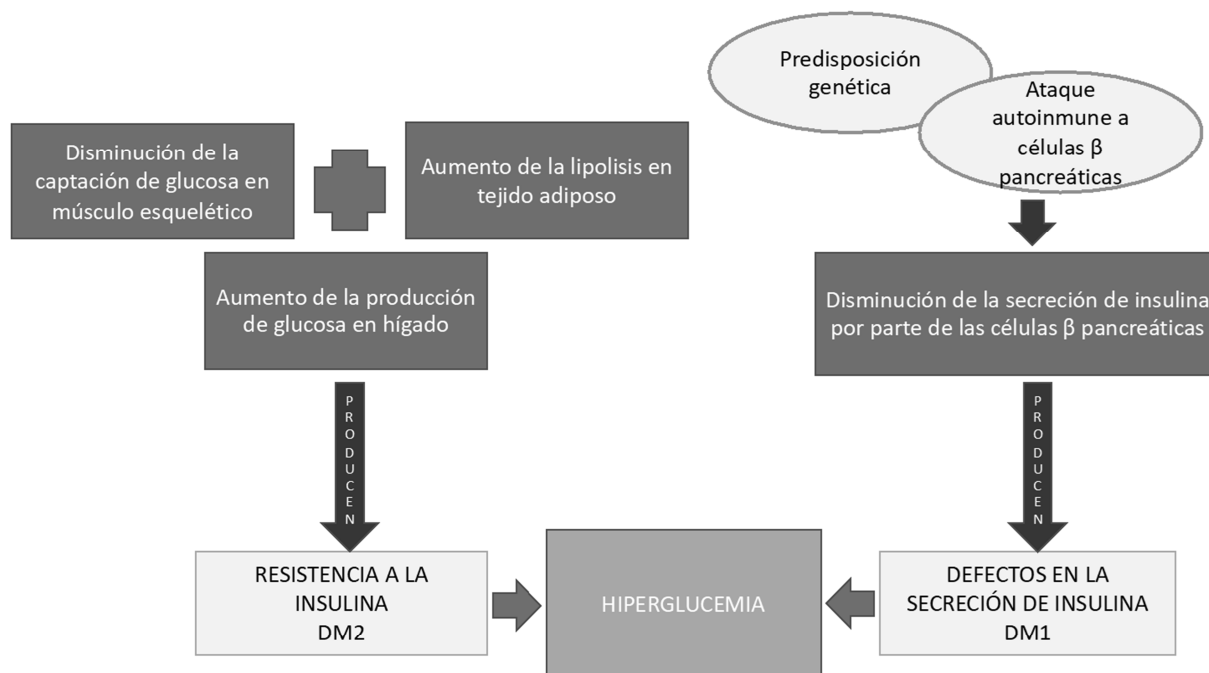


Figura 1. Patogénesis asociada a DM1 y DM2.

Fuente: Elaboración propia

Factores de riesgo entre los escolares que padecen Diabetes Mellitus. Estrategias de Prevención y hábitos saludables

La diabetes en niños se ha identificado como un problema global por varios factores ambientales y genéticos. Las estimaciones recientes sugieren que al menos la mitad de la población pediátrica con diabetes pertenece al tipo 2, antes llamada diabetes del adulto y que ahora aparece en niños alrededor de los doce años, además en la mayoría de los estudios relacionados con la diabetes tipo 2 en niños y jóvenes se ha confirmado una significativa asociación con el incremento de la obesidad en estas edades (Carvajal et al., 2019, Ludwig et al., 2001, Mcknight, et al., 2005). Como recoge la American Diabetes Association (2000), por ejemplo, en Estados Unidos, entre 8% y 45% de los nuevos casos de DM en niños son del tipo 2. En países europeos como Reino Unido, Francia, Austria y Holanda la incidencia de DM 1 es todavía superior a la DM tipo 2, sin embargo, en las últimas décadas el crecimiento de ésta en la población pediátrica es alarmante (Shaw, 2007, Rottevel, 2007). En Asia, en países como Taiwán los casos de DM tipo 2 en niños ya son de dos a seis veces mayores que los de DM del tipo 1. En Japón, la incidencia de casos de DM tipo 2 pasó de 1,7 para 2,6 para cada 100.000 niños en el período de 1980 a 2002 (Shin, 2007).

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia. Desde 1998 la OMS considera la obesidad una

epidemia global. La obesidad desempeña un rol fundamental con relación al síndrome de insulinoresistencia. La resistencia del cuerpo a las acciones de la insulina, resulta en una producción aumentada de esta hormona por el páncreas, llevando a un estado de hiperinsulinemia. La obesidad presente en los niños, frecuentemente precede a este estado. La American Heart Association aconseja que pese a que las alteraciones en los niveles de glucosa pueden no estar presentes, el hecho de manifestar otros factores relacionados al Síndrome Metabólico (SM) tales como, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, etc., pueden implicar el riesgo futuro de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes (Steinberger y Stephen, 2003). Tanto el sobrepeso como la obesidad en la infancia está asociado a un gran número de enfermedades no transmisibles dentro de la que encontramos la diabetes (Ortiz et al., 2023).

Entre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la DM2 en la infancia se incluyen la etnicidad, la historia familiar de DM2, la obesidad, la inactividad física, la presencia de retraso de crecimiento intrauterino o peso alto para la edad gestacional, el rápido incremento de peso en el periodo neonatal, la presencia de diabetes gestacional u obesidad materna, el género femenino y las condiciones que predisponen a la resistencia a la insulina tales como la pubertad (edad en la que comienza a expresarse, en general, la DM2 en la edad pediátrica) y el síndrome del ovario poliquístico (Blasco-López et al., 2021). Por otro lado, la

ingesta de alimentos con altas concentraciones de grasas e hidratos de carbono aumenta la glucosa en sangre, cuanto mayor es esa cantidad de glucosa consumida habitualmente, mayor es su influencia en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo de DM2 (Rebolledo-Cobos et al., 2023).

Para prevenir la DT2 hay que aplicar desde la infancia hábitos saludables como evitar el sedentarismo, realizar ejercicio físico al menos 30 minutos cada día, incrementar el consumo de frutas y verduras equilibrando las fuentes de proteínas, evitar el consumo de grasas saturadas, reducir el consumo de hidratos de carbono y evitar las bebidas azucaradas, para evitar el exceso de peso. Para conseguir cambios en los estilos de vida en los niños con DM es necesario una correcta educación diabetológica que debe realizarse por un equipo multidisciplinario (Blasco-López et al., 2021).

Tipos de ejercicios que puede realizar una persona con diabetes

La actividad física se refiere al movimiento corporal producido por la contracción de los músculos esqueléticos que precisa un gasto de energía superior al del nivel en reposo. La American Diabetes Association (2010) afirma que el ejercicio físico juega un papel importante en la prevención y control de la diabetes, mejorando todas aquellas complicaciones de la salud relacionadas con esta alteración (Fernández, 2016).

