

Non-Invasive Glucose Measurement Using Spectrography in Near Infrared (NIR)

L. Castro-Pimentel, *Member, IEEE*, A. Téllez-Anguiano, *Senior Member, IEEE*, O. Guerra-Alvarado, and K. Hernández-Franco

Abstract—Diabetes mellitus is a health problem that affects approximately one in eight people worldwide, without an adequate control of the disease, it can lead to various medical complications ranged from blindness to limbs amputation. There are different methods for measuring blood glucose classified as invasive and non-invasive. Invasive methods require a small drop of blood to deliver results. Although the test is quick and simple, making daily punctures on patient's skin can be painful and traumatizing, especially in child patients. Besides, using lancets increases the risk of diseases transmission as well as infections. This paper presents a system to detect blood glucose levels using a non-invasive method, based on 1550 nm infrared spectroscopy, moreover, accuracy is improved by taking into account the estimation of skin characteristics such as color and thickness obtained with a green-light based method. Experimental results show that the proposed methodology is suitable for non-invasive blood glucose measurement in a controlled environment.

Index Terms—Diabetes mellitus, Spectroscopy, Non-invasive methods, Near infrared.

I. INTRODUCCIÓN

LA diabetes mellitus es una enfermedad o conjunto de desórdenes metabólicos debido a los cuales el cuerpo del paciente es incapaz de regular los niveles de glucosa en la sangre. Este desorden presenta síntomas como incremento en la sed y hambre, mayor frecuencia de micción, entre otros. La gravedad de este desorden radica en las complicaciones que se presentan a mediano y largo plazo, las cuales pueden incluir cetoacidosis diabética, enfermedades cardiovasculares, infartos, enfermedad crónica del riñón, úlceras en los pies y daño ocular, además de enfermedades oportunistas [1].

Existen dos tipos básicos de diabetes: Tipo 1 que se presenta generalmente en adolescentes y niños, aunque puede manifestarse a cualquier edad; Tipo 2 es más común y afecta principalmente adultos. Existe una relación directa entre el desarrollo de la diabetes Tipo 2 y la inactividad física y obesidad [2].

Actualmente la medición de glucosa se realiza mediante la reacción de una gota de sangre con una enzima. Dependiendo del tipo de tira reactiva empleada, la reacción de la glucosa con dicha enzima genera electrones o un cambio de color, lo cual después es medido por un dispositivo electrónico que lo convierte en nivel de glucosa.

En la actualidad la diabetes es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, y la tendencia es creciente en los últimos años [3],[4]. Una manera de controlar la diabetes es mantener un monitoreo constante del nivel de glucosa en los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Un factor importante por considerar es que el nivel de glucosa en la sangre puede variar considerablemente en periodos cortos de tiempo, esto principalmente relacionado con la ingesta de alimentos, aunque también se puede presentar en el periodo anterior al desayuno [5].

Como se menciona, el monitoreo constante de glucosa ha probado ser una de las principales medidas para mejorar la calidad de vida. Un estudio realizado en el Jaeb Center for Health Research, en Tampa, Florida demostró una relación directa entre el monitoreo constante y el nivel de glucosa en los pacientes [6]. Sin embargo, este monitoreo no siempre se realiza de manera adecuada.

Un estudio en la Universidad de Malaya, en Malasia, preguntó a distintos individuos diagnosticados con diabetes tipo 2 sobre distintos facilitadores y barreras para un monitoreo constante de glucosa. En los resultados, se observó que las principales barreras para un monitoreo eficaz se relacionan directamente con el método de monitoreo [7].

Actualmente el método más aceptado para la medición de glucosa es invasivo, una desventaja de este método es que puede ser molesto y/o doloroso para los pacientes ya que requiere de una punción, además de que muchos de los dispositivos comerciales dependen de suministros desechables los cuales pueden representar un gasto considerable con el tiempo. Todo esto se amplifica cuando se toma en consideración lo continuas que deben de ser estas mediciones. La molestia que los métodos invasivos actuales presentan puede llevar a que el monitoreo no se lleve de la manera correcta, lo que puede derivarse en un deterioro gradual en el

L.A. Castro-Pimentel, Doctorado em Ciências de la Ingeniería, Tecnológico Nacional de México/Itmorelia, Morelia, Michoacán 58120 México (e-mail: luis.kztro@gmail.com).

A.C. Téllez-Anguiano, División de Estudios de Posgrado de Investigación, Tecnológico Nacional de México/Itmorelia, Morelia, Michoacán 58120 México (e-mail: adrianat@itmorelia.edu.mx).

O. M. Guerra-Alvarado Tecnológico Nacional de México/Itmorelia, Morelia, Michoacán 58120 México (e-mail osmar.guerra.a@gmail.com).

