



## Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica

Página principal: [www.riit.com.mx](http://www.riit.com.mx)

### Métodos no invasivos de detección de glucosa para el tratamiento y diagnóstico de diabetes Noninvasive glucose screening methods for the treatment and diagnosis of diabetes

Ramírez-Domínguez, S.E.<sup>a</sup>, Estrada-López, J.J.<sup>b</sup>, López-Huerta, F.<sup>c,a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología, Universidad Veracruzana, Adolfo Ruiz Cortines 455, Costa Verde, 94294, Boca del Río, Veracruz, México.

<sup>b</sup> Facultad de Matemáticas, Universidad Autónoma de Yucatán, Anillo Periférico Norte, Tablaje Cat. 13615, Col. Chuburná Hidalgo Inn, 72570 Puebla, Puebla, México.

<sup>c</sup> Facultad de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Universidad Veracruzana, Adolfo Ruiz Cortines 455, Costa Verde, 94294, Boca del Río, Veracruz, México.

[rd.sofiae@gmail.com](mailto:rd.sofiae@gmail.com); [johan.estrada@correo.uady.mx](mailto:johan.estrada@correo.uady.mx); [frlopez@uv.mx](mailto:frlopez@uv.mx)

**Innovación:** Instrumentación Biomédica.

**Área de aplicación industrial:** Medicina.

Recibido: 24 noviembre 2021

Aceptado: 04 mayo 2022

#### Abstract

Diabetes is one of the oldest diseases recorded in history. There are manuscripts from ancient times describing the symptomatology of this condition, and it is since then when the study to recognize and give treatment to people with diabetes began. We describe the main characteristics of diabetes, and how the development of glucose detection devices have evolved from the early years till today's investigations which focus is on non-invasive methods. The development of devices for blood glucose detection and monitoring is fundamental in the treatment of people with diabetes.

**Keywords:** Diabetes, Glucose monitoring, Biosensors, MEMS, Volatile Organic Compounds, Acetone Vapor.

## Resumen

La diabetes es una de las enfermedades más antiguas registradas en la historia. Existen manuscritos de la edad antigua donde se describe la sintomatología de esta afección, y es desde entonces que comenzó el estudio por reconocer y dar tratamiento a dicha enfermedad. En esta investigación damos a conocer las características principales de la diabetes, así como la evolución que ha tenido la ciencia y la tecnología en el desarrollo de métodos de detección de glucosa para el diagnóstico de la diabetes. El desarrollo de dispositivos para la detección y monitoreo de la glucemia es fundamental en el tratamiento de personas con diabetes.

**Palabras Clave:** Diabetes, Monitoreo de glucosa, Biosensores, MEMS, Compuestos Orgánicos Volátiles, Vapor de Acetona.

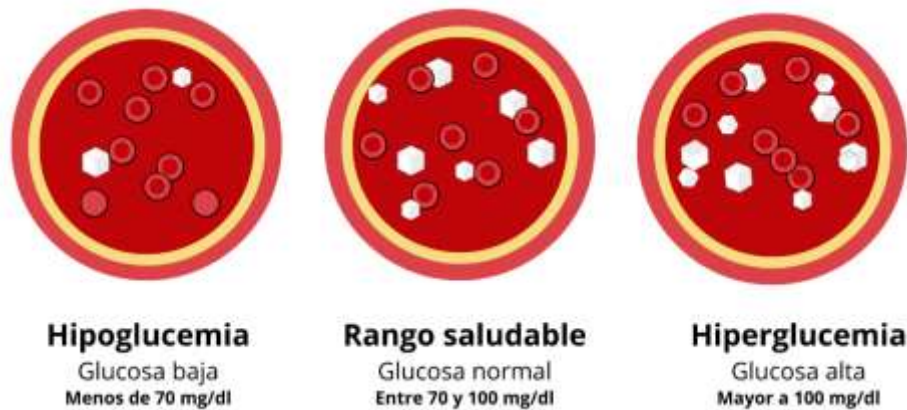
### 1. Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization), en el 2019 se estimó que 422 millones de personas alrededor del mundo padecían diabetes, de estos la mayoría pertenecieron a países de ingresos medios y bajos (Sanchez-Rivero, 2007). Cada año, 1.6 millones de muertes son atribuidas de forma directa a la diabetes (Andhini, 2017). Sin embargo, para calcular con mayor exactitud la mortalidad ocasionada por esta afección deben tomarse en cuenta aquellas muertes ocasionadas por enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal crónica, tuberculosis, entre otras. Estas cifras van en aumento, y se estima que para el año 2045, 700 millones de personas serán diagnosticadas con diabetes (Hirsch, 2019).