Existe un consenso generalizado de que los niños deberían ser activos durante al menos 60 minutos a través del ejercicio físico, donde debemos incluir ejercicios que vayan desde intensidades moderadas a vigorosas. Además, para prevenir y tratar la DM2 en los infantes se requiere que disminuyan el tiempo que pasan frente un aparato tecnológico (ordenador, teléfono móvil, videojuegos) y aumenten de 60 a 90 los minutos recomendados para la actividad física (Blasco-López, 2021).

El ejercicio físico debe ser aerobio en las personas con DM, este acrecienta la sensibilidad a la insulina y el consumo de glucosa muscular y hepática, contribuye propiamente sobre el control metabólico. Hay que tener en cuenta que la elección del tipo de ejercicio, la intensidad y la duración deben adaptarse y ser personalizados según las necesidades físicas y de salud, para eximir cualquier posible riesgo. También los diabéticos deben especialmente extremar el cuidado de los pies para evitar el desarrollo de ampollas o cualquier otro daño potencial. Los pies deben ser revisados de manera sistemática antes y después de la actividad física, cuestión de vital importancia. Cuando se practica ejercicio aeróbico, se producen resultados positivos en los aspectos cognitivos y, por lo tanto, en el rendimiento académico (Hillman et al., 2008; Davis et al., 2007; Abalde-Amoedo y Pino Juste, 2016).

La condición física comprende un conjunto de cualidades físicas tales como la capacidad aeróbica, la fuerza y resistencia muscular, movilidad y amplitud articular, velocidad de desplazamiento, agilidad, coordinación, equilibrio y composición corporal,

siendo la capacidad aeróbica, una de las cualidades más importantes de la condición física en relación con la salud (Valdés y Yanci, 2016, p. 64 y González, Zurita, San Román, Pérez, et al., 2018, p. 395).

Las personas con un control metabólico adecuado de su DM pueden realizar la mayoría de las actividades físicas de forma sistemática, siempre con asesoría médica. El proceso de envejecimiento conlleva la degeneración de los músculos, los ligamentos, los huesos, y las articulaciones, y el desuso de estos órganos y la DM pueden agravar estas alteraciones. Es importante cuando se realiza cualquier actividad física una hidratación óptima y especialmente han de tenerla en cuenta los diabéticos. Los estados de deshidratación pueden afectar de manera negativa los niveles de la glucemia y función del corazón. Los líquidos deben ser ingeridos de manera continua para suplir las pérdidas a través del sudor, lo que se muestra en la reducción del peso corporal. Estas medidas resultan de mayor preeminencia si los ejercicios se efectúan en ambientes considerablemente acalorados (Cascaes et al., 2017).

Beneficios del ejercicio físico en el diabético

Realizar ejercicio físico es importante y beneficioso para fortalecer el sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo y endocrino, el sistema osteomuscular, incrementando la flexibilidad, la disminución de niveles séricos de colesterol y triglicéridos, intolerancia a la glucosa, obesidad y adiposidad. Igualmente proporciona tolerancia al estrés, se enaltece el autoconcepto y la autoestima, disminuye el riesgo percibido de enfermarse, generando efectos tranquilizantes y antidepresivos, los reflejos y la coordinación mejoran, se regulan los ciclos de sueño y el insomnio entre otros factores como se han descrito anteriormente (Penedo y Dahn, 2005; Rodríguez et al., 2011).

Diagnóstico. Tratamiento y control

Los criterios de referencia para el diagnóstico consisten en la medición de glucosa en plasma en ayunas y la prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) basada en la administración oral de una solución de glucosa en agua y la posterior monitorización de la concentración de glucosa en sangre durante 2 horas, todo esto combinado con la presencia o ausencia de síntomas (Ghimenti et al., 2013; Temneanu et al., 2016).

La hemoglobina glicosilada (HbA1C) se refiere a la forma de la hemoglobina unida covalentemente a la glucosa y es un marcador muy utilizado para la glucemia crónica, este biomarcador refleja los niveles medios de glucosa en sangre durante un período de tiempo de 2 a 3 meses por lo tanto se utiliza como el biomarcador estándar para la adecuación del manejo de la glucemia (American Diabetes Association, 2014). Mantener la concentración de glucosa en sangre en unos niveles óptimos, es de suma importancia para el funcionamiento del cuerpo humano, por lo tanto, el tratamiento consiste en mantener la concentración de glucosa en sangre dentro de un rango estrecho mediante medicamentos y dieta (Murillo et al., 2004;

Walton et al., 2014). Respecto al tratamiento farmacológico de DM se dispone de insulina y de antidiabéticos orales y se administran dependiendo del paciente y de sus niveles de glucemia (Alfaro et al., 2000).

Los análisis de sangre son especialmente necesarios para los pacientes que se someten a un tratamiento de insulina sobre todo para pacientes con DM1 que son insulino-dependientes, en ellos, se recomienda autocontrolar la concentración de glucosa en sangre más de tres veces al día a través de las yemas de los dedos (Minh et al., 2012). Sin embargo, esto disuade a muchos diabéticos de controlar su glucosa en sangre, lo que resulta en un control glucémico deficiente y en la posibilidad de complicaciones graves (Walton et al., 2014). Así, nos encontramos ante un método preciso pero doloroso e impráctico por lo que se están buscando nuevos enfoques sustitutos no invasivos (Das et al., 2016).

VOCs en el aliento exhalado y la diabetes

El análisis de los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) puede proporcionar información del estado de varios procesos bioquímicos en el cuerpo humano. Se ha demostrado que las concentraciones de varios VOCs del aliento en diabéticos muestran diferencias con respecto a las de los sujetos sanos. Por ejemplo, el biomarcador más estudiado es la acetona cuya presencia en el aliento exhalado es un signo de advertencia de cetosis que se relaciona con un catabolismo graso debido a la privación de carbohidratos o a su falta de utilización en personas con diabetes. Esta afección se conoce como cetoacidosis (Bahos et al., 2019; Das et al., 2016).

Acorde con estos autores, la elevación de acetona indica un déficit de insulina en las células o la incapacidad para utilizarla. Por lo tanto, la acetona del aliento puede servir como un potencial biomarcador de la diabetes. Sin embargo, la determinación de la acetona en el aliento por sí sola no optimiza el diagnóstico de diabetes, ya que esta concentración se ve afectada por muchos otros parámetros

como el grado de resistencia a la insulina, las fluctuaciones diurnas, la actividad lipolítica, el sexo, el estado de ayuno, etc.

