

Artículos de revisión

Avances en el monitoreo no invasivo de la glucosa

González-Santana Arturo, Vargas-Hernández Joel A., Hinojosa-Suárez Araceli C, Mendieta-Zerón Hugo.¹

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.¹

Resumen

En México, la diabetes mellitus continúa siendo una importante causa de mortalidad que pudiera reducirse si las y los pacientes tuvieran información oportuna y precisa de sus concentraciones de glucosa. El monitoreo de glucosa es una herramienta de gran utilidad para realizar el control de la glicemia, de la manera más óptima posible y evitar las complicaciones que se presentan ante los trastornos de éstas. Los métodos de monitoreo de glucosa han evolucionado con el fin de proporcionar mediciones precisas a través de técnicas que resulten cada vez menos invasivas, hasta el punto de poder denominarlas como no invasivas. A continuación, se revisan los métodos no invasivos de tipo óptico, transdermales y térmicos para identificar sus ventajas y desventajas e identificar aquellos que se pudieran convertir en métodos de monitoreo continuo no invasivo accesibles y precisos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, glicemia, prevención, biotecnología.

Abstract

In Mexico, diabetes mellitus continues to be an important cause of mortality that could be reduced if patients could have timely and accurate information about their glucose concentrations. Glucose monitoring is a very useful tool to control blood glucose in the most optimal way possible and to avoid the complications that arise from blood glucose disorders. Glucose monitoring methods have evolved to provide accurate measurements through techniques that are increasingly less invasive, to the point of being able to call them non-invasive. Next, non-invasive optical, transdermal, and thermal methods are reviewed to identify their advantages, disadvantages and those that could become accessible and accurate non-invasive continuous monitoring methods.

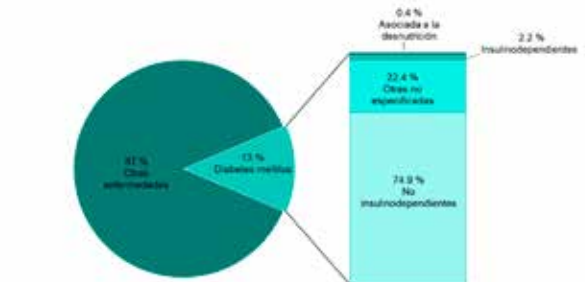
Keywords: Diabetes mellitus, glycemia, prevention, biotechnology.

Introducción

La diabetes mellitus continúa estando entre las diez enfermedades con mayor mortalidad a nivel mundial, y en México las estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes 2022, muestran que 13% de las defunciones durante el año 2021 se debieron a esta enfermedad, de ese porcentaje la mayoría eran personas que no dependían de la insulina.¹ Aquellos pacientes que llevan un tratamiento sin insulina requieren de un control óptimo de sus concentraciones de glucosa para lograr el efecto deseado de los tratamientos médicos que se les indican, para ello es necesario contar con herramientas de monitoreo de la glucosa que se puedan implementar en cualquier momento sin generar malestar a las y los pacientes y que también tengan costos accesibles. Aunque el porcentaje de defunciones de personas no insulino dependientes fue menor (Figura 1), ellos también pudieron hacer uso de un sistema de monitoreo continuo que les permitiera identificar tanto estados de hiperglucemia como hipoglucemia.

Figura 1. Reporte de INEGI sobre defunciones por causa y tipo de diabetes en el año 2021

Figura 1. Reporte de INEGI sobre defunciones por causa y tipo de diabetes en el año 2021