La diabetes mellitus es una de las enfermedades de registro más antiguas, escritos encontrados en el papiro Ebers (escrito en el siglo XV a. C.) narran la sintomatología que describe a esta enfermedad. La palabra “diabetes” fue acuñada por Areteo de Capadocia, un médico griego del siglo II d. C., y significa: sifón,

haciendo referencia a la excesiva emisión de orina. Mientras que la palabra mellitus, que significa “sabor a miel”, fue descrita en 1697 por el médico de origen inglés Thomas Willis, refiriéndose al sabor dulce de la orina (Stylianou & Kelnar, 2009). Los físicos y médicos de la época solían estudiar las muestras de orina utilizando los sentidos: vista, tacto, olfato y gusto, para realizar diagnósticos.

La diabetes mellitus (DM) o comúnmente conocida como diabetes, es un padecimiento grave y de largo plazo. Esta se origina ya sea cuando el páncreas no segrega suficiente insulina, o por el uso no eficiente de la insulina en el organismo o por una combinación de ambos factores [1]. La insulina es una hormona reguladora que el páncreas libera como respuesta a la ingesta de alimentos. Esta permite que la glucosa penetre en las células y se utilice como fuente de energía, así regulando la concentración de glucosa en sangre [2]. Al no funcionar correctamente esta hormona, se genera un exceso de glucosa en el torrente sanguíneo, a lo que se le denomina hiperglucemia [Figura 1].



**Figura 1.** Niveles de glucosa en sangre.  
Fuente: Elaboración propia.

La diabetes se divide en dos categorías (tipo 1 y 2). La diabetes tipo 1, o diabetes insulino dependiente. Se caracteriza por la destrucción o pérdida de las células  $\beta$  en el páncreas, células encargadas de segregar insulina. Es común en la infancia, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Su causa todavía es desconocida y no se puede prevenir, pero las personas con esta afección pueden vivir una vida saludable si reciben suministros de insulina continuos, educación y equipos de medición y monitoreo adecuados.

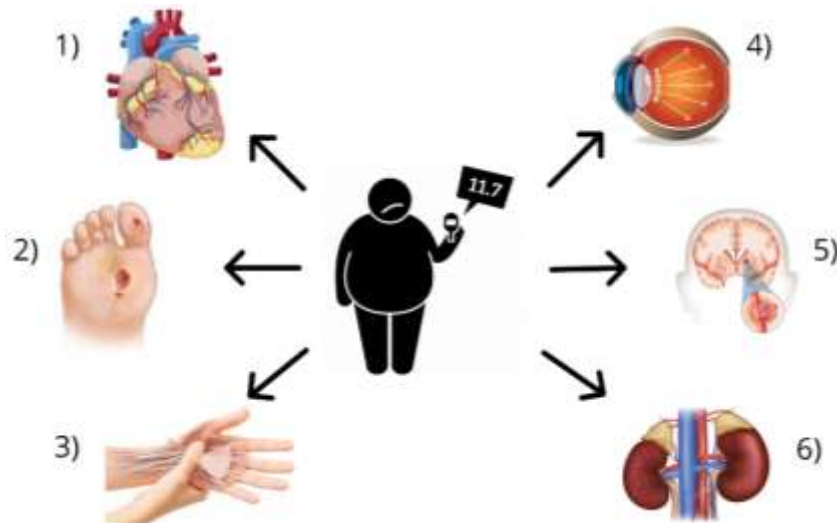
La diabetes tipo 2 se caracteriza por presentar resistencia a la insulina, está relacionada principalmente con el sobrepeso y falta de actividad física. La padece alrededor del 90% de los pacientes con diabetes [3]. Puede ser tratada de manera eficaz a través de monitoreo y adopción de un estilo de vida saludable en combinación con los medicamentos necesarios.

Al principio, los síntomas de la diabetes pueden llegar a pasar por desapercibidos,

especialmente en la diabetes tipo 2. Algunos de los síntomas más comunes son [4]:

- Aumento de sed y micción.
- Visión borrosa.
- Curación lenta.
- Infecciones frecuentes.
- Fatiga.
- Gingivitis.
- Pérdida de peso inesperada.