K.R. Hernández-Franco Tecnológico Nacional de México/Itmorelia, Morelia, Michoacán 58120 México (e-mail kev.franco.77@gmail.com).

bienestar físico y emocional del diabético, lo cual puede ser irreversible de no ser corregido a tiempo.

Otra razón por la cual los pacientes son incapaces de llevar un control constante de sus mediciones está relacionada con la cantidad de suministros para hacerlo. Un estudio realizado de manera aleatoria en Canadá demostró que la falta de cobertura de los suministros de medición de glucosa estaba relacionada de manera directa con el grado de control del nivel de glucosa en la sangre [8].

A pesar de las desventajas que presentan, en la actualidad los medidores de glucosa invasivos predominan el mercado de las personas que sufren de diabetes, esto debido a la falta de algún otro tipo de medidor no invasivo tan confiable y económico como los invasivos. En el mercado hay muy pocos medidores de glucosa no invasivos, pero actualmente se llevan a cabo diversas investigaciones con diferentes métodos de medición de glucosa continua y no invasiva que pueden ser igual de precisos que los invasivos con un costo relativamente bajo [9],[10].

Métodos sónicos como las emisiones fotoacústicas o ultrasonido modulado han mostrado resultados prometedores en pruebas In-vitro mediante una técnica combinada de ultrasonido e infrarrojo [11], mientras que estudios mediante métodos eléctricos como resonancia bioelectromagnética, espectroscopia de inducción magnética [12] y la medición de impedancia eléctrica [13] han mostrado su viabilidad para la medición de glucosa, aunque con un rango limitado de operación. Sin embargo, son las técnicas basadas en métodos ópticos como la rotación óptica, dispersión luminosa y espectroscopia de Raman las que han demostrado los resultados más prometedores [14], siendo la espectroscopia de infrarrojo cercano el objetivo de este estudio.

De acuerdo con estudios en espectroscopia, la molécula de la glucosa presenta picos de absorción luminosa en las longitudes de onda de 940 nm, 970 nm, 1197 nm, 1408nm, 1536nm, 1688nm, 1925 nm, 2100nm, 2261nm y 2326nm, sin embargo, estas longitudes de onda también corresponden con la respuesta de distintos compuestos presentes en la piel y sangre [15]. La detección de la respuesta luminosa en estas longitudes conlleva la medición de la concentración de la glucosa en sangre más la respuesta enmascarada de distintos compuestos químicos como son el lactato, urea e incluso el agua y plasma sanguíneo. Por ello, diversos trabajos han abordado la espectroscopia de Infrarrojo cercano desde una longitud específica para limitar las interferencias presentes teniendo buenos resultados en regiones comprendidas entre los 940nm y 1450nm [16]-[20], revelando además, la necesidad de ajustar la correlación de calibración para cada paciente.

Mediante la técnica de espectrometría de infrarrojo cercano, la cantidad de glucosa es proporcional a la amplitud de la señal recibida, sin embargo, la radiación luminosa emitida requiere atravesar múltiples capas de tejido epitelial y adiposo [21], sufriendo una disminución de amplitud en el proceso, generando variaciones que no son debido a la concentración de glucosa. Por ello, para obtener una medición confiable es necesario tomar en cuenta la variación en las características físicas y funcionales de la piel tales como el tono y grosor en

cada individuo, para compensar la pérdida de amplitud como se sugiere en [22], de manera que no sea necesaria una recalibración para cada paciente.

En el presente trabajo se propone la utilización de espectroscopia de infrarrojo cercano, utilizando como dispositivo emisor un LED con longitud de onda pico en el rango de los 1550 nm y un receptor acorde para la medición de glucosa en la sangre de una manera no invasiva, donde a diferencia de otros trabajos anteriores, nuestro dispositivo incorpora la utilización de luz verde para obtener una estimación de las características físicas y funcionales de la piel y con esto ajustar la amplificación de la señal de glucosa. La señal adquirida es acondicionada mediante filtros activos, para posteriormente proceder a su digitalización e interpretación por un microcontrolador.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El diagrama de la Figura 1 muestra el sistema implementado, donde se presentan los elementos físicos utilizados y sus interrelaciones y conexiones, especificando el método por el cual interactúan con el sistema digital del microcontrolador.