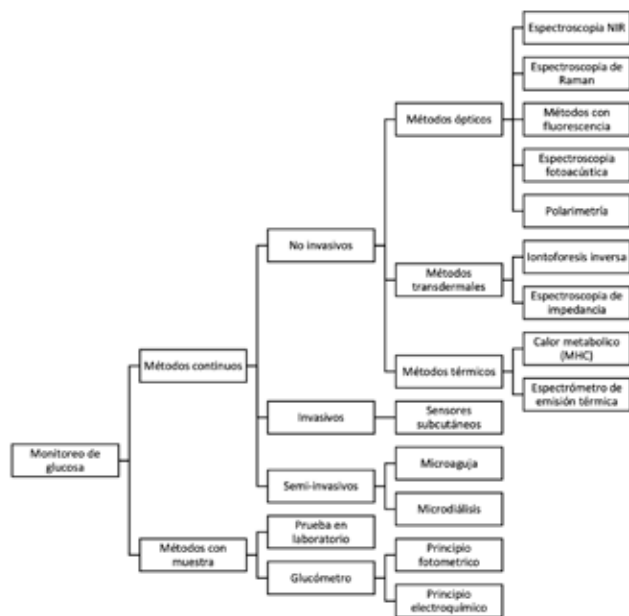
Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10). Diabetes insulino dependiente (Código E110 a E110X), No insulino dependiente (Código E111 a E111X), Diabetes asociada a desnutrición (Códigos E120 a E129), Otras diabetes mellitus especificadas (Códigos E130 a E139) y Otras diabetes mellitus no especificadas (Código E140 a E149).
La suma de los porcentajes de tipo de diabetes es menor a 100 debido a que no se grafica la categoría «Otras especificadas» (Códigos E130 a E139).
Fuente: INEGI. Estadísticas de Defunciones Registradas, 2021

Tomada de: INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES 2022.



El monitoreo de la glucosa ha evolucionado de métodos invasivos que requerían obtener muestras de sangre venosa, a métodos menos invasivos como lo fueron aquellos que sólo requieren una gota de sangre capilar, gracias a los avances en el área de la biotecnología, los sistemas de monitoreo de glucosa han progresado de tal forma que es posible conocer con un buen nivel de exactitud las concentraciones de glucosa en sangre de formas no invasivas que a continuación se revisarán.

Figura 2. Clasificación de los métodos de monitoreo.



Adaptado de: Klara Fiedorova, Martin Augustynek, Jan Kubicek, Petr Kudrna, Daniele Bibbo. Review of present method of glucose from human blood and body fluids assessment, 2022.

Objetivo

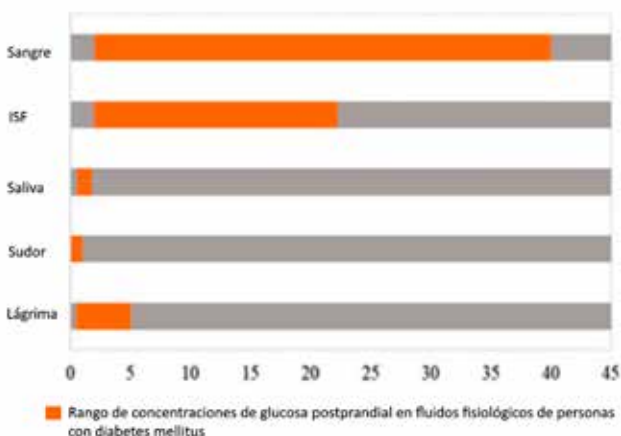
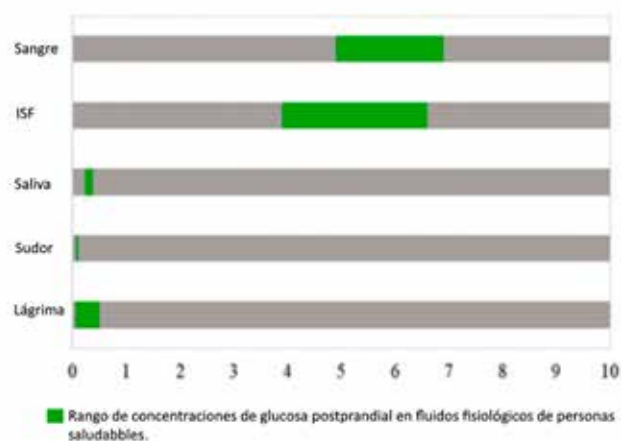
El presente artículo se propone describir los métodos de monitoreo de glucosa no invasivos más estudiados por su viabilidad y potencial para funcionar como herramientas de monitoreo continuo, tanto de forma individual, como conjunta. Se realizó una revisión de bibliografía incluyendo artículos del año 2001 al 2023 obtenidos de los buscadores de Pubmed y Google Scholar seleccionando aquellos que fueron relevantes para el tema.