Si los síntomas antes mencionados no son detectados a tiempo ni la deficiencia de insulina es atendida de manera oportuna, se genera un estado de hiperglucemia que a largo plazo deriva en complicaciones secundarias en distintos órganos del cuerpo humano. Como se muestra en la figura 2, algunas de las complicaciones más comunes que pueden derivar en pacientes con diabetes son: 1) Enfermedades cardiovasculares, 2) Úlceras diabéticas (de lenta y complicada cicatrización), 3) Daño en el sistema nervioso, 4) Pérdida de visión, 5) Derrames cerebrales y 6) Daño renal, entre muchos otros.



**Figura 2.** Complicaciones ocasionadas por el mal tratamiento de la diabetes.  
Fuente: Elaboración propia.

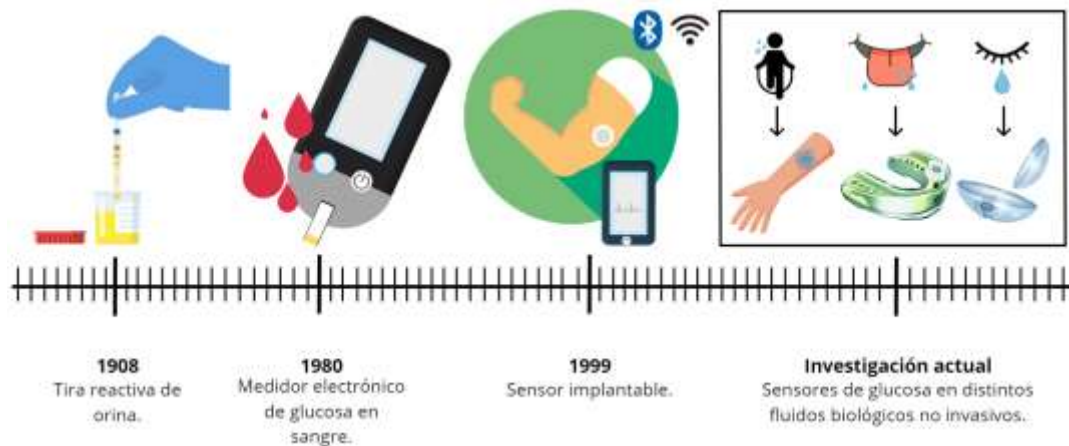
Detectar los síntomas lo antes posible, permite que haya un tratamiento médico eficiente, además de retardar las complicaciones secundarias o prevenirlas por completo (Gonzales et al., 2019). Contar con tratamientos y sistemas de detección temprana y de monitoreo que sean accesibles es vital para la población vulnerable.

## 2. Métodos de detección de glucosa

Los sistemas de detección y control son parte esencial en el tratamiento de la diabetes y en la lucha por la reducción en el riesgo de complicaciones secundarias. Tener control y monitoreo continuo de los niveles de glucosa en sangre es importante para mantenerlos en un rango saludable, además de incluir actividad física, dieta saludable, dosis adecuadas de insulina de ser necesario, y controlar algunos otros factores que puedan afectar la glucemia en el día a día. Las muestras de sangre para el análisis de glucosa deben ser tomadas en ayuno, y es así como se

clasifica y diagnostica el estado diabético de los pacientes. Niveles entre los 70 y 100 mg/dl (miligramos por decilitro) se consideran normales o saludables, en personas con síntomas diabéticos y niveles de glucosa arbitrarios entre 100 y 125 mg/dl, se diagnostican como prediabéticos, y en pacientes con niveles de glucosa sanguínea en ayunas mayores a 126 mg/dl, es posible diagnosticarles como diabéticos. Además de la hiperglucemia, la hipoglucemia (disminución de la cantidad normal de glucosa en sangre) también podría causar daños a la salud. Es por esto por lo que existe la constante necesidad de estudiar y desarrollar nuevas tecnologías que ayuden a llevar un tratamiento eficiente.

A lo largo de la historia se han desarrollado distintos tipos de pruebas de detección de glucosa [Figura 3]. Desde simples tiras reactivas en orina hasta sistemas electrónicos implantables medidores de glucosa en sangre.



**Figura 3.** Evolución tecnológica de los sistemas de detección de glucosa.

Fuente: Elaboración propia.