El aliento espirado contiene un gran número de VOCs. En la antigüedad los médicos sabían que el olor del aliento de un paciente podría estar asociado con algunas enfermedades, por ejemplo, el olor dulce en el aliento es característico de la diabetes no controlada; el olor a pescado es el resultado de una enfermedad hepática; o el olor a orina está relacionado con una insuficiencia renal (Das et al., 2016). La prueba de aliento moderna comenzó en la década de 1970, cuando Pauling detectó unos 200 VOCs diferentes en el aire exhalado. Del mismo modo Haick et al. (2015) han reportado que se han encontrado 874 VOCs en muestras de aliento.

El aliento se compone principalmente de nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono y óxido nítrico. Además, contiene miles de VOCs en concentraciones muy bajas (Neerinx et al., 2017). En cuanto a las perspectivas clínicas, las muestras de aliento tienen aplicación sobre todo en el diagnóstico clínico, cuyo objetivo es analizar los VOCs producidos en el organismo (Das et al., 2016). La ventaja evidente del muestreo de aliento exhalado es que nos encontramos ante un método no invasivo y se puede realizar con mucha frecuencia y rapidez (Blanchet et al., 2017). Por ello, se propone esta técnica como un método complementario y seguro al análisis de sangre y orina. Pero, a pesar de sus ventajas aún no ha sido introducido como una herramienta estándar en el diagnóstico clínico (Buszewski et al., 2007).

Técnicas analíticas

Neerinx et al. (2017) afirma que actualmente existen diferentes técnicas disponibles para analizar los VOCs (Figura 2) que pueden detectar unos pocos compuestos hasta la identificación de centenares de ellos. Por ejemplo, los métodos *off-line* y métodos *on-line*.

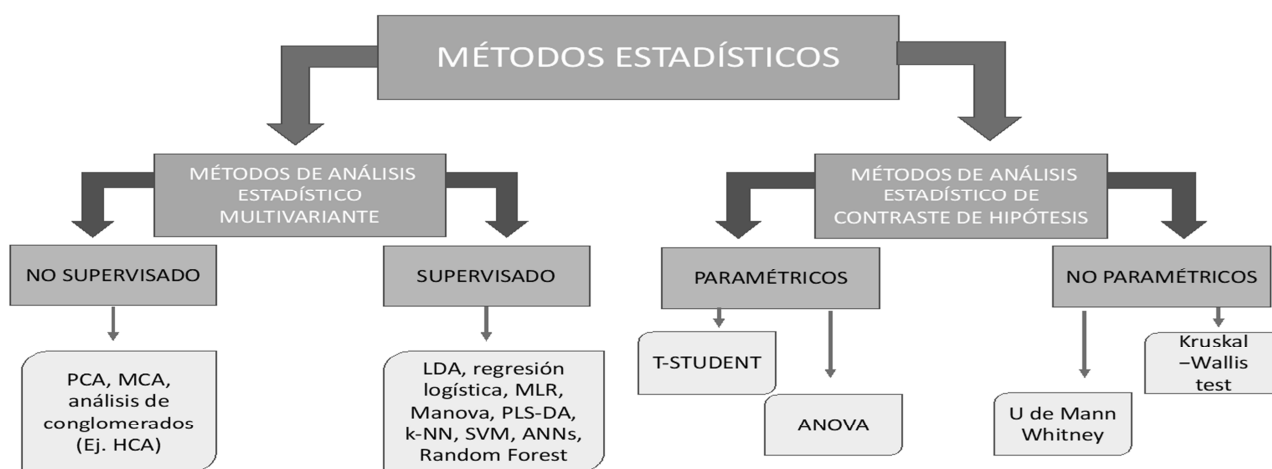


Figura 2. Clasificación de los métodos estadísticos
Fuente: Elaboración propia

En los métodos *off-line*, una de las técnicas más utilizadas para monitorizar el aliento es la cromatografía de gases

(GC) que suele estar asociada con la espectrometría de masas (MS) (Das et al., 2016; Turner, 2011). Para su identificación se utiliza el patrón único de fragmentación de cada molécula de analito, que se realiza utilizando datos cromatográficos mediante bibliotecas espectrales. Esta técnica como comentan Neerincx et al. (2017) se considera estándar cuyo rango de detección se encuentra entre 30 y 500 Da, pero necesita un paso de preconcentración para detectar las concentraciones tan bajas de VOCs. Los métodos de preconcentración más extendidos son desorción térmica (TD) y microextracción en fase sólida (SPME) (Rattray et al., 2014).

Respecto a los métodos *on-line* la técnica PTR-MS (Espectroscopia de masas por transferencia de protones) es más sensible a la detección de concentraciones de VOCs,

hasta niveles de ppt (partes por trillón) y ppb (partes por billón) (Das et al., 2016). Esta técnica no requiere la etapa de preconcentración que demanda mucho tiempo y se puede utilizar rápidamente por lo que permite medir los VOCs a tiempo real (Neerincx et al., 2017).

Del mismo que la técnica PTR-MS, la espectroscopia de flujo de iones tubo-masa (SIFT-MS) muestra un rápido rendimiento en la cuantificación de los analitos del aliento exhalado. Esta técnica genera iones característicos que se clasifican en masa y se cuentan mediante un sistema de detección de flujo descendente. Por otro lado, encontramos las técnicas basadas en sensores, una de las principales técnicas en el ámbito clínico es la nariz electrónica (E-nose) que contiene una serie de sensores no selectivos y un algoritmo de reconocimiento de patrones (Das et al., 2016).

Tabla 1.

Resumen de las preguntas utilizadas en el instrumento QUADAS-2

RIESGO DE SESGO	
SELECCIÓN DE PACIENTES	¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgo? BAJO/ALTO/INCIERTO
	1. ¿La selección de pacientes es consecutiva o al azar? Sí/No/Incierto
	2. ¿Existe caso control? Sí/No/Incierto
PRUEBA ÍNDICE	¿Hay exclusiones inapropiadas? Sí/No/Incierto
	¿Podría la realización o la interpretación de la prueba del índice haber introducido sesgo? BAJO/ALTO/INCIERTO
PRUEBA DE REFERENCIA	1. ¿Se ha realizado validación externa del modelo? Sí/No/Incierto
	¿Podría la prueba de referencia o su interpretación haber introducido sesgos? BAJO/ALTO/INCIERTO
FLUJOS Y TIEMPO	1. ¿Es correcto el estándar de referencia? Sí/No/Incierto
	2. ¿Se interpretan los resultados del estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice? Sí/No/Incierto
	¿Podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos? BAJO/ALTO/INCIERTO
	1. ¿Hay un intervalo apropiado entre la prueba índice y la de referencia? Sí/No/Incierto
APLICABILIDAD	2. ¿Se les ha realizado a todos los pacientes el estándar de referencia? Sí/No/Incierto
	3. ¿Es el mismo estándar de referencia en todos los pacientes? Sí/No/Incierto
	4. ¿Están todos los pacientes incluidos en el análisis? Sí/No/Incierto
SELECCIÓN DE PACIENTES	¿Existe preocupación de que los pacientes incluidos no coincidan con la pregunta de la revisión? BAJA/ALTA/INCIERTA
PRUEBA ÍNDICE	¿Existe preocupación de que la prueba índice, su realización o interpretación difieran de la pregunta de la revisión? BAJA/ALTA/INCIERTA
PRUEBA DE REFERENCIA	¿Existe la preocupación de que la condición definida por la prueba de referencia no coincida con la pregunta de la revisión? BAJA/ALTA/INCIERTA

Fuente: Elaboración propia (adaptado de Ciapponi, 2015).