Fluidos/sitios de detección de la glucosa

Una de las formas en que se evalúa el grado de invasión de los métodos de monitoreo es a través del tipo de tejido o fluido requerido para la medición y la forma de adquisición de éste. El fluido más comúnmente utilizado desde 1960 ha sido la sangre al proporcionar una medición directa de las concentraciones circulantes de glucosa, y con el tiempo la cantidad de sangre requerida ha disminuido de forma significativa, llegando a requerir sólo una gota en dispositivos como los glucómetros; sin embargo estos últimos métodos tienen una precisión que va de 70 a 90%.² Para los métodos mínimamente invasivos y los no invasivos el fluido más estudiado es el fluido intersticial (ISF) el cual llena el espacio entre las células y ayuda a llevar el oxígeno y nutrientes contenidos en los vasos sanguíneos a células de diversos tejidos. Adicionalmente este fluido se encuentra cerca de la superficie de la piel por lo que es un blanco de medición subcutáneo más viable que la sangre, la cual se encuentra a

mayor profundidad.³ Uno de los principales inconvenientes de este fluido es que su medición presenta un retraso temporal que resulta del propio retraso del sensor para hacer la medición, más el retraso del tiempo que tarda el proceso de difusión de la glucosa que circula en los capilares al ISF.⁴ Sin embargo, la precisión y concentraciones contenidas en este fluido son muy similares a lo que se observa en la sangre (Figura 3) y a diferencia de la sangre capilar, la glucosa en ISF puede ser medida con ultrasonido o por iontoforesis inversa por la cercanía a la piel previamente mencionada por lo que actualmente se ha implementado en diversos dispositivos que logran mediciones sin generar malestar al paciente y que además pueden lograr un monitoreo continuo proporcionando un panorama más amplio de los cambios en las concentraciones de glucosa.

Figura 3. Diferencia de concentraciones posprandiales de glucosa en diversos fluidos en personas con DM2 y personas saludables medido en nanómetros.



Traducida y modificada de Tang L, Chang SJ, Chen C-J, Liu J-T. Non-Invasive Blood Glucose Monitoring Technology: A Review. Sensors (Basel) 2020.

Otro fluido que ha sido de gran interés para el monitoreo de la glucosa es el sudor el cual es más fácil de obtener y no requiere de procedimientos que generen sufrimiento al paciente pero la concentración nano molar de glucosa en este fluido es considerablemente menor (<100 μ M) que la de la sangre, además de que se ve influenciada por la actividad física, lo cual genera una disminución cuando es de intensidad y frecuencia alta y sus resultados presentan retraso temporal en comparación con las mediciones en sangre.⁵ Por otro lado, la saliva ha sido considerada como una alternativa no invasiva de fácil obtención ya que contiene aproximadamente concentraciones de glucosa



de aproximadamente 20 a 200 $\mu\text{mol/L}$ en pacientes saludables o con diabetes y la sensibilidad de los monitores ha incrementado con el tiempo aunque los estudios realizados se han hecho en saliva artificial y en personas en situaciones con control riguroso, por lo que su viabilidad en la vida cotidiana aún es estudiada.⁶ Las lágrimas también han sido objeto de estudio para el desarrollo de nuevos mecanismos de monitoreo de glucosa y algunos de gran sensibilidad como los métodos con fluorescencia han sido capaces de cuantificar de manera confiable concentraciones de glucosa en este fluido, aunque presenta desventajas similares a las del sudor y el ISF con retrasos en las mediciones y concentraciones que varían por factores externos.⁷

La medición de las concentraciones de glucosa en estos fluidos continua en estudio debido a los inconvenientes mencionados, siendo de los más notables, la concentración de glucosa en comparación con las concentraciones que se ven en sangre y el tiempo de retraso que presenta la medición. Este último factor es determinante para un buen manejo de la glicemia, ya que el retraso en la atención de una emergencia puede llevar a complicaciones más severas de los estados tanto de hiperglucemia, como de hipoglucemia que se pueden presentar en pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 1 y 2 (Figura 4).

Figura 4. Comparación del retraso temporal de la medición de glucosa en fluidos fisiológicos.