En la era medieval, se buscaba identificar por medio de muestras de orina distintas enfermedades, basados en su apariencia, color, sedimento e incluso sabor. En 1850, Jules Maumene fue el primero en desarrollar una tira reactiva en la que gotas de orina eran depositadas en tiras de piel de oveja con cloruro de estaño (Davidson, 2003). Esto daba como resultado una muestra de color negro si existía glucosa en ella.

En 1908 surgió el desarrollo más importante en la comercialización de pruebas de glucosa en orina. Stanley Benedict, un químico estadounidense, ideó mejoras en un reactivo de cobre para la detección de azúcares en muestras de orina. Fue presentando modificaciones con el tiempo, y estuvo vigente por más de 50 años. Sin embargo, realizar análisis de orina para la detección de glucosa tiene limitaciones. Por ejemplo, el reactivo de cobre requería temperaturas muy altas para desarrollar un cambio de color, los resultados no distinguían entre hipoglucemia e hiperglucemia (Hayford et al., 1983) y la ingesta de líquidos y la concentración de orina afectaba la prueba, por lo que no se obtenían resultados fiables. Además, la correlación entre el plasma y la orina ha demostrado ser inconsistente (Cavell et al., 1973), por lo tanto, las muestras de sangre que

fácilmente se recolectan por punción capilar en la yema del dedo, se convirtieron en la opción ideal para determinar las concentraciones de glucosa en tiempo real.

En 1965 se desarrolló la primera tira reactiva de glucosa en sangre, basada en la reacción oxidasa/peroxidasa. Se depositaba una muestra de sangre en la tira y 60 segundos después debía ser retirada. El color generado se comparaba con un gráfico para su evaluación semicuantitativa que permitía comprobar la presencia de glucosa en sangre. Aunque era una herramienta más precisa y confiable, las tiras al ser diagnosticadas por colorimetría, presentan desventajas como el desvanecimiento del color y la variación de agudeza visual individual al intentar interpretar una amplia gama de colores debido a distintas concentraciones de glucosa. Además, estos dispositivos de detección eran de uso exclusivo en hospitales o consultorios médicos.

En la década de los 70s comenzó a crecer la idea de desarrollar dispositivos electrónicos donde sus características de portabilidad, facilidad de uso, exactitud y precisión tuvieran mejora. Anton Hubert Clemens desarrolló el primer dispositivo electrónico portátil (Dextrostix) capaz de medir

cuantitativamente la concentración de glucosa en la sangre (Lee et al., 2018). El medidor funcionaba a través de principios de reflectancia, al detectar y leer las ondas de luz reflejadas por la tira reactiva que producía un color después de depositar en ella una muestra de sangre, el dispositivo era capaz de dar un valor aproximado de concentración de glucosa. Posteriormente, la empresa Ames obtuvo la patente y lanzó el dispositivo al mercado, al que solo tenían acceso médicos e investigadores. Desde entonces el monitoreo a través de dispositivos electrónicos ha estado disponible y se fue desarrollando a lo largo de la década. En la década de los 80's comenzaron a surgir grandes mejoras en su desarrollo, mejoraron sus dimensiones, sus tiempos de respuesta, se volvieron más ligeros, más sencillos de utilizar y algunos incluso incluían memorias para guardar información.

Durante las últimas cuatro décadas se han hecho avances tecnológicos importantes en el desarrollo de dispositivos con este propósito. Los medidores de glucosa hoy en día son pequeños, fáciles de usar, de menor costo y ofrecen lectura de los resultados en segundos. Están compuestos por materiales detectores que funcionan bajo principios químicos de oxidación de glucosa. Utilizan tiras reactivas de un uso, donde en un extremo tienen el reactivo y al extremo opuesto se encuentra un electrodo que va en contacto con el dispositivo. Se deposita la muestra de sangre sobre el reactivo dando lugar a una reacción química que produce una corriente eléctrica que determina la concentración de glucosa en la sangre. Entre sus ventajas está que son portátiles, sencillos de operar, ofrece resultados confiables y permiten realizar el análisis varias veces al día. Su desventaja es que al ser necesario perforar la piel para obtener una muestra, se generan incomodidades, y la frecuencia con la que suele ser necesario que se realicen los análisis provoca que los pacientes no sanen la herida.

Esto extiende el riesgo de atraer infecciones y genera estrés en los pacientes por la constante recolección de muestras.

