

# Design and Implementation of a Non-Invasive RF Device to Measure Glucose in Blood

Iván Exequiel Gelosi, Ramiro Avalos Ribas, Alejandro José Uriz, Jorge Castiñeira Moreira and Nora Fuentes

**Abstract**—In this paper, a non-invasive device for the measurement of blood glucose is presented. The embedded system and its parts are presented and explained, along with computer software to control the measurement procedure. The results for the first stage of the clinical trials are presented and shown. A statistical analysis of these data is performed in order to confirm the validity of the principle of operation of the designed device. Furthermore, a case study for the second stage is presented, which provides an initial, promising result for a formal implementation of the upcoming trials. Finally, the system is compared with existing non-invasive devices.

**Index Terms**—Microwaves resonators, Glucometers, Non-invasive sensors, Embedded systems, High-frequency systems.

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad que afecta a más del 10 % de la población mundial y el porcentaje de afectados está en aumento. Más de 380 millones de adultos padecen diabetes hoy en día y se espera que hacia el año 2035 esta cifra se incremente a más de 600 millones. Esta problemática también se refleja en los gastos sanitarios relacionados, los cuales ascienden a más de 500 billones de dólares estadounidenses anuales [1].

Los pacientes deben realizar controles frecuentes de sus niveles de glucemia, generalmente más de una vez al día (en promedio, se recomienda que realicen al menos 4 mediciones al día, dependiendo de estabilidad de los niveles de glucemia o del régimen de tratamiento). El mecanismo tradicional utilizado para obtener el valor de glucemia es sumamente invasivo, ya que requiere de la punción en un dedo para extraer una gota de sangre, depositarla en una tira reactiva dentro de un medidor y así obtener dicho valor. A su vez, cada una de estas mediciones tiene un costo asociado por el gasto de cada tira reactiva. Estos dos inconvenientes hacen que los pacientes con diabetes no controlen su glucemia como se debe, poniendo en riesgo su vida. Existen dos zonas de riesgo principales, en el caso de niveles bajos, denominado hipoglucemia, en el cual la persona podría perder el conocimiento; y en niveles altos, denominado hiperglucemia, los cuales a largo plazo generan deterioros severos en órganos vitales.

El diseño de sensores o medidores no invasivos de glucemia no es un tema de investigación reciente, pero en la actualidad se han obtenido avances significativos. Existen algunos dispositivos comerciales que buscan cumplir con estas necesidades como en [2], [3], pero todavía no son recomendados para su

uso independiente sino como complemento de los medidores tradicionales.

Otros dispositivos han abordado la medición de la glucemia de forma continua con los sistemas denominados CGM (*Continuous Glucose Monitoring*) [4]–[6]. Estos CGM obtienen las mediciones del líquido intersticial y, por lo tanto, requieren de la colocación de un sensor debajo de la piel que debe ser reemplazado periódicamente, por lo que, siguen siendo bastante invasivos. Considerando además que las mediciones por líquido intersticial tienen un retraso de cinco a diez minutos respecto al nivel real de glucosa en sangre [7].

Además de los dispositivos actualmente aprobados, el estudio de propuestas alternativas para la medición de glucemia ha sido motivo de múltiples publicaciones recientes, abarcando diversas técnicas [8]–[10]. En particular, la investigación sobre el uso de sensores de microondas en este campo ha aumentado en los últimos años [11]–[23]. En todos los casos se reportó que el sensor desarrollado fue sensible a cambios en las propiedades dieléctricas de la sangre, causados por modificaciones en el nivel de glucemia. En [11] se construyó un sensor basado en resonador de microondas plano, sobre el cual un usuario podía colocar un dedo de la mano como muestra a ser caracterizada, obteniendo resultados prometedores. Los autores en [12]–[14] estudiaron los efectos de la huella digital y la presión ejercida sobre la respuesta del sensor. A fines comparativos, la sensibilidad obtenida, cuantizada como cambio de la frecuencia de resonancia (en kHz) por cada miligramo sobre decilitro (mg/dL) de incremento de glucemia, fue de 14 kHz.dL/mg. El estudio se extendió a un resonador basado en guía de onda integrada en sustrato, en [15] (240 kHz.dL/mg). Un análisis similar desembocó en un sensor basado en resonador dieléctrico cilíndrico en [16] (2,81). Se probaron también estructuras microstrip [17], y resonadores *patch* [18]. El uso de soluciones de glucosa en agua permitió ensayar dos resonadores de anillo, [19] (62,5) y [20] (0,5), un resonador inductor-capacitor [21] (1990) y un resonador coplanar [23] (1340).

Teniendo en cuenta los trabajos desarrollados, se diseñó un sensor capaz de medir las variaciones de glucosa en sangre [24]. En este trabajo, se presenta el diseño del dispositivo capaz de medir dichas variaciones, y las primeras fases de las pruebas clínicas para la validación del sensor.