Fluido	Tiempo de retraso	Glucosa comparada con sangre
ISF	8 a 10 minutos	Similar a la sangre
ISF (RI)*	15 a 20 minutos	-1%
Sudor	10 minutos	-2%
Lágrimas	15 minutos	-2%
Saliva	15 minutos	-1%

*Fluido intersticial obtenido por iontoforesis inversa.

Adaptada parcialmente de Leung HMC, Forlenza GP, Prioleau TO, Zhou X. Noninvasive Glucose Sensing In Vivo. Sensors (Basel) 2023.

Métodos ópticos

Espectroscopia NIR

Proveniente del término en inglés near-infrared, la espectroscopia de infrarrojo cercano es un método basado en los principios de absorción, emisión, transmisión y reflectancia de la luz por la materia y sus interacciones con las radiaciones infrarrojas que permiten identificar grupos funcionales o sustancias químicas contenidas en dicha materia. De forma general, la absorción de radiación infrarroja genera variaciones en los estados vibracionales de las moléculas y como el grado de absorción es proporcional a la intensidad de la luz incidente, se considera que también es proporcional a la concentración de la molécula que pretende medir.⁷

Es posible realizar análisis cuantitativos en tres regiones infrarrojas denominadas cercana, media y lejana, siendo la cercana, la más viable para el estudio de la glucosa en sangre debido a que las otras regiones sólo pueden estudiar la reflectancia ya que tienen baja capacidad de penetración en la piel y el alto contenido de agua de los tejidos y fluidos corporales también disminuye su eficiencia por su capacidad de dispersar la luz.⁸ La espectroscopia NIR hace sus mediciones en el rango de 680 a 2500 nm con una capacidad de penetración en biofluidos y tejidos suaves de >0.5 mm por lo que la dispersión de luz infrarroja será menor que la de la luz visible y su medición se calcula con los valores de reflectancia y transmisión usando la

ecuación de Beer–Lambert law que muestra la intensidad de la luz reflejada/transmitida en función del espesor de la muestra, la concentración y el coeficiente de absorción.⁹

Aunque diversos factores como ciertas condiciones de la piel (humedad, lesiones, tono, sitio de medición) pueden generar variaciones, los modelos matemáticos de estimación de concentraciones basados en regresión lineal integrada de mínimos cuadrados parciales han mejorado de forma significativa en los últimos años con el uso de tecnologías de redes neuronales e inteligencia artificial que aumentan la precisión de estimación de los coeficientes de correlación de un 0.3021 hasta 0.9216 en promedio al combinar el modelo lineal mencionado y el modelo de codificadores apilados no lineares (SAE), lo cual eleva las mediciones a un estándar clínico.¹⁰

Espectroscopia de Raman

La espectroscopia de Raman tiene su fundamento en el principio de dispersión de Raman, cuando un láser de cierta frecuencia interactúa con la superficie de una muestra, las moléculas de ésta absorben energía, generando vibraciones y dispersando la luz en diferentes frecuencias. Estas variaciones en frecuencia dependerán de cada tipo de material y cada sustancia cuenta con su propia huella molecular que permite identificarlas.⁹ Otro factor importante de este método es el desplazamiento de Raman que es la diferencia entre las longitudes de onda inicial y la vibracional. Los equipos de espectroscopia de Raman cuentan con al menos 4 componentes esenciales que son: 1) una fuente de luz monocromática que emitirá la señal inicial dentro del rango de luz visible o el NIR 2) un lente que permite recolectar la luz dispersada 3) filtros que bloquean señales no deseadas y el mecanismo detector que usualmente es una cámara conectada a una computadora.¹¹ Aunque la precisión de este método puede verse comprometido por señales fluorescentes que generan ruido en las lecturas, esta forma de espectroscopia cuenta con al menos 20 técnicas conocidas que mejoran la calidad de las estimaciones y entre ellas destaca la espectroscopia de Raman de superficie mejorada que posiciona los analitos cerca de coloides metálicos o superficies metálicas rugosas para producir mejoras espectrales en comparación con la dispersión de Raman convencional, llegando a identificar hasta moléculas de forma individual.^{7,12}