### 3. *Biosensores detectores de glucosa*

Aunque la monitorización directa de la glucosa en sangre representa un método útil y preciso para establecer un diagnóstico y una base en el tratamiento, el procedimiento invasivo por punción suele provocar que los pacientes, especialmente los más jóvenes, abandonen el tratamiento.

Debido a que el número de pacientes en el mundo sigue en aumento y, al amplio espectro de enfermedades que pueden derivar de la diabetes, el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad han recibido mayor atención.

Es por todo lo antes mencionado que actualmente la investigación y el desarrollo de glucómetros, se ha concentrado en dispositivos biosensores que puedan detectar en el paciente las variaciones en la concentración de glucosa de manera no invasiva y así diagnosticar la diabetes. El desarrollo de nuevos glucómetros no invasivos y accesibles para la población es un tema de importancia y beneficio económico a nivel mundial.

En la búsqueda por diseñar *biosensores* medidores de glucosa no invasivos, se ha identificado que además de la sangre, distintos fluidos biológicos como la saliva, las lágrimas, el fluido intersticial, el aliento y el sudor contienen trazas de glucosa (Usman et al., 2019) [Figura 4]. Este tipo de biosensores diseñados para analizar dichos compuestos, miden el contenido de glucosa concentrado en el fluido biológico, y basándose en la correlación que exista entre este y la glucosa en sangre se puede obtener un diagnóstico de manera indirecta con ayuda de algoritmos o modelos de datos.

Los *biosensores* usualmente se dividen por sus métodos y principios de funcionamiento, entre ellos se encuentran: principios ópticos, electroquímicos, por microondas y basados en el cambio de masa. Por ejemplo, los métodos ópticos utilizan el principio de espectrometría de absorción molecular que emite fotones debido a los átomos excitados al detectar el analito de interés. Estos métodos tienen buena viabilidad, pero son muy caros en comparación con otras técnicas (Algamil et al., 2021).

En análisis electroquímico implica un modo más sencillo y cualitativo, por lo que es el método más investigado. Al detectar

variaciones en los niveles de glucosa, se generan cambios en el potencial o en la resistencia del material de detección debido a la transferencia de carga generada por el analito. Sin embargo, su principal desventaja está en que sus características de selectividad y sensibilidad son óptimas a temperaturas altas (200 °C a 600 °C). Los dispositivos con temperaturas de funcionamiento en ese rango son propensos a problemas de alto consumo de energía y reducción de la vida útil del dispositivo, además de que se vuelve complicado el querer integrar el dispositivo con circuitería de lectura y acondicionamiento en un mismo empaquetado.



**Figura 4.** (a) Fluidos biológicos producidos por distintas fuentes corporales y (b) trazas de glucosa presentes en los fluidos biológicos. Fuente: Elaboración propia.

El fluido biológico que tiene el valor de concentración de glucosa más cercano al que existe en la sangre es el fluido intersticial (Thennadil et al., 2001). Usualmente este método se ha aplicado en el desarrollo de dispositivos implantables de monitoreo continuo. Claro está que esta aplicación requiere colocar un electrodo sensor por debajo de la piel, lo que lo convierte en un método invasivo, que causa dolor e incomodidad en el paciente, además de que puede llegar a ser un procedimiento costoso.

Al diseñar estos dispositivos biosensores se deben tomar en cuenta varias consideraciones que aseguren la calidad de los resultados. De acuerdo con el fluido que se va a analizar, será necesario optimizar el diseño basado en sus requerimientos. Por ejemplo, es sencillo y no

invasivo recolectar una muestra de saliva, pero la gran cantidad de impurezas en la saliva dificulta el aislamiento del nivel inherente de glucosa del fluido (Kim et al., 2015). El reto para este dispositivo es obtener los datos exactos relacionados con el estado diabético del paciente. En caso de utilizar sudor como analito, será preciso que el paciente esté produciendo sudor en cada momento del análisis para poder llevarlo a cabo (Heikenfeld, 2016), lo cual trae desventajas.

Aún con dichas complicaciones, los métodos no invasivos son prometedores. Es necesario continuar la investigación y desarrollo de dispositivos amigables con el paciente que les ayude a mejorar su calidad de vida.