El trabajo se organiza del siguiente modo: en la Sección II se explican consideraciones que son necesarias para la comprensión del trabajo. En la Sección III se muestra la implementación del equipo presentado y se explica cada una de sus partes. Luego en la Sección IV se muestran las pruebas clínicas realizadas y los resultados obtenidos en las mismas.

ICYTE (UNMdP - CONICET), Facultad de Ingeniería, Universidad de Mar del Plata, Argentina Email: (egelosi;avalosribas;ajuriz;casti)@fi.mdp.edu.ar

IIC (Mar del Plata), Instituto de Investigaciones Clínicas Mar del Plata, Argentina Email: nora.fuentes@hospitalitaliano.org.ar

Por último, en la Sección V se presentan las conclusiones obtenidas y las líneas de trabajo futuras.

## II. CONSIDERACIONES GENERALES

### A. Características del Sensor Propuesto

El sensor propuesto es un dispositivo de microondas sensible a las variaciones de glucosa en sangre. Considerando que aún se encuentra en proceso de patentamiento [24], no es posible mencionar las dimensiones o morfología de dicho sensor. Las modificaciones en la glucemia que permite medir se basan en la observación del cambio de la constante dieléctrica relativa de la sangre ( $\epsilon_r$ ), siguiendo el principio mencionado en [23].

Para realizar la medición se debe ingresar un dedo dentro del sensor e introducir en el sistema una señal de microondas. Dicha señal se varía en frecuencia en forma progresivamente creciente, desde 1,8 hasta 2,2 GHz. Un bloque detector del sensor recibe la onda reflejada que se presenta como una de las salidas de un acoplador direccional, y que es representativa de la magnitud del coeficiente de reflexión de entrada (magnitud del parámetro  $S_{11}$ ) del sensor. Para cada frecuencia del barrido, la potencia de esta señal se traduce en una tensión proporcional, que se envía al controlador. De esta manera se digitaliza la respuesta en frecuencia del sensor, para luego procesarla y extraer información de la glucemia a partir de la frecuencia de resonancia y la potencia reflejada en dicha frecuencia. Son precisamente estos valores los que se encuentran asociados al nivel de glucemia presente. Por lo visto en [25], [26], se espera que un aumento en los niveles de glucosa en sangre se traduzca en una disminución de la frecuencia de resonancia, y viceversa. Esta respuesta varía en función de diversas propiedades del dedo como, por ejemplo, su geometría. Sin embargo, a partir de una adecuada calibración, se esperarían rescatar solo aquellas variaciones que son causadas por la glucosa en sangre.

### B. Definición de Coeficientes Estadísticos

Existen diversos modos de analizar la correlación entre dos variables, para el caso de estudio con poca cantidad de muestras los “Coeficientes de Similitud” resultan de gran interés. En esta sección se presentan tres parámetros estadísticos para correlacionar la información proveniente del sensor con los valores de glucemia reales medidos. Como se mencionó anteriormente, el sistema propuesto encuentra la frecuencia de resonancia, que se encuentra asociada a la constante dieléctrica y, en un principio, a los niveles de glucemia. Los coeficientes permitirán estudiar de forma cuantitativa el grado de relación que existe entre la frecuencia de resonancia y la glucemia.

**B1. Coeficiente de Pearson:** En estadística, el coeficiente de correlación de *Pearson* es una medida lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas. A diferencia de la covarianza, es independiente de la escala de medida de las variables. El coeficiente de *Pearson* entre dos variables aleatorias  $X$  e  $Y$  (simbolizado como  $\rho_{X,Y}$ ) se calcula con la Ecuación (1).

$$\rho_{X,Y} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (1)$$

Donde:  $\sigma_{XY}$  es la covarianza de  $(X, Y)$ ,  $\sigma_X$  es la desviación estándar de  $X$  y  $\sigma_Y$  es la desviación estándar de  $Y$ . Del mismo modo, se puede calcular el coeficiente sobre un estadístico muestral, denotado como  $r_{xy}$  a:

$$r_{xy} = \frac{\sum x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}}{(n-1) s_x s_y} \quad (2)$$

Donde:  $x_i, y_i$  son la muestra en el instante  $i$ ,  $\bar{x}, \bar{y}$  son los valores medios de las variables  $x$  e  $y$ ,  $s_x, s_y$  son las desviaciones estándar y  $n$  es la cantidad de muestras. El coeficiente  $\rho$  varía dentro del intervalo  $[-1, 1]$ , indicando el signo el sentido de la relación, como se lista a continuación:

- Si  $\rho = 1$ , existe una correlación positiva perfecta.
- Si  $0 < \rho < 1$ , existe correlación positiva.
- Si  $\rho = 0$ , no existe correlación lineal.
- Si  $-1 < \rho < 0$ , existe una correlación negativa.
- Si  $\rho = -1$ , existe una correlación negativa perfecta.