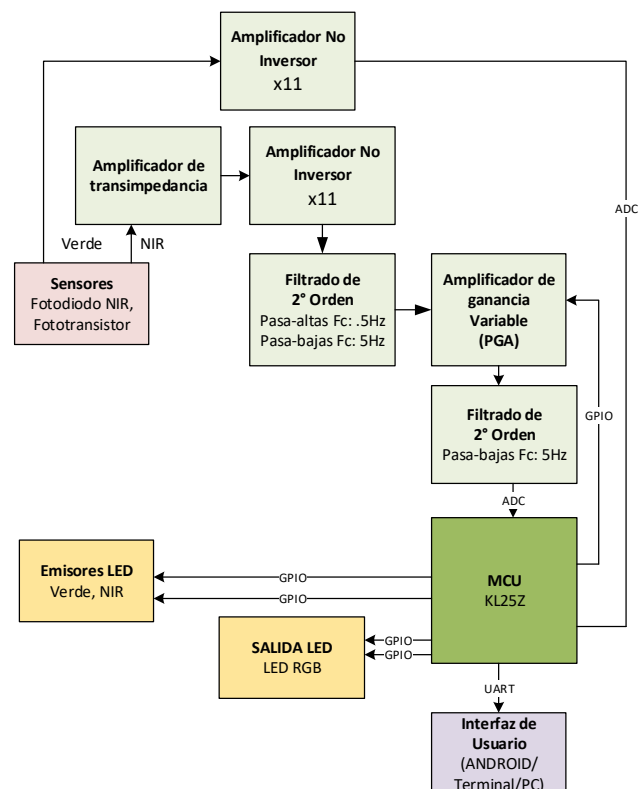


Fig. 1. Diagrama del sistema.

El sistema de hardware consta de los emisores de luz, los sensores, la etapa de acondicionamiento de señal y las salidas resultantes. Estos elementos interactúan con el sistema digital mediante los GPIOs del microcontrolador para manejar las salidas y entradas binarias, el ADC para digitalizar señales analógicas y el puerto UART utilizado como interfaz de salida para los resultados y su conexión con una interfaz de usuario.

El sistema de hardware de manera general consta de 2 circuitos de medición, uno para obtener una referencia de los parámetros físicos y funcionales de piel, y otro de medición de glucosa utilizando luz en el espectro del infrarrojo cercano. En la Figura 2 se muestra el diagrama a bloques de la etapa de estimación de características físicas y funcionales de la piel utilizando luz verde.

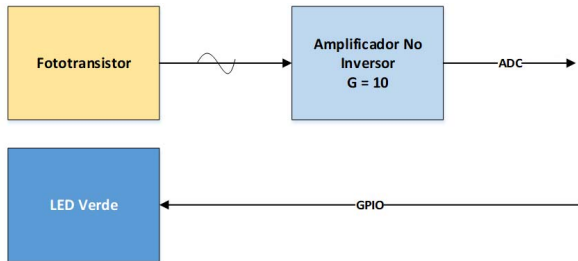


Fig. 2. Etapa de medición de estimación de características de la piel.

Las características de la piel se modelan como una señal de corriente directa (DC), en la cual el ruido puede ser desestimado mediante el uso de un promediado por software.

La Figura 3 muestra el diagrama del sistema planteado para la medición de glucosa, el cual requiere múltiples etapas de acondicionamiento de señal dada la importancia de esta variable para el funcionamiento del sistema.

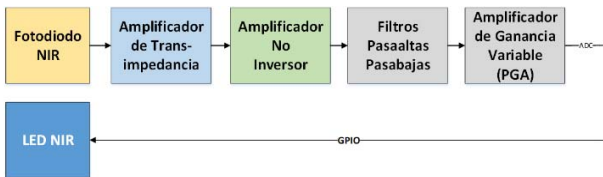


Fig. 3. Etapa de medición de glucosa.

Para la detección de la señal luminosa que corresponde con la concentración de glucosa en sangre, se utiliza el fotodiodo SD-012-151-011 y un amplificador de transimpedancia, como el que se muestra en la Figura 4. Este circuito convierte la señal de corriente procedente del fotodiodo a una señal de voltaje que puede ser manipulada fácilmente en las etapas de acondicionamiento.

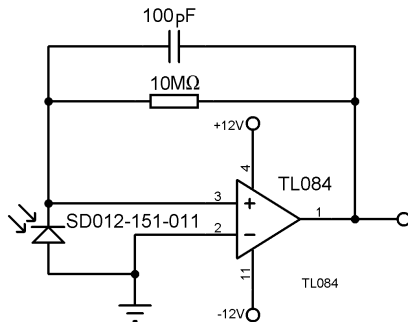


Fig. 4. Diagrama del amplificador de transimpedancia.

El acondicionamiento de la señal medida comienza con una etapa de pre amplificación con una ganancia de 11. Posteriormente, mediante un filtro pasaaltas de tipo

Butterworth de segundo orden con una frecuencia de corte de 0.5 Hz, con topología Sallen-Key, se elimina la componente en CD de la señal amplificada.