Métodos con fluorescencia

Estos métodos están basados en el principio de fluorescencia que es la emisión de luz por ciertas moléculas tras absorber luz y dichas moléculas se conocen como fluoróforos.¹³ Una de las mayores fortalezas de la fluorescencia es el poder cuantificar diversas moléculas en rangos nano y pico molares, y en el caso de la glucosa el método más común se basa en la enzima glucosa oxidasa (GOx) que cataliza la conversión de D-glucosa a D-glucono-1,5-lactona y peróxido de hidrógeno. Esta enzima contiene tirosina y triptófano que le permiten presentar una fuerte señal de fluorescencia con excitación a 224 y 278 nm y emisión a 334 nm, la fluorescencia intrínseca de la GOx a 334 nm se usa para la medición de la glucosa ya que al reaccionar con esta, cualquier cambio en la intensidad de fluorescencia de la proteína es interdependiente con el nivel de glucosa.¹⁴

Los métodos basados en la fluorescencia presentan ventajas considerables y se espera poder implementarlos como métodos de monitoreo continuo, pero desafortunadamente también presentan desventajas muy importantes que incluyen una alta probabilidad





de que aquellos que requieren implantes fluorescentes sean rechazados por el cuerpo al ser reconocidos como agentes dañinos y existe la posibilidad de que se presente un efecto tóxico por los mismos si no pueden ser removidos totalmente. Los fluoróforos pueden ser sensibles al oxígeno y condiciones de pH por lo que las mediciones pueden verse alteradas y los costos de estos equipos no se consideran competitivos con otras alternativas ya que los sensores y las fuentes de luz tienen precios elevados.¹³

Espectroscopia fotoacústica

Como se ha observado a través del presente reporte, el uso de métodos híbridos que mejoran la precisión de las lecturas se ha vuelto una de las alternativas más viables para llegar a estándares de medición y aplicación clínica. La espectroscopia fotoacústica combina métodos de excitación óptica con métodos de detección acústica. La energía proveniente de la excitación óptica de la glucosa genera un ligero aumento en la temperatura local de la solución que produce una onda acústica por la liberación de presión, esta onda es medida por un transductor piezoeléctrico que se polariza ante esta presión, convirtiéndose en una señal eléctrica que permite cuantificar las concentraciones de glucosa de manera precisa.^{2,15} Entre las ventajas más destacables de estos métodos se encuentra su facilidad de uso y bajos costos, así como la versatilidad en su aplicación para cuantificar no sólo glucosa, si no diversas moléculas que incluyen electrolitos, aminoácidos, lípidos e incluso bacterias y células cancerígenas.¹⁵ Entre los sensores ópticos que se combinan con sensores acústicos, se observa que aquellos que miden el rango medio (MIR) son los más utilizados, y por sí solos tienen una capacidad de penetración de la piel pobre, sin embargo, se han generado nuevos sistemas con repeticiones de pulsos MIR que producen una señal ultrasónica que se propaga por los tejidos como la piel y ésta es medida por un transductor de titanato zirconato de plomo acoplado a la superficie. Aunque estos métodos continúan siendo desarrollados, su precisión al combinarse con inteligencia artificial y los modelos de aprendizaje automatizados puede aumentar de forma significativa.¹⁶

Polarimetría

La polarimetría óptica es uno de los métodos más antiguos de monitoreo no invasivo que consiste en utilizar una fuente de luz polarizada para iluminar una solución de glucosa, la presencia de esta molécula provoca la rotación del plano polarizado de la luz incidente, formando un ángulo de desviación con la dirección de incidencia original que es proporcional a la concentración de glucosa. Aunque es un método fácil de usar, no proporciona resultados precisos en la piel y se realiza en los ojos, en donde ocurre otro problema conocido como birrefringencia o doble refracción que interfiere con la medición, por lo que se han desarrollado métodos más complejos basados en los mismos principios con el fin de evitar esta limitación.⁹