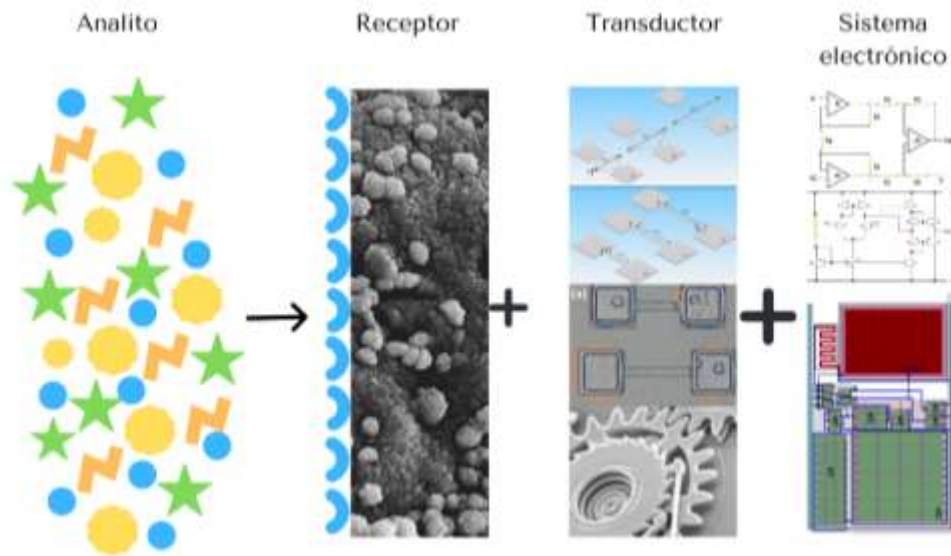


En las últimas décadas el desarrollo de biosensores compuestos por Sistemas Microelectromecánicos (MEMS) ha tenido una alta demanda. Los sistemas MEMS tienen la capacidad de detectar, controlar y actuar a microescala y generar efectos a macro escala, presentan bajo consumo de potencia y fabricación en masa. Aunque hay muchos tipos de transductores, la idea básica para hacer funcionar estas microestructuras es sencilla: generar una fuerza, que da lugar a un movimiento mecánico simple, como por ejemplo flexión, inclinación o vibración.

Actualmente los microsensores se construyen a una escala similar a la de chips microprocesadores. La industria biomédica se ha visto favorecida de estas ventajas, por lo que se han desarrollado distintos sistemas microsensores para la detección de parámetros de la salud.

Los biosensores son dispositivos electrónicos diseñados para detectar analitos biológicos y sus variaciones debido algún estado de enfermedad, y convertir su respuesta en señales eléctricas (Usman et al., 2019). Las etapas que componen a estos sistemas de microsensores son [Figura 5]:

1. Receptor, etapa compuesta por el material de detección o material sensible al analito.
2. Transductor, etapa que detecta la señal generada por la interacción entre el material de detección y el analito (pueden estar conformados por estructuras MEMS).
3. Circuitos de acondicionamiento, etapa que incluye los circuitos que procesan la señal hasta su visualización.



**Figura 5.** Etapas que componen un biosensor.

Fuente: Elaboración propia.

Al diseñar un biosensor detector de glucosa, es importante la correcta designación de material receptor, así como mecanismos de transducción y censado, circuitos de lectura y procesos de fabricación reproducibles.

#### **4. Compuestos orgánicos volátiles para la detección de glucosa**

Una estrategia más en desarrollo en el campo de diagnóstico no invasivo se encuentra en el análisis de compuestos orgánicos volátiles (COV) presentes en el aliento exhalado.



El aliento humano está compuesto por una gran mezcla de compuestos inorgánicos (Dióxido de Carbono, Nitrógeno, Oxígeno), gases inertes y cientos de compuestos orgánicos volátiles (Almur A.S. Rabih et al., 2018). En el caso de la diabetes, el vapor de acetona es el compuesto orgánico volátil presente en el aliento exhalado que se ha identificado como biomarcador para diagnosticar dicha enfermedad [Figura 6] (Obeidat, 2021). El aumento en la concentración del vapor de acetona en el aliento exhalado indica la presencia de cetoacidosis diabética (CAD). Esta condición metabólica surge en etapas avanzadas de hiperglucemia, debido a la deficiencia de insulina en el páncreas, por lo que las células buscan quemar grasas en lugar de glucosa para producir energía, lo que da como resultado la generación de cetonas.



**Figura 6.** Vapor de acetona como biomarcador de la diabetes.

Fuente: Elaboración propia.