Un filtro pasabajos tipo Butterworth de segundo orden con frecuencia de corte de 5 Hz y topología Sallen-Key se encarga de atenuar los artefactos indeseables de alta frecuencia que se encuentran presentes en la señal relacionada con la glucosa, de manera previa a su digitalización mediante el microcontrolador KL25Z de NXP. El diagrama de los filtros utilizados se muestra en la Figura 5. Los amplificadores operaciones utilizados son TL084 alimentados con ±12 V.

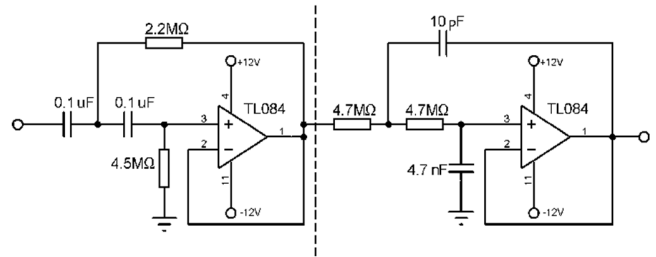


Fig. 5. Diagrama del circuito pasaaltas (izquierda) y pasabajas (derecha).

La elección de los componentes que conforman los filtros activos se obtiene de acuerdo con las fórmulas descritas en [23]. Para ello, se propone el valor de los capacitores y el valor de las resistencias necesarias es calculado para obtener la frecuencia de corte requerida.

Una etapa de amplificación con ganancia variable (PGA) corrige la amplitud de la señal dependiendo de la respuesta obtenida del sistema correspondiente al LED de color verde y, mediante un potenciómetro digital, se controla la ganancia del amplificador en función de la medición obtenida. El circuito del PGA se muestra en la Figura 6.

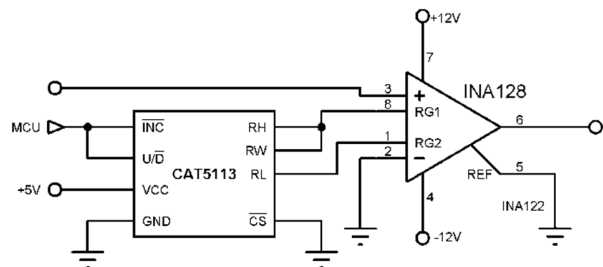


Fig. 6. Diagrama del amplificador de ganancia variable.

El proceso de medición de glucosa es secuencial: se inicia en un modo de STANDBY, en el cual se espera un determinado periodo de tiempo entre mediciones, a continuación, se realiza la estimación de características de la piel, con lo cual se ajusta la amplificación del PGA para acondicionar la señal y posteriormente, tras realizar la medición de glucosa, se regresa finalmente al modo de STANDBY.

La estructura base del sistema se representa como una máquina secuencial de cuatro estados, donde cada estado tiene una función secuencial específica, como se muestra en la Figura 7.

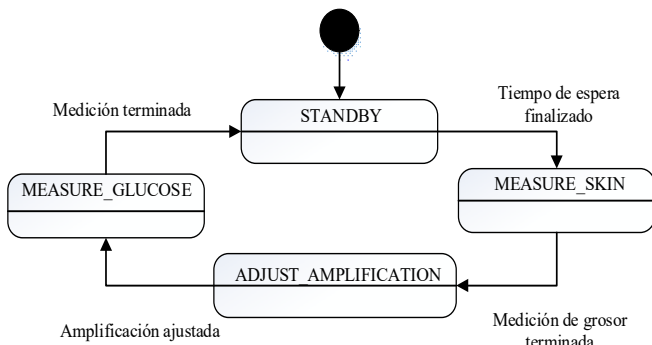


Fig. 7. Máquina de estados del sistema.

La función de cada uno de los estados de la máquina secuencial se describe a continuación:

- STANDBY.

La función principal de este estado es inicializar las variables que se comparten dentro de los otros estados. También funciona como medio de separación entre estados.

- MEASURE_GREEN.

En este estado se recaban las muestras del sensor de luz verde. Se toman 10 muestras, considerando una frecuencia de muestreo de 300 Hz. Posteriormente se realiza una conversión a mV para promediarlas. Al finalizar la toma de las 10 muestras se continúa al estado siguiente.

- ADJUST_AMPLIFICATION.

Este estado utiliza la medición obtenida por el estado anterior para ajustar la ganancia del amplificador de ganancia variable (PGA). Inicialmente se reinicia el PGA a su valor máximo. Se establece un nivel máximo para la medición de luz verde, una ganancia máxima y una ganancia mínima.

- MEASURE_GLUCOSE.

Es el estado más complejo de todos, en el cual se busca un valor máximo o mínimo en la señal de voltaje medida correspondiente a la glucosa; este valor depende de si la tendencia de las muestras es incremental o decremental.