El sistema de polarimetría de longitud de onda dual tiene como principal objetivo eliminar el error inducido por el fenómeno de birrefringencia observado en el tejido ocular al combinar y modular las señales de dos láseres. Sus haces individuales se propagan a través de compensadores de Faraday que sirven como compensadores de rotación para lograr un mejor control de la retroalimentación del circuito cerrado. Posteriormente los haces de luz coinciden con ayuda de un divisor/combinador de haces que permite modular su amplitud con un modulador Faraday basado en ferrita. En estudios *in vitro* el sistema dual

envía la luz hacia una celda hecha de un material birrefringente que contiene la muestra para su posterior cuantificación¹⁷ mientras que en ensayos *in vivo* el paso de modulación es modificado y los haces de luz que coinciden el uno con el otro, son enviados a un rotador de Faraday que modula la polarización lineal para que posteriormente los haces combinados y modulados pasen a través del humor vítreo y mediante un sistema receptor, se convierte las señales ópticas a señales eléctricas que se pueden cuantificar.¹⁸ Debido a las limitantes mencionadas, este método ha caído en desuso y aunque los sistemas duales tienen potencial de ser una opción precisa, su costo y complejidad lo vuelven una de las opciones menos atractivas para el monitoreo continuo en ambientes clínicos y comerciales.

Métodos transdermales

Iontoforesis inversa

La iontoforesis se define como el proceso en el que se aplica una pequeña corriente eléctrica que ayuda a compuestos polares y cargados a moverse a través de la piel a velocidades superiores a las de sus permeabilidades pasivas.³ Este proceso se compone de dos mecanismos que son la electromigración, que es la interacción entre los iones cargados y el campo eléctrico aplicado y funciona como mecanismo de transporte, y la electroósmosis que el flujo de moléculas desde el ánodo al cátodo y funciona como mecanismo de extracción.^{9,19} En el cuerpo humano la piel proporciona el medio ideal para realizar este proceso ya que como se ha comentado, se encuentra en contacto estrecho con el ISF del cual se pueden obtener mediciones de las concentraciones de glucosa muy similares a las que se observan en la sangre y gracias a la iontoforesis reversa, es posible extraer glucosa de este fluido de forma indolora y no invasiva con dispositivos que han alcanzado estándares para su comercialización como el Glucowatch® Biographer.²⁰ Cuando este tipo de dispositivos aplica la corriente eléctrica a través de sus electrodos de extracción, los iones contenidos en el ISF migran de la superficie de la piel hacia el electrodo de polaridad opuesta. Como el pH de la piel tiene carga negativa, se vuelve permselectiva a los iones positivos, por lo que se debe inducir un flujo disolvente electroosmótico con cationes que lleva moléculas tanto polares como neutras, incluyendo la glucosa, hacia el cátodo del dispositivo para posteriormente cuantificar las concentraciones con el sensor del mismo.¹⁹ Estos dispositivos tienen muchas ventajas evidentes y su precisión alcanzó validez clínica en aproximadamente 94% de sus mediciones en estudios previos²¹ pero estudios posteriores sugieren que la capacidad para detectar hipoglucemia de dispositivos como el Glucowatch® Biographer reporta una alta frecuencia de falsos positivos que para algunos pacientes puede resultar inconveniente y puede hacer que las alarmas se ignoren, por lo que potencialmente el paciente pudiera ignorar una alerta positiva real que ponga en riesgo su vida.²² A pesar de los inconvenientes que presentan algunos dispositivos, el grado de confiabilidad que permite realizar este método es muy cercano al estándar clínico por lo que se continúan desarrollando más dispositivos con mediciones cada vez más refinadas.

Espectroscopia de impedancia

El principio de este método se basa en el mecanismo por el cual los cambios en las concentraciones de glucosa sérica inducen cambios en las concentraciones de iones de sodio y potasio que se reflejan como cambios de permeabilidad y conductividad en las membranas de las células rojas de la sangre. La espectroscopia





de impedancia evalúa estos cambios al aplicar una pequeña cantidad de corriente alterna, de intensidad conocida, para medir la resistencia asociada y por consiguiente, la conductividad que se asocia directamente con las concentraciones de glucosa.²³ Desafortunadamente la sensibilidad de este método se puede ver afectada por diversos factores como variaciones de temperatura, movimiento, humedad y presencia de sudor. Aunque algunos dispositivos alcanzaron el mercado, estos fueron retirados por sus deficiencias.^{7,24}

Métodos térmicos

Calor metabólico (MHC)