Método

Estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión

Este revisión se ha realizado en base a la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses), que consiste en un diagrama de flujo que explica la metodología para llevar a cabo una revisión sistemática (Urrútia y Bonfill, 2010). Para la elaboración de esta revisión se han realizado búsquedas en tres bases de datos: Pubmed, Web Of Science y Scopus. Para realizar dicha búsqueda se utilizaron las siguientes palabras: ("voc" OR "vocs" OR "volatile organic compounds" OR "breathomics" OR "volatilome" OR "exhaled metabolites") AND "diabetes". Asimismo, se excluyeron las revisiones en la búsqueda. En Pubmed se añadió el filtro "English[lang]" para seleccionar el inglés como idioma de búsqueda. En Web Of Science se buscó por "tema". Por último, en SCOPUS se buscó solo por "título, abstract y keywords".

Como criterio de inclusión encontramos el uso de un perfil de VOCs detectado en aire exhalado humano como

método de diagnóstico y monitorización de la Diabetes Mellitus. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron aquellas enfermedades diferentes a DM, empleo de un único compuesto determinado y no de un perfil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, y publicaciones repetidas.

De cada artículo seleccionado se buscó analizar los individuos que se sometieron a la prueba, si se contó con individuos control, la toma de muestras y su posterior análisis, así como los VOCs que se analizaron y su relación con la diabetes, estudiar el modelo estadístico que define el estudio y ver si existió una validación de dicho modelo.

Evaluación de calidad mediante QUADAS-2

Los artículos que se han incluido en esta revisión han sido evaluados por el método QUADAS-2. Este método se publicó en 2003 para evitar que las revisiones tuvieran resultados heterogéneos debido a las diferencias metodológicas de los estudios incluidos, así como evaluar la calidad de dichos estudios. Este instrumento se aplica en 4 fases (1. Revisión de la pregunta, 2. Adaptación del QUADAS-2 a una revisión sistemática, 3. Diagrama de

flujo y 4. Valoración sobre los sesgos y sobre la aplicabilidad) y consta de cuatro dominios (1. Selección de los pacientes, 2. Prueba Índice, 3. Prueba de referencia y 4. Flujo y tiempos). Así se puntúa cada dominio dependiendo de su riesgo de sesgo y los tres primeros se evalúan además por su aplicabilidad (Ciapponi, 2015).

Para realizarlo se deben formular en primer lugar, una serie de preguntas orientadoras que se pueden puntuar como “sí”, “no” o “incierto”, lo que permite juzgar el riesgo de sesgo dependiendo de la respuesta, como riesgo de sesgo “alto”, “bajo” o “incierto”. Para la aplicabilidad se evalúa si el objetivo del estudio coincide o no con nuestra revisión y se califica en base a la preocupación acerca de la aplicabilidad (“baja”, “alta” o “incierto”). Las preguntas orientadoras pueden ser modificadas durante la Fase 2 en base al interés de la revisión. Las preguntas empleadas en la implementación del método QUADAS-2 en esta revisión se muestran en la Tabla 1.

Resultados

Estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión

Como se observa en la figura 3 en total se encontraron 355 publicaciones. Tras la eliminación de todos los registros duplicados se obtuvieron 224 resultados con los que se procedió al cribado. En primer lugar, se analizó por título y “abstract” para determinar así cuales eran los artículos más acordes con el objeto de la revisión. En este proceso 211 artículos fueron excluidos. Se descartaron todos aquellos artículos que en el título contenían enfermedades diferentes a la diabetes.

Así, 13 artículos fueron leídos en su totalidad. Entre esos, 3 fueron descartados. Dos de los artículos se excluyeron porque analizaban un nuevo sensor y uno de ellos se centraban en el análisis durante un esfuerzo cognitivo (Bahos et al., 2019; Mazzatenta et al., 2013; Xing et al., 2015) Por

otro lado, a la hora de analizar los artículos se incluyeron dos artículos que no hablaban del aliento exhalado, uno de ellos utilizaba los VOCs procedentes de la orina y el otro de cera de oído (Esfahani et al., 2018; Shokry et al., 2017). Ambos han sido incluidos, pues analizan dichos VOCs, elaboran un perfil y además evalúan dicho perfil. Finalmente, 10 artículos han sido incluidos en la síntesis cualitativa (Esfahani et al., 2018; Grabowska-Polanowska et al., 2017; Greiter et al., 2010; Halbritter et al., 2012; Lee et al., 2009; Minh et al., 2011; Phillips et al., 2004; Saidi et al., 2018; Shokry et al., 2017; Siegel et al., 2017).

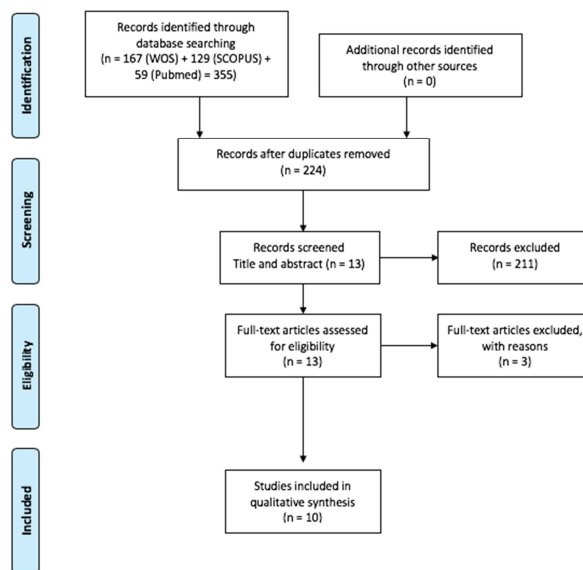


Figura 3. Resumen de los resultados de la búsqueda siguiendo el diagrama de flujo PRISMA.

Fuente: Elaboración Propia

Evaluación de calidad mediante QUADAS-2

En la Figura 4 y Figura 5 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de evaluación de calidad QUADAS-2.