Una vez que encuentra este valor tiene un periodo para verificar que realmente se trata de un punto máximo/mínimo, ratificando que no haya una medición mayor a esa en un periodo determinado de tiempo (ΔT) de un segundo.

Cuando verifica que el valor obtenido es un máximo/mínimo, se almacena el valor, y se busca un valor contrario al encontrado (máximo si se encontró un punto mínimo, o mínimo si se encontró un punto máximo).

Este proceso se repite para 300 muestras. Una vez terminado, se promedian los valores de los puntos máximos y mínimos, y se calcula una diferencia entre ambos. La diferencia obtenida se utiliza como entrada a un polinomio que permite obtener una magnitud de glucosa correspondiente al valor del voltaje medido.

Una vez obtenido el valor de glucosa se compara con dos umbrales para determinar el rango del nivel obtenido. Se presentan los resultados mediante el encendido de LED correspondientes a niveles definidos de glucosa: Rojo para un nivel bajo, Verde para medio y Amarillo para alto; además, se envían los datos de amplificación y valor de glucosa por el puerto serie para que puedan ser almacenados.

III. CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE VOLTAJE Y GLUCOSA

Como se menciona en la sección anterior, el estado MEASURE_GLUCOSE depende de una adecuada correlación entre los niveles de voltaje medidos y los niveles de glucosa estimados por el dispositivo. Esta correlación es obtenida de información recabada de múltiples mediciones de voltaje correspondientes a niveles de glucosa específicos que fueron medidos con un glucómetro invasivo comercial.

En este estudio se contempla la medición de niveles de glucosa en 30 jóvenes, hombres y mujeres con edades comprendidas entre 18 y 30 años, presión y coagulación normal, ningún tipo de trastorno alimenticio que pueda comprometer el estudio y sin diabetes mellitus diagnosticada, ya que durante la prueba los voluntarios son sometidos a la ingesta de alimentos con alto índice glicémico que pueden comprometer su estado de salud. El sistema de medición diseñado para realizar el estudio se muestra en la Figura 8.

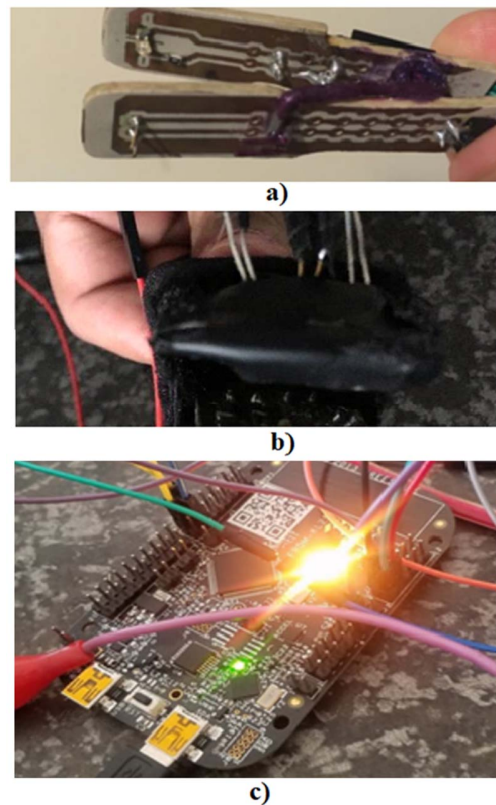


Fig. 8. Sistema de medición desarrollado: a) Pinza de Emisores/Receptores de NIR, b) Medición de glucosa con aislamiento de luz ambiental, c) Microprocesador utilizado para procesamiento y despliegue.

Se registra la alimentación del participante a lo largo del estudio para validar posibles cambios asociados a ingesta en las mediciones de glucosa; los períodos de ayuno también son registrados.

En la Tabla 1 se muestran los datos correspondientes a la promediación de las mediciones realizadas. Se realiza un análisis matemático de estos datos, partiendo de su acomodo en orden ascendente con respecto al voltaje, para determinar la concentración de glucosa correspondiente a cada uno de los

voltajes.

TABLA I
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDICIONES PROMEDIADAS DE GLUCOSA