**B2. Coeficiente de Spearman:** Este coeficiente corresponde a una medida de correlación (asociación o independencia) entre dos variables aleatorias (tanto continuas como discretas). Para calcular  $\rho$ , los datos son ordenados y reemplazados por su respectivo orden, siguiendo la expresión:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum D^2}{N(N^2 - 1)} \quad (3)$$

$D$  es la diferencia entre los correspondientes estadísticos de orden de  $x - y$  y  $N$  es el número de parejas de datos. La interpretación del coeficiente de *Spearman* es igual a la del coeficiente de *Pearson*. Toma valores en el rango  $[-1, +1]$ , indicando asociaciones negativas o positivas respectivamente. La principal diferencia con el coeficiente anterior, es que también considera posibles correlaciones no lineales.

**B3. Coeficiente de Kendall:** Al igual que en los casos anteriores, este coeficiente permite obtener información sobre la concordancia entre dos series de datos. Este parámetro es utilizado preferentemente cuando se requiere determinar el grado de asociación lineal entre dos variables cuantitativas pero las mismas no siguen un comportamiento normal. Dado a que este indicador está basado en rangos y no en los datos originales, su estimación requiere que los valores de la variable ordinal sean transformados en rango, al igual que en el caso de *Spearman*. Una característica notoria del coeficiente de *Kendall* es que reporta valores más bajos con respecto a los coeficientes de *Spearman* y *Pearson*, en aquellas situaciones donde se analizan asociaciones lineales con la misma intensidad. Esta diferencia entre resultados no es interpretable como una menor precisión del coeficiente en comparación a los otros dos. Este parámetro también varía en el rango  $[-1, 1]$  indicando asociaciones negativas y positivas respectivamente.

## III. IMPLEMENTACIÓN

El sensor diseñado para medir glucemia [24], consta básicamente de un dispositivo capaz de transformar las variaciones de glucemia en variaciones de frecuencia. Es necesario un sistema capaz de medir la respuesta del sensor en un cierto rango de frecuencia deseado. El dispositivo propuesto se esquematiza en la Figura 1. Se puede observar que se emplea una

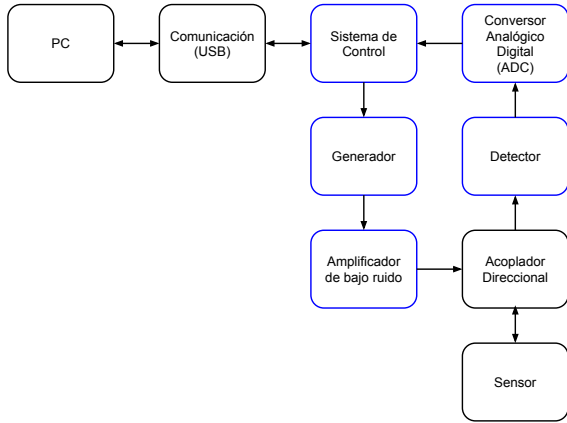


Fig. 1. Diagrama de bloques del sistema propuesto. Los bloques en azul se encuentran implementados en un mismo circuito impreso.

computadora para controlar la medición y un generador para inyectar una señal de alta frecuencia al sensor por medio de un acoplador direccional. La respuesta del sensor es adquirida por un detector de banda ancha y los datos son enviados nuevamente a la computadora para su procesamiento.

El circuito electrónico implementado se separa en cinco grupos, indicados en la Figura 1 con bloques en azul. Por un lado, el sistema de control se encarga de recibir y enviar información a la computadora, transmitir comandos al generador y leer la información del detector a través de un conversor analógico a digital (ADC). Por otro lado, el generador envía la señal de la frecuencia deseada a un amplificador de bajo ruido para alimentar el sensor. Por último, el detector recibe la señal reflejada por el sensor y la envía al ADC para digitalizarla e ingresarla al sistema de control. A continuación se resume la implementación de cada parte del sistema.

#### A. Circuito Electrónico

**A1. Bloque de Control:** Se encuentra gobernado por un micro controlador *PIC18F4550* [27]. Este es el encargado de comunicarse con la computadora y, en función de los comandos recibidos, controlar la generación de las frecuencias deseadas y recibir la información resultante del detector, para luego transmitirla a la computadora.

Para recibir la información del detector se utiliza un ADC incorporado en el microcontrolador. Su longitud de palabra es de 10 bits, lo cual implica que cuenta con 1024 ( $2^{10}$ ) valores posibles de señal digitalizada. En este caso la conversión se realiza entre 1V y 3,3V (rango de tensiones que se medirán por parte del detector, se reduce el rango por defecto del controlador, que es de 0V a 5V, para poder aumentar el rango dinámico de la medición), es decir, el conversor devolverá un valor 0 para 1V, un valor de 1023 para 3,3V y la resolución entre cada valor de tensión a medir será de  $\frac{3,3V-1V}{1024} \approx 2,24mV$ .

Para la comunicación con la computadora se utiliza un módulo USB a RS-232 [28] conectado al puerto serie del controlador.