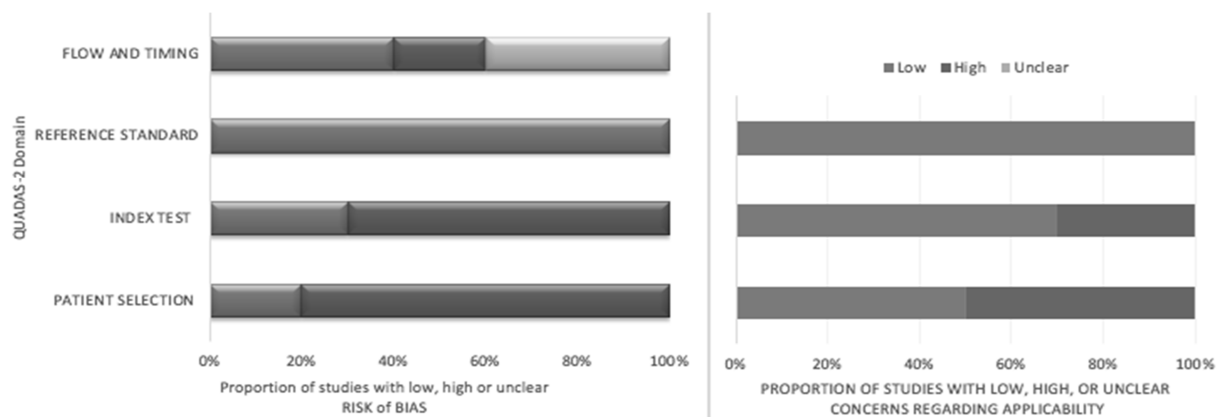


Figura 4. Gráfico obtenido de cada dominio tras la realización del método QUADAS-2.

Fuente: Elaboración propia (adaptado de Ciapponi (2015))

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Saidi et al. (2018)	⊗	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊗
Esfahani et al. (2018)	⊗	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊗
Shokry et al. (2017)	⊗	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊗
Grabowska-Polanowska et al. (2017)	⊗	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊗
Siegel et al. (2017)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Halbritter et al. (2012)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Minh et al. (2011)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Greiter et al. (2010)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Lee et al. (2009)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Phillips et al. (2004)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗




 Low Risk
 High Risk
 Unclear Risk

Figura 5. Resultados obtenidos tras la realización del método QUADAS-2

Fuente: Elaboración propia (adaptado de Ciapponi (2015))

a. Probabilidad de sesgo:

- Dominio 1 (Selección de pacientes): en muchos casos hay alto riesgo de sesgo ya que la mayoría de las veces la selección de pacientes no es consecutiva y hay exclusiones inapropiadas. Se observa que hay dos estudios con bajo riesgo de sesgo. Siegel (2017) recluta a pacientes dentro de un campamento de verano y no hay una selección de casos en concreto. En el caso de Halbritter (2012), la selección de pacientes está formada por todas las mujeres embarazadas que pasan por consulta que tienen alto riesgo de padecer Diabetes Mellitus Gestacional.

- Dominio 2 (Prueba índice): solamente tres de los estudios realizan una validación externa del modelo generado (Esfahani et al., 2018; Saidi et al., 2018; Shokry et al., 2017).

- Dominio 3 (Estándar de referencia): DM es una enfermedad cuyo método de diagnóstico está muy extendido y consolidado, sin embargo, estos métodos son invasivos e incómodos para el paciente. Como prueba de referencia encontramos la medida de la concentración de glucosa en sangre (Greiter et al., 2010; Halbritter et al., 2012; Lee et al., 2009; Siegel et al., 2017) y la HbA1C (Greiter et al., 2010; Halbritter et al., 2012).

- Dominio 4 (Flujo y tiempos): en la mayoría de los estudios seleccionados no se realiza la prueba de referencia a todos los individuos seleccionados.

b. Aplicabilidad

- Dominio 1 (Selección de pacientes): los que tienen alta preocupación son aquellos estudios en los que el objetivo del artículo no es DM si no su relación con otra enfermedad. Se han reportado dos de los artículos estudiados que abarcan la DM junto con la Insuficiencia Renal Crónica (Grabowska-Polanowska et al., 2017; Saidi et al., 2018). Además, dos de los artículos seleccionados no utilizan muestra de aire exhalado si no que utilizan muestras de orina o cerumen (Esfahani et al., 2018; Shokry et al., 2017).

- Dominio 2 (Prueba índice): aunque en la mayoría de los casos la identidad de los VOCs que forman el perfil discriminatorio de los sujetos enfermos es conocida, ya que se utilizan técnicas basadas en MS tanto *off-line* como *on-line*, el 20% de los estudios emplean e-nose, por lo que no se conoce la identidad de dichos compuestos (Esfahani et

al., 2018; Saidi et al., 2018).

- Dominio 3 (Estándar de referencia): las técnicas utilizadas para el diagnóstico de DM han sido las adecuadas, ya que son las que hoy en día se utilizan rutinariamente.

Tipos de diabetes y otras patologías

En los artículos seleccionados se muestran diferentes tipos de diabetes, así como la DM con otras patologías. Algunos artículos estudian la DM1 y la DM2 para intentar encontrar algún VOC discriminativo entre ambos tipos de diabetes (Phillips et al., 2004; Shokry et al., 2017); otros artículos se centran en algún tipo específico de DM: DM1 (Minh et al., 2011; Siegel et al., 2017), DM2 (Esfahani et al., 2018; Greiter et al., 2010) y diabetes gestacional (Halbritter et al., 2012); por último encontramos diversos estudios que abarcan la insuficiencia renal crónica junto a la diabetes (Grabowska-Polanowska et al., 2017; Saidi et al., 2018).

Recolección de muestras

Las muestras de aliento se recogieron en diferentes tipos de recipientes: bolsas Tedlar (Saidi et al., 2018; Siegel et al., 2017), bolsas para aliento Flex-Foil (Grabowska-Polanowska et al., 2017), bolsas de teflón propileno (SKC inc) (Greiter et al., 2010), frascos de acero inoxidable (Lee et al., 2009; Minh et al., 2011) y aparato portátil de recolección (Phillips et al., 2004).

Algunas investigaciones recogieron una muestra del aire de sala donde se tomó el aire exhalado para tener en cuenta la influencia de los VOCs ambientales (Grabowska-Polanowska et al., 2017; Greiter et al., 2010; Lee et al., 2009; Minh et al., 2011; Phillips et al., 2004).

Técnicas analíticas

Más de la mitad de los estudios seleccionados (Grabowska-Polanowska et al., 2017; Greiter et al., 2010; Lee et al., 2009; Phillips et al., 2004; Saidi et al., 2018; Shokry et al., 2017; Siegel et al., 2017) utilizan GC/MS (Cromatografía de gases/ Espectrometría de Masas) como técnica analítica que proporciona un perfil de VOCs ya que permite separarlos e identificarlos. Esta técnica tiene altas ventajas ya que tiene alta reproducibilidad, alta sensibilidad y robustez por ello es la técnica más común a la hora de realizar este tipo de análisis (Das et al., 2016). Pero esta técnica tiene la necesidad de concentrar los compuestos y además, otra desventaja es la dificultad a la hora de conocer las concentraciones absolutas de los compuestos y suele tratarse así, de concentraciones relativas (Turner, 2011).