La glucosa es la principal fuente energética de los seres humanos y durante su metabolismo adicional a la liberación de energía, también se libera calor como subproducto que se correlaciona directamente con su concentración y con la de los niveles de oxígeno. Este calor se puede emitir por radiación y convección a la piel, mientras que el calor que se disipa se evapora a través de la piel.²³ Con este fundamento, los dispositivos basados en MHC buscan deducir las concentraciones de glucosa a través de indicadores de generación de calor como el pulso, concentraciones de oxihemoglobina, la tasa metabólica del calor y el volumen del flujo sanguíneo.^{7,23} Estas mediciones se hacen en la punta de los dedos mediante métodos de espectroscopia de longitud de onda múltiple en conjunto con las temperaturas del dedo y el ambiente para que posteriormente sean analizadas con métodos estadísticos que incluyen la regresión de mínimos cuadrados parciales y análisis multivariados discriminantes ya que, como se mencionó, la relación entre las concentraciones de glucosa y el calor corporal (medido por radiación convección y evaporación), flujo sanguíneo y oxidación de la hemoglobina, es de carácter lineal aunque su precisión se puede ver afectada por la temperatura ambiental y la presencia de sudor.²⁵

Espectrómetro de emisión térmica

De forma reciente se propuso un sistema con espectroscopia MIR basada en espectroscopia de Fourier (busca medir un espectro infrarrojo emitido por alguna sustancia) que permitió identificar dos picos representativos en 9.25 and 9.65 μm , asignando la onda de 9.65 μm a la glucosa. Al tomar una imagen espectroscópica se observó que emisiones altas de glucosa podían ser medidas en la muñeca y en la cara anterior de la mano, y aunque al momento de la realización de las pruebas del estudio la selección de la zona de medición se hizo de forma artificial, se espera mejorar el sistema para que se realice de forma automática. Este método aún se encuentra en fases tempranas pero tiene potencial de ser usado como un método de fusión que integra varias técnicas de monitoreo de glucosa.²⁶

Conclusiones

Como se puede ver en la revisión de cada método de monitoreo invasivo, todos tienen ventajas y desventajas que les han impedido alcanzar la precisión y viabilidad que tienen los métodos invasivos tradicionales, sin embargo gracias a los avances de cada uno, se han evaluado las posibilidades de crear sistemas fusionados que utilicen varios de los métodos revisados sin comprometer su disponibilidad por costos o tamaños excesivos; y entre las combinaciones con las que se han logrado fusionar exitosamente se encuentran dispositivos como GlucoTrack que combina métodos ultrasónicos, electromagnéticos y térmicos.³ Adicionalmente varios de los métodos ópticos y transdermales revisados también se encuentran mejorando sus modelos de

estimación a través del uso de inteligencia artificial y los sistemas de aprendizaje automático y aprendizaje profundo, por lo que su uso como sistemas de monitoreo continuo se considera posible en un futuro cercano.