La concentración de acetona en el aliento exhalado de una persona saludable está en el rango de 0.4 – 1.1 partes por millón (ppm), mientras que en pacientes diabéticos la concentración es mayor a 1.7 ppm. (A.A.S. Rabih et al., 2015). Los *biosensores* diseñados para el diagnóstico de la diabetes por medio de la detección del vapor de acetona exhalada requieren tener alta sensibilidad y selectividad al analito de interés y detectar concentraciones muy pequeñas de este. Estos retos pueden ser

superados con el uso de tecnología MEMS (Sistemas Micro-electromecánicos), por las ventajas que ofrece en el diseño y la fabricación de micro y nano dispositivos.

Los sensores de gas consisten en una capa de material sensible al analito objetivo y una etapa de transducción. Al darse una interacción entre el material de detección y el compuesto de interés (como reacción química, transferencia de carga o absorción), las propiedades fisicoquímicas del material (como sus propiedades ópticas, volumen, masa o resistencia) varían. Estas variaciones se detectan por el transductor y se transforman a una señal eléctrica en forma de voltaje, corriente o frecuencia (Martínez, M. F., 2012), que es tratada por circuitos de acondicionamiento para su posterior visualización.

Usar la tecnología MEMS en el diseño de microsensores de gas, permite mayores beneficios en la integración del sistema, en la portabilidad, miniaturización, menor consumo de potencia, funcionamiento a temperatura ambiente y menores costos. Además, tener todas las etapas de un microsensor en un mismo sistema, aumenta drásticamente la sensibilidad del dispositivo.

El análisis del aliento exhalado para el diagnóstico de la diabetes se está convirtiendo en una opción popular, debido a que no es invasivo, es en tiempo real, es de fácil acceso y a la naturaleza simple de la muestra en comparación con otros casos. Su facilidad de operación lo convierte en una estrategia con alto potencial para el desarrollo de herramientas de diagnóstico no invasivas. Como resultado, el desarrollo de microsensores para el análisis de vapor de acetona en el aliento ofrece una solución a las limitaciones que suponen los dispositivos actuales y presenta mejoras en el tratamiento de personas con diabetes (Perelló-Roig., et al 2021).

## 5. Conclusiones

La diabetes se considera actualmente una de las principales problemáticas sociales alrededor del mundo, no sólo por la cantidad de pacientes que lo padecen sino también por el costo que representa para los gobiernos. El número de pacientes diabéticos está en constante crecimiento, por lo que ha surgido la necesidad de desarrollar nuevos métodos de monitoreo y tratamiento que ayuden a disminuir las dificultades económicas, sociales y de salud que el padecimiento provoca.

En los últimos años, la ciencia en el área de medicina ha evolucionado hacia los métodos no invasivos, proponiendo sistemas e instrumentos de menor costo y tamaño.

Aplicar desarrollos científicos en micro y nanotecnologías para el desarrollo de sistemas para el análisis de variables fisiológicas, permite obtener instrumentos que implementen métodos de detección no invasivos y sean de menor costo, menor consumo de potencia y pequeñas dimensiones. Contar con herramientas de estas características permitirá tener mayor aceptación por parte de los pacientes a llevar un monitoreo constante, que resulta en un mejor tratamiento y calidad de vida.

## 6. Agradecimientos

A la Maestría en Micro y Nanosistemas del centro de Investigación en Micro y Nanotecnología y al CONACyT a través del apoyo 781965.

## 7. Referencias

Andhini, N. F. (2017). History of glucose monitoring: past, present, future. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.

Cavell, B., Svenningsen, N., Thulin, T., & Scherstén, B. (1973). Rapid detection of neonatal hypoglycaemia. *Archives of*

*Disease in Childhood*, 48, 398–400.  
<https://doi.org/10.1136/jmg.17.6.409>

Davidson, M. B. (2003). Tests of glycemia. *Annals of Internal Medicine*, 138(6).  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00021>

Gonzales, W. V., Mobashsher, A. T., & Abbosh, A. (2019). The progress of glucose monitoring—A review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 19, Issue 4).  
<https://doi.org/10.3390/s19040800>

Hayford, J. T., Weydert, J. A., & Thompson, R. G. (1983). Validity of urine glucose measurements for estimating plasma glucose concentration. *Diabetes Care*, 6(1), 40–44.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.6.1.40>

Heikenfeld, J. (2016). Bioanalytical devices: Technological leap for sweat sensing. *Nature*, 529(7587), 475–476.  
<https://doi.org/10.1038/529475a>