Otra técnica muy utilizada es PTR/MS (Espectroscopia de masas por transferencia de protones) (Greiter et al., 2010; Halbritter et al., 2012), esta técnica es más sensible a la detección de concentraciones y además no requiere la etapa de preconcentración pero esta técnica no permite la identificación de isómeros de la misma masa (de Blas, 2012; Das et al., 2016). Por último dos de los estudios analizados utiliza la técnica basada en sensores e-nose (Es-

fahani et al., 2018; Saidi et al., 2018). Esta técnica tiene un alto rendimiento y una gran facilidad de uso, puede reconocer una “huella olfativa” pero no establece ningún perfil concreto (Das et al., 2016).

Análisis estadístico

La mayoría de los estudios seleccionados emplean técnicas multivariantes para seleccionar los VOCs discriminantes, pero algunos solo emplean técnicas estadísticas más simples de contraste de hipótesis (Greiter et al., 2010; Halbritter et al., 2012; Phillips et al., 2004), dentro de este tipo de técnicas es posible distinguir entre métodos paramétricos y no paramétricos. Los paramétricos se aplican cuando los datos de estudios siguen una distribución normal (Kitchen, 2009). Entre los métodos multivariantes se puede diferenciar entre supervisados y no supervisados, la principal diferencia entre estos dos tipos es que en los métodos supervisados encontramos una variable dependiente, a diferencia de los no supervisados que no tienen dicha variable (Smolinska et al., 2014). La clasificación de las diferentes técnicas analíticas se observa en la Figura 2.

Relación de los VOCs con los hábitos de vida

Los adultos que siguen dietas bajas en carbohidratos pueden mostrar niveles elevados de cetonas, y la diabetes mal controlada puede causar cetoacidosis. Pero como afirma Bahos et al. (2019) el aire exhalado humano va a ser una mezcla compleja de compuestos, dificultando la detección y clasificación de una patología determinada mediante un marcador único. Por ello, una huella completa para determinar la diabetes puede utilizar los niveles de acetona, etanol y amoníaco para predecir de forma no invasiva esta patología.

Uno de los estudios seleccionados (Greiter et al., 2010) determina que la actividad física influye en la selección de la muestra y en determinar las características del estudio donde afirma que los estudios podrían mejorar si el muestreo de los gases respiratorios se realizarán con una actividad física estandarizada.

Conclusión

El análisis de VOCs ha demostrado ser una herramienta prometedora para el diagnóstico y seguimiento de la DM. En las técnicas analíticas es preferible emplear la espectrometría de masas puesto que nos permite conocer la identidad de los compuestos. Sin embargo, los métodos *on-line* y la nariz electrónica son atractivas para el día a día de la clínica por su rapidez y su bajo coste. Los modelos estadísticos obtenidos a partir de los VOCs más discriminantes tienen que ser validados en un set distinto al de entrenamiento (validación externa del modelo) y ser probados en nuevas poblaciones de estudio. Puesto que la monitorización actual de la enfermedad es tan incómoda para los pacientes, la búsqueda de biomarcadores sustitutos de la glucosa en sangre puede ser una alternativa prometedora.

Con este método de diagnóstico y sobre todo monitorización de la Diabetes Mellitus se le otorga a los enfermos una nueva alternativa menos tediosa que la habitual, donde en el caso de estudiantes con esta patología deben medirse la glucosa en sangre varias veces al día de una forma invasiva. Por lo tanto, para mejorar la calidad de vida de las personas involucradas se puede tomar esta alternativa y siempre combinada con las recomendaciones pertinentes, donde tienen una gran relevancia la actividad física y la dieta. Para ello es necesario conocer las capacidades de aprendizaje y la concentración del estudiantado, la aceptación de cambios en los hábitos saludables, instrucción previa de la enfermedad, conocimientos sobre aspectos básicos de la aplicación de la insulina, la dietoterapia, el ejercicio, las diferentes pruebas en orina y sangre, y otros aspectos que facultan educar sobre las necesidades de cada persona.

La educación debe verse como un medio para mejorar en los escolares, el autocuidado, el control metabólico, aminorar la frecuencia de complicaciones tisulares a través de hábitos y técnicas saludables para prevenir el sobrepeso, reducir la diabetes u otras enfermedades asociadas contribuyendo a una mejor calidad de vida (Gómez, 2003).

Referencias

- Abalde-Amoedo, N., y Pino-Juste, M. (2016). Influencia de la actividad física y el sobrepeso en el rendimiento académico: revisión teórica, *Sportis Scientific Technical Journal*, 2(1), 147-161.
- American Diabetes Association (2000). Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, 23(3), 11-9. <https://doi.org/10.1542/peds.105.3.671>
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus]. *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1), 81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Bahos, F. A., Sainz-Vidal, A., Sánchez-Pérez, C., Saniger, J. M., Gràcia, I., Saniger-Alba, M. M., & Matatagui, D. (2019). ZIF nanocrystal-based surface acoustic wave (SAW) electronic nose to detect diabetes in human breath [Nariz electrónica basada en nanocristales de onda acústica superficial (SAW) para detectar la diabetes en el aliento humano]. *Biosensors*, 9(1), 1-13. <https://doi.org/10.3390/bios9010004>
- Blanchet, L., Smolinska, A., Baranska, A., Tigchelaar, E., Swertz, M., Zhernakova, A., Dallinga, J. W., Wijmenga, C., & van Schooten, F. J. (2017). Factors that influence the volatile organic compound content in human breath [Factores que influyen en el contenido de compuestos orgánicos volátiles en el aliento humano]. *Journal of Breath Research*, 11(1), 1-31. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa5cc5>
- Blasco-López, G., Bolado-García, V. E., del Rosario Rivera-Barragán, M., del Carmen Romero-Valdés, L., Sílveo-Viveros, M. E., & Ramírez-González, I. M.