Voltaje (mV)	Glucosa (mg.dL ⁻¹)	% Variación	Voltaje (mV)	Glucosa (mg.dL ⁻¹)	% Variación
27.00	134.00	0.00	65.00	103.00	0.00
28.00	132.50	0.57	66.00	103.00	0.97
29.00	130.00	0.00	67.00	102.50	0.49
30.00	127.00	0.00	68.00	100.47	2.52
31.00	131.00	4.58	69.00	98.50	3.55
32.00	124.00	2.42	70.00	97.75	5.37
33.00	123.60	1.94	71.00	98.33	2.71
34.00	121.50	0.41	72.00	97.50	3.59
35.00	120.00	1.67	73.00	96.50	1.55
36.00	118.75	0.21	74.00	93.50	2.67
37.00	118.00	0.00	75.00	93.50	0.53
38.00	117.00	0.00	76.00	93.00	0.00
39.00	117.00	0.00	77.00	93.00	0.00
40.00	115.75	0.22	78.00	88.88	3.52
41.00	113.00	2.65	79.00	90.00	2.22
44.00	115.00	0.00	80.00	88.20	4.31
46.00	113.67	0.29	81.00	86.75	4.90
50.00	112.50	0.44	82.00	87.38	4.15
52.00	110.50	1.36	83.00	85.00	0.00
53.00	110.50	0.45	84.00	85.17	0.98
54.00	111.00	0.90	85.00	82.25	2.13
56.00	109.00	0.00	86.00	82.17	1.01
59.00	107.00	0.93	87.00	76.00	0.00
60.00	106.67	0.31	88.00	81.00	0.00
61.00	107.14	0.80	89.00	78.00	0.00
62.00	106.20	1.69	90.00	79.00	0.00
63.00	105.25	0.71	92.00	76.00	0.00
64.00	105.00	2.86	93.00	74.00	0.00

Los datos que se presentan en la Tabla 1 son utilizados para obtener el polinomio de interpolación de Lagrange mediante el uso de la función polyfit de MatLab. Se decidió utilizar una regresión polinómica ya que como se muestra en [20], mediante una regresión polinómica se obtienen mejores resultados que empleando una regresión lineal simple.

El resultado es un polinomio de grado 5 como se muestra en (1); se observó que el uso de polinomios de grado superior para el ajuste de la curva sufre de sobre entrenamiento, mientras que grados inferiores no generan el ajuste adecuado para modelación de la señal.

$$y = -204947487.8x^5 + 75666840.1x^4 - 10833091.4x^3 + 7740766x^2 - 24626x + 436.4 \quad (1)$$

La comparación gráfica entre los valores obtenidos de manera experimental y la evaluación del polinomio utilizando la función polyval de MatLab se puede observar en la Figura 9.

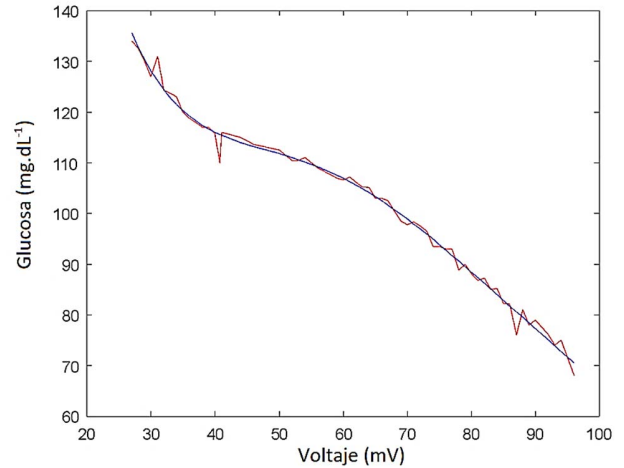


Fig. 9. Gráfica de correlación entre voltaje y glucosa; mediciones obtenidas (rojo) y evaluación del polinomio (azul).

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para validar el funcionamiento del sistema no invasivo desarrollado se procede a realizar la medición de glucosa a 10 personas, empleando el procedimiento descrito en la sección de correlación.

Se registra la medición de voltaje pico-pico obtenida del sensor infrarrojo, el dispositivo no invasivo estima cuantitativamente el nivel de glucosa correspondiente y, como referencia, se realiza la medición invasiva con el glucómetro.

La Tabla 2 muestra un extracto de los resultados obtenidos correspondientes al valor de glucosa medido por el dispositivo invasivo comercial utilizado como referencia, el valor de glucosa estimado por el medidor no invasivo desarrollado y el porcentaje de error de estimación correspondiente.

TABLA II
PORCENTAJE DE ERROR DE LAS MEDICIONES DE GLUCOSA

Glucosa (mg.dL ⁻¹) Invasivo	Glucosa (mg.dL ⁻¹) No invasivo	% Error
72.00	81.70	13.47
80.00	87.96	9.95
83.00	86.20	3.86
86.00	86.30	0.23
89.00	89.13	0.15
92.00	92.70	0.76
96.00	94.80	1.25
100.00	98.90	1.10
103.00	106.90	3.79
107.00	106.28	0.67
109.00	110.76	1.61
113.00	110.10	2.57
116.00	113.10	2.41
120.00	114.90	4.25
124.00	121.75	1.81
129.00	123.16	4.53
131.00	132.80	1.37
135.00	112.50	13.46
175.00	130.00	25.71

Los resultados obtenidos se registran para su análisis consecuente, se utiliza la rejilla de error de Clarke, Figura 10, para graficar y demostrar que el glucómetro desarrollado se encuentra dentro del rango de precisión aceptado clínicamente.