Fig. 2. Esquema de un Acoplador Direccional.

**A2. Bloque de Generación:** Este bloque está compuesto esencialmente por un sintetizador de banda ancha *ADF4351* [29]. Este dispositivo permite generar frecuencias de salida que abarcan desde los 35MHz hasta los 4,4GHz, lo cual incluye el rango de frecuencias de interés en este trabajo (1,8 a 2,2GHz). Este bloque se emplea para generar las ondas enviadas al sensor para caracterizarlo, seleccionando los valores de frecuencia empleados en el barrido, con un espaciado configurable entre ellos.

La salida de frecuencia se conecta a un amplificador de bajo ruido integrado por un ERA-5 [30] que permite amplificar la salida en 20dB. Esto se utiliza para compensar las pérdidas de acoplamiento en el acoplador direccional, ya que de otro modo la señal sería muy pequeña y difícil de detectar al estar inmersa en ruido del sistema.

**A3. Bloque de Detección:** El bloque detector de señales se implementa mediante el circuito integrado *HMC602* [31] de *Analog Devices*. Se trata de un detector logarítmico que convierte el nivel de potencia de entrada en un valor de tensión.

El bloque detector recibe la señal del generador, pero modificada por la transferencia del sensor, según su coeficiente de reflexión a la entrada. El detector mide la potencia de la onda recibida, enviando al controlador una tensión de entre 0 y 2V para entradas entre  $-60dBm$  y  $0dBm$ . Esto corresponde a 30dB por volt o, considerando la resolución del ADC mencionado en la sección anterior,  $\sim 0,07dB$  por nivel de cuantización. Esto se realiza para todas las frecuencias del barrido. De esta manera se digitaliza la transferencia del sensor, para luego procesarla y extraer la frecuencia de resonancia como aquella donde la reflexión es mínima.

#### B. Acoplador Direccional

Este es un circuito de líneas acopladas de cuatro puertos como se muestra en la Figura 2. Son dispositivos que permiten acoplar la potencia de la línea principal (entre los puertos 1 y 2) con la línea acoplada (entre los puertos 4 y 3). Para este caso, se utiliza inyectando una señal en la entrada, conectando el sensor en la salida; se coloca una carga de  $50\Omega$  en el puerto aislado (para mantener la adaptación) y se detecta la respuesta del sensor en el puerto acoplado. Esta configuración permite realizar la medición del parámetro de reflexión ( $|S_{11}|$ ) del sensor. Para la implementación se utilizó el acoplador de *Minicircuits ZABDC20-322H-S+* que cuenta con un ancho de banda de trabajo de 1,7GHz a los 3,2GHz [32].

#### C. Algoritmo de Control

Con todos los bloques del sistema armados, es necesario implementar una lógica que controle los bloques y complemente al sistema. Dicha lógica de funcionamiento se divide en dos partes, por un lado, la correspondiente al microcontrolador

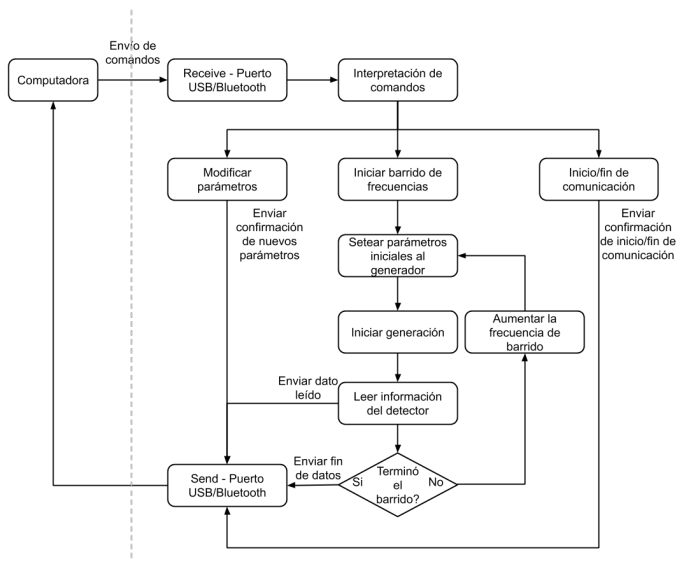


Fig. 3. Diagrama de flujo del algoritmo implementado en el micro-procesador.

y su funcionamiento interno y por otro lado el software de adquisición de datos.

El microcontrolador debe recibir los comandos correspondientes de la computadora, interpretarlos y actuar en forma acorde. Para la aplicación de este trabajo, dichos comandos son: iniciar/finalizar la comunicación, modificar los parámetros de barrido (frecuencia inicial, frecuencia final y/o resolución de la medición), e iniciar el barrido. Se emplea un comando de confirmación para corroborar la información recibida.