- (2021). Factores Asociados, Diagnóstico y Estrategias Terapéuticas de la Diabetes tipo 2 en Niños. *Revista Salud y Administración*, 8(24), 33-43.
- Buszewski, B., Kesy, M., Ligor, T., & Amann, A. (2007). Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases [Análisis del aire exhalado humano: biomarcadores de enfermedad]. *Biomed. Chromatogr*, 21, 553-566. <https://doi.org/10.1002/bmc>
- Carvajal Martínez F, Bioti Torres Y y Carvajal Alballe M. (2019). Diabetes mellitus tipo 2: una problemática actual de salud en la población pediátrica. *Ciencia y salud*, 1(4), 17-26. <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1670/2217>
- Cascaes, F., Da Rosa, R., Valdivia, B. A., Barbosa, P. J., Da Silva, R., Oliveira, M., y Pereira A. R. (2017). Ejercicio físico, calidad de vida y salud de diabéticos tipo 2, *Revista de Psicología del Deporte*, 26(1), 13-25.
- Ciapponi, A. (2015). QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evidencia*, 18(1), 22-26. <http://www.bris.ac.uk/quadas>
- Das, S., Pal, S., & Mitra, M. (2016). Significance of Exhaled Breath Test in Clinical Diagnosis: A Special Focus on the Detection of Diabetes Mellitus [Importancia de la prueba del aliento exhalado en el diagnóstico clínico: Un enfoque especial en la detección de la diabetes mellitus]. In *Journal of Medical and Biological Engineering* 36(5), 605-624. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s40846-016-0164-6>
- Esfahani, S., Wicaksono, A., Mozdiak, E., Arasaradnam, R. P., & Covington, J. A. (2018). Non-invasive diagnosis of diabetes by volatile organic compounds in urine using FAIMs and FOX4000 electronic nose [Diagnóstico no invasivo de la diabetes mediante compuestos orgánicos volátiles en orina utilizando FAIMs y la nariz electrónica FOX4000]. *Biosensors*, 8(4), 1-13. <https://doi.org/10.3390/bios8040121>
- Fernández Baños, R. (2016). Prescripción del ejercicio físico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y diabetes gestacional (Prescription of exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes). *Retos*, 29, 134-139. <https://doi.org/10.47197/retos.v0i29.35130>
- García-Soto, Z. M., Montoro, S., Leal, M., y Abellán, J. (2016). Valoración del control de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas obesas tras el seguimiento de un programa estructurado de educación dietética y ejercicio físico. (Programa SÍFIFO). *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 3 (33), 103-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2016.02.002>
- Gómez, E. (2003). La educación, aspecto fundamental en el manejo integral de la Diabetes Mellitus Tipo 2, *Salud UIS*, 35, 33-39.
- González, G., Zurita, F., San Román, S., Pérez, A. J., Puertas, P., y Chacón, R. (2018). Análisis de la capacidad aeróbica como cualidad esencial de la condición física de los estudiantes: Una revisión sistemática, *Retos*, 34, 395-402. <https://doi.org/10.47197/retos.v0i34.58278>
- Ghimenti, S., Tabucchi, S., Lomonaco, T., di Francesco, F., Fuoco, R., Onor, M., Lenzi, S., & Trivella, M. G. (2013). Monitoring breath during oral glucose tolerance tests [Control del aliento durante las pruebas de tolerancia a la glucosa oral]. *Journal of Breath Research*, 7(1), 1-7. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/7/1/017115>
- Grabowska-Polanowska, B., Skowron, M., Miarka, P., Pietrzycka, A., & Śliwka, I. (2017). The application of chromatographic breath analysis in the search of volatile biomarkers of chronic kidney disease and coexisting type 2 diabetes mellitus [La aplicación del análisis cromatográfico del aliento en la búsqueda de biomarcadores volátiles de la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus de tipo 2 coexistente]. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1060, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.05.030>
- Greiter, M. B., Keck, L., Siegmund, T., Hoeschen, C., Oeh, U., & Paretzke, H. G. (2010). Differences in Exhaled Gas Profiles Between Patients with Type 2 Diabetes and Healthy Controls [Diferencias en los perfiles de gases exhalados entre pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos]. In *Diabetes technology and therapeutics*, 12(6), 455-463.
- Halbritter, S., Fedrigo, M., Höllriegel, V., Szymczak, W., Maier, J. M., Ziegler, A. G., & Hummel, M. (2012). Human breath gas analysis in the screening of gestational diabetes mellitus [Análisis de los gases del aliento humano en la detección de la diabetes mellitus gestacional.]. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 14(10), 917-925. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0076>
- Hernando, M. Á. (2006). Calidad de vida, Educación Física y Salud. *Revista de Pedagogía*, 235, 453-464. <https://revistadepedagogia.org/wp-content/uploads/2007/05/235-04.pdf>
- Iglesias, A., Planells, E., y Molina, J. (2019). Prevalencia de sobrepeso y obesidad, hábitos alimentarios y actividad física y su relación sobre el rendimiento académico, *Retos*, 36, 167-173. <https://doi.org/10.47197/retos.v36i36.66873>
- Keen, H., & Tang Fui, S. (1982). The Definition and Classification of Diabetes Mellitus [Definición y clasificación de la diabetes mellitus]. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 11(2), 279-305.
- Kitchen, C. M. R. (2009). Nonparametric vs Parametric Tests of Location in Biomedical Research [Pruebas no paramétricas frente a pruebas paramétricas de localización en la investigación biomédica]. In *American Journal of Ophthalmology*, 147(4), 571-572). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.031>
- Lee, J., Ngo, J., Blake, D., Meinardi, S., Pontello, A. M., Newcomb, R., & Galassetti, P. R. (2009). Improved predictive models for plasma glucose estimation from