Se puede observar que el 98.3% de las mediciones se encuentran en el área A, lo que deja al área B con un porcentaje de 1.7% y sin ninguna incidencia en las otras áreas, lo que indica que el glucómetro diseñado tiene una precisión media-alta.

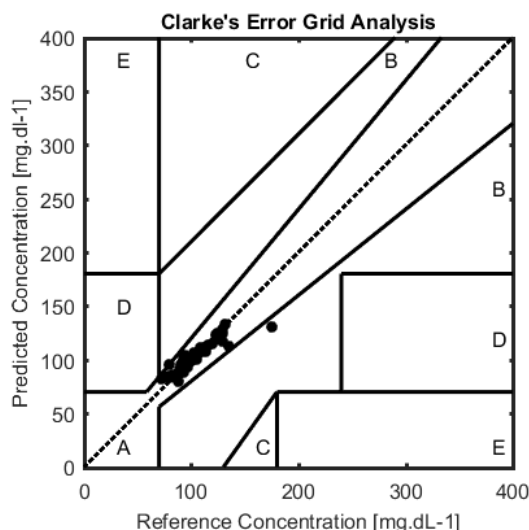


Fig. 10. Rejilla de Clarke de los resultados obtenidos [24].

El problema principal radica en que el glucómetro no invasivo propuesto tiene un rango de medición limitado, que va desde 70 mg.dL-1 hasta 130 mg.dL-1, debido a los dispositivos electrónicos utilizados. Los valores de concentración de glucosa mayores a 130 mg.dL-1 generan una respuesta muy pequeña en el sensor provocando errores en la medición. Generar una amplificación aun mayor permite que el límite superior de medición se incremente, sin embargo, hacer esto provoca una saturación del amplificador en las mediciones con concentraciones bajas. Es decir, para concentraciones de glucosa por debajo de 70 mg.dL-1 o arriba de 130 mg.dL-1, que son más frecuentes en personas con diabetes, se pierde esta precisión y se puede presentar un error mayor, tal como se muestra en la Tabla 2.

Debido a las limitaciones respecto al rango de medición fiable del dispositivo, se realiza un análisis de otros diseños reportados en la literatura que utilizan infrarrojo cercano, encontrando que estos presentan deficiencias en la calidad de las mediciones en niveles menores a 70 mg.dL-1 y mayores a 130 mg.dL-1, en condiciones similares de cantidad de incidencia y procesamiento de los datos. [16]-[20].

V. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en las pruebas de medición de glucosa en la sangre son suficientemente exactos para poder situar al dispositivo dentro de lo clínicamente aceptable para un rango limitado entre 70 mg.dL-1 y 130 mg.dL-1, esto

debido a las características del medidor, como son la longitud de onda utilizada y la intensidad luminosa. No obstante, los resultados obtenidos por este sistema son suficientes para establecerlo como una prueba de concepto, y verlo como puerta de entrada para proyectos y estudios futuros.

El amplificador de ganancia variable es una de las partes fundamentales para el funcionamiento del sistema, dado que, al ser utilizado junto con el LED de luz verde, permite obtener mediciones de mejor calidad al adaptar la amplificación de la señal a las características físicas y funcionales de la piel del usuario.

Los resultados obtenidos permiten inferir que el uso de la longitud de onda de 1550nm, correspondiente al infrarrojo cercano (NIR), es factible para la medición de glucosa al reducir la interferencia de otras sustancias en la sangre.

Se especula que las características de los componentes utilizados limitan el rango de operación del glucómetro diseñado debido a las condiciones de saturación del amplificador, por lo que el utilizar elementos con mejores características puede coadyuvar a solventar este problema.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Tecnológico Nacional de México por el recurso económico brindado para la realización de este proyecto, clave 6337.17-P.