Al iniciar la medición, el controlador debe configurar la frecuencia inicial en el generador, realizar la adquisición de la información del detector y enviarla al ordenador. Luego se incrementa el valor de frecuencia y, si no se llegó al final del barrido, se repite el proceso. Cuando se finaliza el barrido, el controlador envía un comando de fin de datos para que el ordenador inicie el procesamiento. Este algoritmo se puede esquematizar en el diagrama en bloques de la Figura 3.

El segundo algoritmo mencionado corresponde al programa de computadora. Este no solamente administra y dialoga con el controlador embebido, sino que también analiza y pre-procesa los datos recibidos. El código implementado cuenta con múltiples rutinas adicionales para complementar las operaciones habituales de medición, por ello en este apartado se realizará una explicación simplificada del funcionamiento.

Una vez iniciada la aplicación se debe seleccionar el puerto en el cual se encuentra conectado el equipo, lo cual da inicio a una rutina de autenticación. Una vez completada la conexión, se puede elegir entre tres comandos principales: modificar los parámetros de medición (frecuencia inicial, frecuencia final y/o resolución), modificar la cantidad de repeticiones (este es un parámetro interno de la aplicación, así que no debe enviar ninguna información al equipo, y por defecto se encuentra seteado en 6 mediciones) o iniciar la medición.

Si se selecciona la opción de iniciar el barrido, la aplicación envía un comando al equipo (el cual inicia su rutina de medición) y se comienzan a recibir los resultados. Cuando

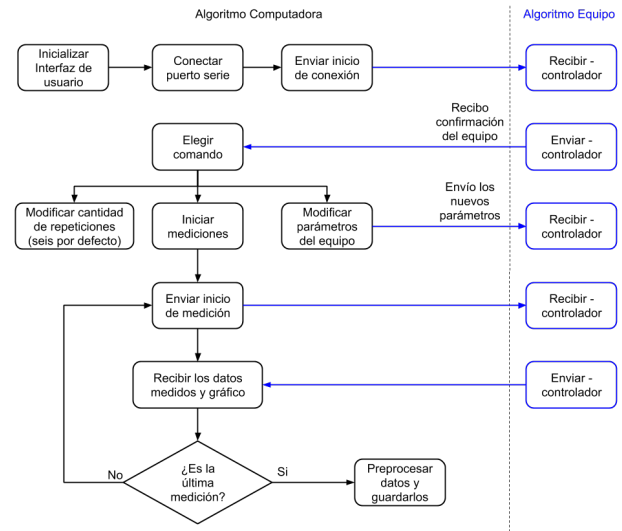


Fig. 4. Diagrama de flujo del algoritmo implementado en la aplicación para computadora. Los bloques en negro son implementados en el programa, los bloques en azul corresponden a implementaciones en el equipo y las flechas en azul representan interacciones entre el equipo y la computadora.

se completa este proceso, se grafica la curva resultante y se extraen tres parámetros principales: frecuencia de resonancia, amplitud de la frecuencia de resonancia y el ancho de banda. En esta instancia los parámetros principales se imprimen en pantalla a modo de referencia del resultado obtenido. Si la medición realizada no fue la última, ya que siempre se hacen repeticiones para eliminar posibles errores al colocar el dedo, el proceso se repite; pero si fue la última medición se almacenan todos los datos y se finaliza la medición. El flujo de este algoritmo se presenta en el diagrama de la Figura 4.

#### D. Sistema Completo

El sistema electrónico, englobando los bloques funcionales de control, detección y generación, es implementado en una placa rectangular para circuitos impresos de dimensiones 100mm por 50mm. El sensor de microondas tiene un tamaño comparable al de la placa. Agregando el acoplador direccional y cables para interconexiones, el prototipo completo se encierra en un gabinete, de tamaño comparable al de una mano, y el cual se presenta en la Figura 5. En la misma se aprecia la cavidad donde se coloca el dedo. Por otro lado, en la Figura 6 se puede observar la aplicación diseñada para visualizar los datos adquiridos, con resultados de tres mediciones. De las tres curvas, la de color azul posee una frecuencia de resonancia más baja, por lo que está asociada a un valor de glucemia más alto que las dos restantes, mientras que la de color rojo tiene una frecuencia de resonancia más alta, por lo que está asociada a un valor de glucemia más bajo.

## IV. PRUEBAS CLÍNICAS Y RESULTADOS

Las pruebas clínicas son experimentos controlados con el fin de comparar la eficacia y seguridad de diferentes investigaciones médicas [33]. Estos estudios suelen separarse en

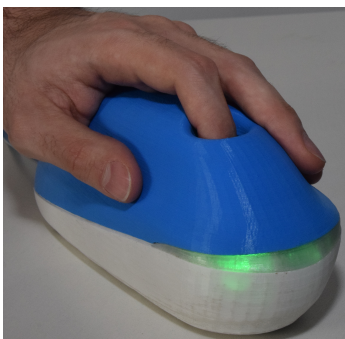


Fig. 5. Prototipo desarrollado.