- multi-linear regression analysis of exhaled volatile organic compounds [Modelos predictivos mejorados para la estimación de la glucosa en plasma a partir del análisis de regresión multilineal de los compuestos orgánicos volátiles exhalados]. *Journal of Applied Physiology*, 107(1), 155-160.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91657.2008>
- Ludwing, D. S. & Ebbeling, C.B. (2001). Type 2 diabetes mellitus in children: primary care and public health considerations, *JAMA*, 286(12), 1427-30.
<https://doi.org/10.1001/jama.286.12.1427>
- Mazzatenta, A., Pokorski, M., & di Giulio, C. (2013). Real-time breath analysis in type 2 diabetes patients during cognitive effort [Análisis de la respiración en tiempo real en pacientes con diabetes tipo 2 durante el esfuerzo cognitivo]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 788, 247-253.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_35
- Minh, T. D. C., Blake, D. R., & Galassetti, P. R. (2012). The clinical potential of exhaled breath analysis for diabetes mellitus [El potencial clínico del análisis del aliento exhalado para la diabetes mellitus]. In *Diabetes Research and Clinical Practice*, 97, (2), 195-205.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.02.006>
- Minh, T. D. C., Oliver, S. R., Ngo, J., Flores, R., Midyett, J., Meinardi, S., Carlson, M. K., Rowland, F. S., Blake, D. R., & Galassetti, P. R. (2011). Noninvasive measurement of plasma glucose from exhaled breath in healthy and type 1 diabetic subjects [Medición no invasiva de la glucosa en plasma a partir del aliento exhalado en sujetos sanos y diabéticos de tipo 1]. *American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism*, 300(6), 1166-1175.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00634.2010>
- Murillo, M. D., Fernández-Llimós, F., Tuneu i Valls, L., & Faus Dáder, M. J. (2004). *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes*. [Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada].
- Mcknight-Menci, H. & Sakeenah, S. (2005). The care of children and adolescents with type 2 diabetes, *Journal of Pediatric nursing*, 20(2), 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2004.12.012>
- Neerinx, A. H., Vijverberg, S. J. H., Bos, L. D. J., Brinkman, P., van der Schee, M. P., de Vries, R., Sterk, P. J., & Maitland-van der Zee, A. H. (2017). Breathomics from exhaled volatile organic compounds in pediatric asthma [Respiración de compuestos orgánicos volátiles exhalados en el asma pediátrica]. In *Pediatric Pulmonology* (1), 1-12. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ppul.23785>
- Ortiz-Sanchez, J. A. ., del Pozo-Cruz, J., Álvarez Barbosa, F. ., & Alfonso-Rosa, R. M. (2023). Análisis longitudinal de composición corporal, función física y rendimiento académico en niños/as (Longitudinal analysis of body composition, physical function and academic performance in children). *Retos*, 47, 268–274.
<https://doi.org/10.47197/retos.v47.95102>
- Penedo, F. J., & Dahn, J. R. (2005). Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Current opinion in psychiatry*, 18(2), 189-193.
<https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00013>
- Phillips, M., Cataneo, R. N., Cheema, T., & Greenberg, J. (2004). Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus [Aumento de los biomarcadores respiratorios del estrés oxidativo en la diabetes mellitus]. *Clinica Chimica Acta*, 344(1-2), 189-194.
<https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.02.025>
- Ratray, N. J. W., Hamrang, Z., Trivedi, D. K., Goodacre, R., & Fowler, S. J. (2014). Taking your breath away: Metabolomics breathes life in to personalized medicine [Dejando sin aliento: La metabolómica da vida a la medicina personalizada]. In *Trends in Biotechnology*, 32(10), 538-548). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.08.003>
- Rebolledo-Cobos, R. C., Amador-Rodero, E., Yepes-Charris, Y., Pulido, T., Montealegre, L., Becerra Enriquez, J., & Sarmiento-Rubiano, L. A. (2023). Respuesta aguda en la glucemia y lipemia posprandial posterior a entrenamiento de fuerza y concurrente en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso (Acute response in glycemia and lipemia postprandial after resistance and concurrent training in overweight postmenopausal women). *Retos*, 47, 119-125.
<https://doi.org/10.47197/retos.v47.94874>
- Rotteveel, J., Belksma, E.J., Renders, C.M., et al. (2007) Type 2 Diabetes in Children in the Netherlands: The Need for Diagnostic Protocols. *European Journal of Endocrinology*, 157, 175-180.
<https://doi.org/10.1530/EJE-06-0754>
- Rodríguez, M., Molina, J., Jiménez, C., y Pinzón, R. (2011). Calidad de vida y actividad física en estudiantes, docentes y administrativos de una universidad de Bogotá. *Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología*, 11(1), 19-37.
- Saidi, T., Zaim, O., Moufid, M., el Bari, N., Ionescu, R., & Bouchikhi, B. (2018). Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography-mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects [Análisis del aliento exhalado mediante nariz electrónica y cromatografía de gases-espectrometría de masas para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus y los sujetos sanos]. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 257, 178-188.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.10.178>
- Shaw, J. (2007). Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatric Diabetes*, 8(9), 7-15.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00329.x>
- Shokry, E., de Oliveira, A. E., Avelino, M. A. G., de Deus, M. M., & Filho, N. R. A. (2017). Earwax: A neglected body secretion or a step ahead in clinical di-

- agnosis? A pilot study [El cerumen: ¿Una secreción corporal olvidada o un paso adelante en el diagnóstico clínico? Un estudio piloto. *Journal of Proteomics*, 159, 92-01. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.03.005>
- Siegel, A. P., Daneshkhah, A., Hardin, D. S., Shrestha, S., Varahramyan, K., & Agarwal, M. (2017). Analyzing breath samples of hypoglycemic events in type 1 diabetes patients: Towards developing an alternative to diabetes alert dogs [Análisis de muestras de aliento de eventos hipoglucémicos en pacientes con diabetes tipo 1: Hacia el desarrollo de una alternativa a los perros de alerta de diabetes]. *Journal of Breath Research*, 11(2), 1-11. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa6ac6>
- Shin, A., Kazushige D., Tatsuhiko, U., Shigetaka, S., Takehiko, O., & Naoko, T. (2007). Metabolic syndrome in youths, *Pediatric Diabetes*, 8(9), 48-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00332.x>
- Smolinska, A., Hauschild, A. C., Fijten, R. R. R., Dal-linga, J. W., Baumbach, J., & van Schooten, F. J. (2014). Current breathomics- A review on data pre-processing techniques and machine learning in metabolomics breath analysis [Una revisión de las técnicas de preprocesamiento de datos y el aprendizaje automático en el análisis de la respiración metabólica]. In *Journal of Breath Research*, 8(2), 1-20. Institute of Physics Publishing. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/8/2/027105>
- Sociedad Española de Diabetes (2021). España es el segundo país con mayor prevalencia de diabetes en Europa. <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/espana-es-el-segundo-pais-con-mayor-prevalencia-de-diabetes-de-europa/>
- Steinberger, J. & Stephen, D. (2003). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism), *Circulation*, 107(10), 1448-53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2>
- Turner, C. (2011). Potential of breath and skin analysis for monitoring blood glucose concentration in diabetes [Potencial del análisis del aliento y de la piel para controlar la concentración de glucosa en sangre en la diabetes]. In *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 11(5), 497-503. <https://doi.org/10.1586/erm.11.31>
- Valdés, P., y Yanci, J. (2016). Análisis de la condición física, tipo de actividad física realizada y rendimiento académico en estudiantes de educación secundaria. *Retos. Nuevas Tendencias en Educación Física, Deporte y Recreación*, 30, 64-69. <https://doi.org/10.47197/retos.v0i30.36862>
- Walton, C., Patel, M., Pitts, D., Knight, P., Hoashi, S., Evans, M., & Turner, C. (2014). The use of a portable breath analysis device in monitoring type 1 diabetes patients in a hypoglycaemic clamp: Validation with SIFT-MS data [El uso de un dispositivo portátil de análisis del aliento en la monitorización de pacientes con diabetes tipo 1 en un clamp hipoglucémico: Validación con datos SIFT-MS.]. *Journal of Breath Research*, 8(3), 1-8. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/8/3/037108>
- Xing, R., Li, Q., Xia, L., Song, J., Xu, L., Zhang, J., Xie, Y., & Song, H. (2015). Au-modified three-dimensional In₂O₃ inverse opals: synthesis and improved performance for acetone sensing toward diagnosis of diabetes [Ópalos inversos tridimensionales de In₂O₃ modificados con Au: síntesis y mejora del rendimiento para la detección de acetona hacia el diagnóstico de la diabetes]. *Nanoscale*, 7(30), 13051-13060. <https://doi.org/10.1039/c5nr02709h>