Referencias bibliográficas

1. INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES 2022. <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7746> (accessed September 13, 2023).
2. Laha S, Rajput A, Laha SS, Jadhav R. A Concise and Systematic Review on Non-Invasive Glucose Monitoring for Potential Diabetes Management. *Biosensors (Basel)* 2022;12:965. <https://doi.org/10.3390/bios12110965>.
3. Leung HMC, Forlenza GP, Prioleau TO, Zhou X. Noninvasive Glucose Sensing In Vivo. *Sensors (Basel)* 2023;23:7057. <https://doi.org/10.3390/s23167057>.
4. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Devices: A Review of Current Technology. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1207–14.
5. Gao W, Brooks GA, Klonoff DC. Wearable physiological systems and technologies for metabolic monitoring. *Journal of Applied Physiology* 2018;124:548–56. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00407.2017>.
6. Arakawa T, Kuroki Y, Nitta H, Chouhan P, Toma K, Sawada S, et al. Mouthguard biosensor with telemetry system for monitoring of saliva glucose: A novel cavitas sensor. *Biosensors and Bioelectronics* 2016;84:106–11. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.12.014>.
7. Todaro B, Begarani F, Sartori F, Luin S. Is Raman the best strategy towards the development of non-invasive continuous glucose monitoring devices for diabetes management? *Front Chem* 2022;10:994272. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.994272>.
8. Hina A, Saadeh W. Noninvasive Blood Glucose Monitoring Systems Using Near-Infrared Technology—A Review. *Sensors (Basel)* 2022;22:4855. <https://doi.org/10.3390/s22134855>.
9. Tang L, Chang SJ, Chen C-J, Liu J-T. Non-Invasive Blood Glucose Monitoring Technology: A Review. *Sensors (Basel)* 2020;20:6925. <https://doi.org/10.3390/s20236925>.
10. Han G, Chen S, Wang X, Wang J, Wang H, Zhao Z. Noninvasive blood glucose sensing by near-infrared spectroscopy based on PLSR combines SAE deep neural network approach. *Infrared Physics & Technology* 2021;113:103620. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2020.103620>.
11. Xue Y, Thalmayer AS, Zeising S, Fischer G, Lübke M. Commercial and Scientific Solutions for Blood Glucose Monitoring—A Review. *Sensors (Basel)* 2022;22:425. <https://doi.org/10.3390/s22020425>.
12. Rourke-Funderburg AS, Walter AB, Carroll B, Mahadevan-Jansen A, Locke AK. Development of a Low-Cost Paper-Based Platform for Coffee Ring-Assisted SERS. *ACS Omega* 2023;8:33745–54. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03690>.
13. Klonoff DC. Overview of Fluorescence Glucose Sensing: A Technology with a Bright Future. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:1242–50.
14. Nawrot W, Drzozga K, Baluta S, Cabaj J, Malecha K. A Fluorescent Biosensors for Detection Vital Body Fluids' Agents. *Sensors (Basel)* 2018;18:2357. <https://doi.org/10.3390/s18082357>.
15. Tsai W-Y, Breimann S, Shen T-W, Frishman D. Photoacoustic and absorption spectroscopy imaging analysis of human blood. *PLoS One* 2023;18:e0289704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289704>.
16. Sasaki R, Kino S, Matsuura Y. Mid-infrared photoacoustic spectroscopy based on ultrasound detection for blood component analysis. *Biomed Opt Express* 2023;14:3841–52. <https://doi.org/10.1364/BOE.494615>.
17. Yu ZF, Pirnstill CW, Coté GL. Dual-modulation, dual-wavelength, optical polarimetry system for glucose monitoring. *JBO* 2016;21:087001. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.8.087001>.
18. Pirnstill CW, Malik BH, Gresham VC, Coté GL. In Vivo Glucose Monitoring Using Dual-Wavelength Polarimetry to Overcome Corneal Birefringence in the Presence of Motion. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:819–27. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0070>.
19. Chang T, Li H, Zhang N, Jiang X, Yu X, Yang Q, et al. Highly integrated watch for noninvasive continual glucose monitoring. *Microsyst Nanoeng* 2022;8:25. <https://doi.org/10.1038/s41378-022-00355-5>.
20. Ching TS, Connolly P. Simultaneous transdermal extraction of glucose and lactate from human subjects by reverse iontophoresis. *Int J Nanomedicine* 2008;3:211–23.
21. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Jovanovic L, Garg S, Cygnus Research Team. Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens Bioelectron* 2001;16:621–9. [https://doi.org/10.1016/s0956-5663\(01\)00189-0](https://doi.org/10.1016/s0956-5663(01)00189-0).
22. GlucoWatch@G2TM Biographer (GW2B) Alarm Reliability During Hypoglycemia in Children. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:559–66.
23. Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The Progress of Glucose





- Monitoring—A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors. *Sensors (Basel)* 2019;19:800. <https://doi.org/10.3390/s19040800>.
24. Huang J, Zhang Y, Wu J. Review of non-invasive continuous glucose monitoring based on impedance spectroscopy. *Sensors and Actuators A: Physical* 2020;311:112103. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2020.112103>.
 25. Tang F, Wang X, Wang D, Li J. Non-Invasive Glucose Measurement by Use of Metabolic Heat Conformation Method. *Sensors (Basel)* 2008;8:3335–44. <https://doi.org/10.3390/s8053335>.
 26. Kitazaki T, Morimoto Y, Yamashita S, Anabuki D, Tahara S, Nishiyama A, et al. Glucose emission spectra through mid-infrared passive spectroscopic imaging of the wrist for non-invasive glucose sensing. *Sci Rep* 2022;12:20558. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25161-x>.