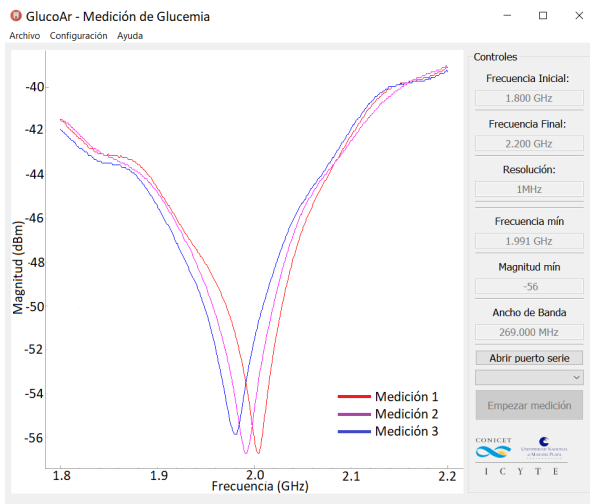


Fig. 6. Captura de pantalla de la aplicación desarrollada con las mediciones obtenidas del equipo. Se aprecian tres curvas que fueron adquiridas con el sistema propuesto, y que presentan magnitud de la señal reflejada por el sensor en función de la frecuencia. Cada curva representa una medición diferente.

tres “Fases”, en las cuales se analizan tres casos distintos. Dependiendo el tipo de investigación que se esté presentando (estudio de medicamento, equipo médico, etc.) estas tres *fases* cambian, ya que por ejemplo, en el caso de medicamentos, la *Fase I* estudiará con bajas dosis para comprobar que el mismo no tenga efectos secundarios indeseados, sin embargo en el caso de equipos médicos no es así.

En la *Fase I* que se estudia en este trabajo, se presenta el caso de uso del dispositivo para comparar la medición no invasiva de frecuencia de resonancia (usando el dispositivo propuesto) con datos clínicos de glucosa en sangre libres de error. Esta experiencia se lleva a cabo con voluntarios sanos, los cuales no padecen de diabetes. Con esto se busca comprobar y validar el funcionamiento del equipo y del sensor desarrollado, y evaluar la correlación entre la glucemia y la frecuencia medible, en diferentes individuos.

Una vez completada esta primera *Fase*, la *Fase II* se enfoca en realizar ensayos del prototipo con voluntarios con diabetes. La idea es obtener un volumen de datos mayor (se espera obtener al menos 100 valores por voluntario) y poder estudiar la precisión y la exactitud del sensor. En este caso, se pretende que los voluntarios, al realizar su rutina de

monitoreo glucémico diario, complementen la información del glucómetro invasivo con la del prototipo provisto.

En este trabajo se presentan los resultados y el análisis de la primera fase completa, así como datos de un estudio de caso preliminar a la segunda fase.

#### A. Fase I

El protocolo para la obtención de datos que se utiliza en esta fase del trabajo fue diseñado por profesionales especializados en diabetes y aprobado por un comité de bioética.

Los requisitos para aceptación del voluntario consistieron en ser mayor de 18 años y no padecer diabetes. Dicho voluntario debió firmar un consentimiento informado en presencia de un testigo al momento de informarle el procedimiento de la prueba a realizar. En esta primera etapa se obtuvieron datos de 43 voluntarios sanos para corroborar el funcionamiento del equipo en valores normales de glucemia.

Las pruebas consisten en una sobrecarga glucémica, en la cual el voluntario, luego de entre ocho y diez horas de ayuno, ingiere 75gr de glucosa en polvo disuelta en agua y se observa su nivel de glucemia cada 15 minutos. Este procedimiento se denomina *prueba de tolerancia a la glucosa oral*, y se encuentra estandarizado por la Organización Mundial de la Salud. El valor de glucosa medido sobre la muestra de sangre es considerado como referencia verdadera de medición, a contrastar con el valor obtenido por el medidor no invasivo propuesto, para determinar su error relativo. Con esto se obtienen 5 pares de valores glucemia-frecuencia, provenientes de extracciones y subsecuentes mediciones con el dispositivo propuesto. A continuación, se detalla el proceso de las pruebas.

1. Extracción de sangre basal (para obtener información de glucosa con 8 horas de ayuno).
2. El voluntario ingiere los 75gr de glucosa. Este momento es marcado como tiempo 0 del procedimiento.
3. Extracción a los 15 minutos iniciada la prueba.
4. Extracción a los 30 minutos iniciada la prueba.
5. Extracción a los 45 minutos iniciada la prueba.
6. Extracción a los 60 minutos iniciada la prueba.
7. Procesamiento de las muestras y resultados.
8. Comparación entre los valores de frecuencia obtenidos y los resultados de laboratorio.

Dado que se obtienen solamente 5 puntos por individuo, que los pacientes son sanos, y que los valores de excursión de glucemia son leves, los datos obtenidos para esta fase no serían útiles para hallar una curva de conversión frecuencia medida-glucemia, pero sí para observar si existe una correlación entre lo medido y la glucemia real.