REFERENCIAS

- [1] World Health Organization. "Diabetes". World Health Organization, Octubre 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] B. J. Velasco-Guzmán y V. M. Brena-Ramos, "Diabetes Mellitus Tipo 2: Epidemiología y Emergencia en Salud," Salud y Administración. 2014. vol. 1, n° 2, pp. 11-16,
- [3] Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. "Crecimiento de mortalidad por diabetes mellitus por cada 100 mil habitantes". (OCDE). 2016.
- [4] J. Escobedo- de la Peña, L. V. Buitrón-Granados, J. C. Ramírez-Martínez, R. Chavira-Mejía, H. Schargrodsky y B. Marcet Champagne, "Diabetes en México. Estudio CARMELA," Cirugía y Cirujanos, vol. 79, n° 5, pp. 424-431, Septiembre 2011.
- [5] A. L. Rubin. "Diabetes para DUMMIES". Segunda ed., Indianápolis: Wiley Publishing, Inc., 2007.
- [6] K. M. Miller. "Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants". Diabetes Care, vol. 36, n° Supplement 7, pp. 2009-2014, 2013.
- [7] W. May Ong, S. Siang Chua y C. Jenn Ng. "Barriers and facilitators to self-monitoring of blood glucose in people with type 2 diabetes using insulin: a qualitative study". Patient Preference and Adherence, vol. 8, pp. 237-246, 15 Febrero 2014.
- [8] S. L. Bowker, C. G. Mitchell, S. R. Majumdar, E. L. Toth y J. A. Johnson. "Lack of insurance coverage for testing supplies is associated with poorer glycemic control in patients with type 2 diabetes". CMAJ, vol. 171, n° 1, pp. 39-43, 6 Julio 2004.
- [9] D. Rodbard, "Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities," Diabetes Technol. Ther., vol. 18, no. S2, pp. S2-3-S2-13, 2016.
- [10] W. Villena Gonzales, A. T. Mobashsher, and A. Abbosh, "The Progress of Glucose Monitoring-A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors.," Sensors (Basel), vol. 19, no. 4, Feb. 2019.
- [11] A. Srivastava, M. Chowdhury, S. Sharma, and N. Sharma, "In-vitro Measurement of Glucose Concentration in Human Blood Plasma Mixed Intralipid Phantom Samples by Using Modulated Ultrasound and Infrared Light" Br. Biotechnol. J., vol. 13, no. 1, pp. 1-14, 2016.

- [12] A. R. Rodríguez-Rodríguez, Olivia Eugenia, Florencia-Emilio, Martha Elena, Castillo-Regalado, "Detección no invasiva de niveles de glucemia a través de espectroscopia de inducción magnética" *Revista de Sanidad Militar*. vol. 63, no. 6, pp. 291–296, 2009.
- [13] E. Guevara, "Técnica Conjunta Óptica-Eléctrica Para El Monitoreo No Invasivo De Glucosa In Vivo" Tesis de Maestría. Universidad Autónoma De San Luis Potosí Facultad, 2015.
- [14] J. W. Gonzalez Murueta, "Análisis de técnicas factibles para el diseño de un glucómetro no invasivo" Tesis doctoral. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, 2016.
- [15] V. A. Saptari, "A spectroscopic system for near infrared glucose measurement" Ph.D. Thesis. Massachusetts Institute of Technology, 2004.
- [16] P. Narkhede, S. Dhalwar, and B. Karthikeyan, "NIR based non-invasive blood glucose measurement" *Indian J. Sci. Technol.*, vol. 9, no. 41, pp. 0–7, 2016.
- [17] C. D. Chua, I. M. Gonzales, E. Manzano, and M. C. Manzano, "Design and Fabrication of a Non-Invasive Blood Glucometer Using Paired Photo-Emitter and Detector Near-Infrared LEDs" *DLSU Res. Congr.*, pp. 1–7, 2014.
- [18] M. Baig, R. Rebello, A. Mohanty, N. Ayare, and P. Sudhakaran, "Non-Invasive Blood Glucometer using NIR Spectroscopy" *Int. Res. J. Eng. Technol.*, vol. 4, no. 3, pp. 2838–2839, 2017.
- [19] D. X. Guo, Y. Z. Shang, R. Peng, S. S. Yong, and X. a Wang, "Noninvasive Blood Glucose Measurement Based on NIR Spectrums and Double ANN Analysis," *J. Biosci. Med*, vol. 3, no. June, pp. 42–48, 2015.
- [20] B. Gayathri, K. Sruthi and K. A. U. Menon, "Non-invasive blood glucose monitoring using near infrared spectroscopy," 2017 International Conference on Communication and Signal Processing (ICCS), Chennai, 2017, pp. 1139-1142.
- [21] A. Buendía, J. Mazuecos, and F. Camacho, "Anatomía y fisiología de la piel," *Man. dermatología*, vol. 1, no. 9, pp. 2–27, 2018.
- [22] O. O. Soyemi, M. R. Landry, Y. Yang, P. O. Idwasi, and B. R. Soller, "Skin color correction for tissue spectroscopy: demonstration of a novel approach with tissue-mimicking phantoms.," *Appl. Spectrosc.*, vol. 59, no. 2, pp. 237–244, Feb. 2005.
- [23] T. Deliyannis, Y. Sun, and J. K. Fidler, *Continuous-Time Active Filter Design*. CRC Press, 2019.
- [24] W. L. Clarke, D. Cox, L. A. Gonder-Frederick, W. Carter, and S. L. Pohl, "Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose," *Diabetes Care*, vol. 10, no. 5, pp. 622–628, 1987.