Hirsch, I. B. (2019). History of Glucose Monitoring. *Handbook of Autobiography / Autofiction*, 73–81.  
<https://doi.org/10.1515/9783110279818-009>

International Diabetes Federation. (2019). Atlas de la Diabetes de la FID, 9na. edición. Brussels, Belgium. In *Atlas de la Diabetes de la FID*.  
[http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_ES.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf)

Karalliedde, J., & Gnudi, L. (2016). Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(2), 206–213.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu405>

Kim, J., Imani, S., de Araujo, W. R.,

- Warchall, J., Valdés-Ramírez, G., Paixão, T. R. L. C., Mercier, P. P., & Wang, J. (2015). Wearable salivary uric acid mouthguard biosensor with integrated wireless electronics. *Biosensors and Bioelectronics*, *74*, 1061–1068.  
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.07.039>
- Lee, H., Hong, Y. J., Baik, S., Hyeon, T., & Kim, D. H. (2018). Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Advanced Healthcare Materials*, *7*(8), 1–14.  
<https://doi.org/10.1002/adhm.201701150>
- Martínez Martí, F. (2012). “Diseño de un Sistema de Microsensores Químicos basados en MEMS” (Tesis de Maestría). Recuperado de <http://hdl.handle.net/10261/92646>
- Obeidat, Y. (2021). The Most Common Methods for Breath Acetone Concentration Detection: A Review. *IEEE Sensors Journal*, *XX*(XX).  
<https://doi.org/10.1109/JSEN.2021.3074610>
- Perelló-Roig, R., Verd, J., Bota, S., Soberats, B., Costa, A., & Segura, J. (2021). CMOS-MEMS VOC sensors functionalized via inkjet polymer deposition for high-sensitivity acetone detection. *Lab on a Chip*, *21*(17), 3307–3315.  
<https://doi.org/10.1039/d1lc00484k>
- Rabih, A. A.S., Khir, M. H. M., Ahmed, A. Y., Ahmed, M. G. A., & Dennis, J. O. (2015). Characterization of CMOS-MEMS device for acetone vapor detection in exhaled breath. *RSM 2015 - 2015 IEEE Regional Symposium on Micro and Nano Electronics, Proceedings*, August.  
<https://doi.org/10.1109/RSM.2015.7354966>
- Rabih, Almur A.S., Dennis, J. O., Ahmed, A. Y., Md Khir, M. H., Ahmed, M. G. A., Idris, A., & Mian, M. U. (2018). MEMS-Based Acetone Vapor Sensor for Non-Invasive Screening of Diabetes. *IEEE Sensors Journal*, *18*(23), 9486–9500.  
<https://doi.org/10.1109/JSEN.2018.2870942>
- Saasa, V., Malwela, T., Beukes, M., Mokgotho, M., Liu, C., & Mwakikunga, B. (2018). Sensing Technologies for Detection of Acetone in Human Breath for Diabetes Diagnosis and Monitoring. *Dm*, 1–17.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics8020012>
- Sanchez-Rivero, G. (2007). Historia De La Diabetes. In *Gaceta Médica Boliviana* (Vol. 30, Issue 2, pp. 74–78).
- Stylianou, C., & Kelnar, C. (2009). The introduction of successful treatment of diabetes mellitus with insulin. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *102*(7), 298–303.  
<https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.09k035>
- Thennadil, S. N., Rennert, J. L., Wenzel, B. J., Hazen, K. H., Ruchti, T. L., & Block, M. B. (2001). Comparison of glucose concentration in interstitial fluid, and capillary and venous blood during rapid changes in blood glucose levels. *Diabetes Technology and Therapeutics*, *3*(3), 357–365.  
<https://doi.org/10.1089/15209150152607132>
- Usman, F., Dennis, J. O., Ahmed, A. Y., Meriaudeau, F., Ayodele, O. B., & Rabih, A. A. S. (2019). A Review of Biosensors for Non-Invasive Diabetes Monitoring and Screening in Human Exhaled Breath. *IEEE Access*, *7*, 5963–

5974.

<https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2887066>

Unknown (2021). *Diabetes*. 22 de abril del 2019, de World Health Organization Sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=Entre%20los%20s%C3%ADntomas%20de%20esta,pueden%20aparecer%20de%20forma%20s%C3%ABita>.