Un ejemplo de las mediciones obtenidas con este procedimiento se puede observar en la Figura 7, donde se muestra la evolución de la glucemia en función del tiempo y las mediciones de frecuencia de resonancia (en rojo y azul, respectivamente). Se puede observar que, a medida que la glucemia descende, la frecuencia asciende y viceversa. Esta relación se condice con predicho en la Sección II.

Para el análisis se estudian los “coeficientes de similitud”. Estos permitirían relacionar dos variables (aquí, series de datos) y compararlas. En este caso se busca evaluar la relación

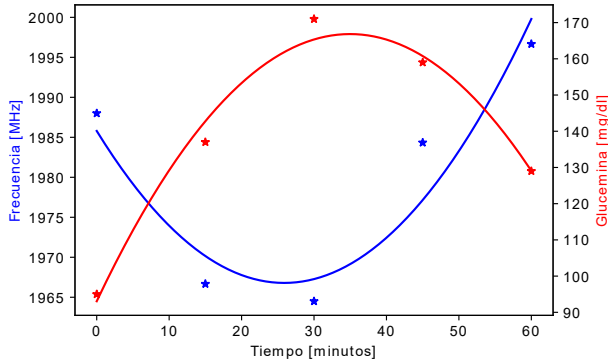


Fig. 7. Ejemplo de mediciones obtenidas. Glucemia (puntos en rojo) y frecuencia de resonancia (puntos en azul) en función del tiempo. Las líneas continuas corresponden a curvas de regresión cuadrática de las mediciones para mostrar su tendencia.

entre las mediciones realizadas por el dispositivo propuesto y el “patrón de oro” de glucemia. Se optó por utilizar los coeficientes de *Pearson*, *Spearman* y *Kendall*, ya que serían los más adecuados para este tipo de análisis como se explicó en la Sección II.

Teniendo en cuenta el tipo de datos, y considerando el hecho de que se requiere de una calibración personalizada, la cual genera diferencias entre las mediciones a igual valor de glucemia para distintos individuos, uno de los análisis que se presumiría adecuado para este tipo de datos sería tomar todos los datos para un instante de tiempo inicial, intentando extraer lo que podría ser una “variable aleatoria de calibración”. Esto, sin embargo, no sería adecuado, pues cada individuo presenta diferente morfología del dedo y distinto valor de glucemia al momento de calibrar. Cualquier tipo de análisis estadístico transversal entre voluntarios no sería válido en esta etapa. Esto no implica que sea imposible un análisis estadístico con los datos obtenidos hasta el momento. Por lo visto en [34] y [35], en aplicaciones de quimiometría, el análisis estadístico de coeficientes para datos bivariantes resulta interesante para ser aplicado a este tipo de situaciones. En dichos estudios se analiza la correlación entre dos variables con poca cantidad de muestras (en ese caso, por razones económicas), de las cuales se pueden obtener relaciones de similitud. Estos antecedentes son utilizados como justificación para el empleo de los coeficientes propuestos en la Sección II.

Se correlaciona individualmente la glucemia con diferentes variables de la resonancia del sensor, incluyendo su frecuencia, magnitud reflejada, ancho de banda, etc. La frecuencia de resonancia resulta ser el dato que presenta el comportamiento más similar al de la glucemia. La correlación se analizó para cada voluntario, y se realizó un promedio de todos los valores obtenidos. En el Cuadro I se pueden observar los coeficientes calculados. Se presentan tres columnas. La primera promedia la similitud para todos los pacientes, y la segunda, solo para los pacientes que presentaron una correlación negativa de al menos el 10% (es decir, que cuando incrementase la frecuencia se disminuyese la glucemia y viceversa). Por último, la tercera columna muestra el porcentaje de voluntarios

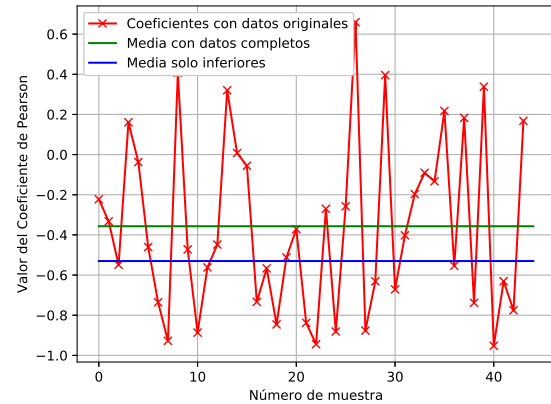


Fig. 8. Coeficientes de *Pearson* obtenidos para los datos.

TABLA I  
DATOS DE LOS COEFICIENTES DE CORRELACIÓN PARA LA FASE I DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS.

Coefficientes	Coefficiente promedio	Coefficiente con $\rho < -0,1$	Voluntarios con $\rho < -0,1$
Pearson	-0.36	-0.55	79.5 %
Spearman	-0.28	-0.47	77.3 %
Kendall	-0.24	-0.44	65.9 %

que cumplen con esta condición. En la Figura 8 se muestran los coeficientes de *Pearson* para cada voluntario (en el eje de las abscisas se presenta el número de paciente, y en el eje de las ordenadas, el valor del coeficiente). Se puede observar que algunos individuos presentaron una correlación más fuerte que otros, pero la tendencia fue mayoritaria en el sentido negativo.

### B. Estudio de Caso Preliminar a la Fase II

Hasta el momento no se han iniciado las pruebas clínicas con voluntarios con diabetes, pero se ha preparado y entregado un equipo para que una persona realice sus mediciones diarias. En estas pruebas, el voluntario, que controlaría su glucemia día a día con el glucómetro convencional, compararía estas mediciones con las frecuencias de resonancia obtenidas por el no invasivo propuesto, guardando ambos valores para evaluar su correlación a largo plazo.

Si bien los resultados de este ensayo preliminar no son útiles para una demostración clínica, permitirían tener una aproximación de resultados con un procedimiento similar al previsto en el desarrollo de la *Fase II*.

En la Figura 9 se pueden observar los valores medidos, en un gráfico de frecuencia vs. glucemia. La curva continua de color rojo corresponde a una regresión por mínimos cuadrados de orden 3, y se agregaron las curvas del  $\pm 10\%$  de error para visualizar la dispersión en los valores. Dicha regresión podría ser utilizada para predecir el valor de glucemia a partir de la frecuencia de resonancia del sistema. El sistema final obtendría una función de este tipo para cada usuario. Es importante destacar que las mediciones fueron realizadas con un glucómetro *Accu-Chek Performa* [36], el cual asegura la exactitud que se puede observar en [37].

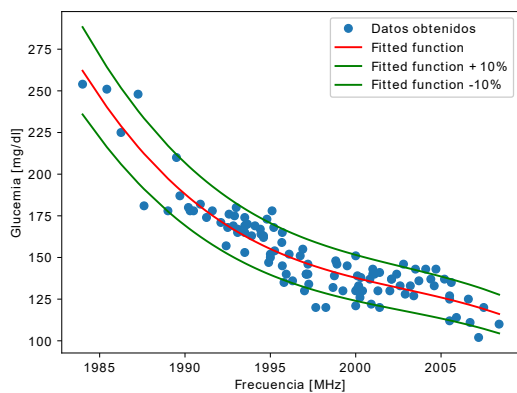


Fig. 9. Datos obtenidos en el voluntario diabético. Los puntos en azul corresponden a las mediciones realizadas, en rojo la curva de regresión por mínimos cuadrados de orden 3 y en verde las curvas con 10 % de error.

TABLA II

DATOS DE LOS COEFICIENTES DE CORRELACIÓN, PARA UN VOLUNTARIO, DEL ENSAYO PRELIMINAR DE LA FASE II DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS.

Coefficientes	Frecuencia medida vs. Glucemia de Referencia	Glucemia a partir de regresión vs. Referencia
Pearson	-0.87	0.93
Spearman	-0.88	0.87
Kendall	-0.71	0.71

Al igual que en la primera Fase, se calcularon los coeficientes de similitud para los datos frecuencia-glucemia medidos. El proceso se repitió, tomando como referencia a la curva de aproximación, para evaluar la correlación entre valores predichos y reales. Observando la Figura 9, era esperable que los tres coeficientes sean negativos y con su módulo cercano a la unidad, al buscar el correlato entre la frecuencia y la glucemia. Los resultados se resumen en el Cuadro II.

Es notable en el Cuadro II que, para la columna correspondiente a “Glucemia a partir de la curva de regresión vs. referencia”, el coeficiente de *Pearson* resulto ser más cercano a la unidad que los otros. Esto es de interés pues las dos glucemias medidas (la primera, con un glucómetro invasivo, y la segunda, predicha por el sensor no invasivo propuesto) deberían corresponderse en forma lineal, si se utilizasen como métricas intercambiables de la glucemia. La relación entre ambas puede observarse en la Figura 10. En promedio, esta se aproxima notablemente a la idealidad, implicando que las mediciones con ambos métodos son semejantes. Una observación interesante de esta gráfica es que por encima de 190mg/dl las curvas violeta y azul se empiezan a separar; esto puede atribuirse a la escasa cantidad de datos en ese rango.

Otro dato interesante a analizar para esta serie de datos es la varianza de las mediciones. Como se mencionó, la misma corresponde a la dispersión conjunta del sensor desarrollado por el grupo y el medidor *Accu-Chek Performa*. Para poder analizarla, se realizó un histograma con los errores porcentuales, presentado en la Figura 11. Su forma se aproxima a una función densidad de probabilidad de tipo *Rayleigh*, ya que

TABLA III

COMPARACIÓN ENTRE LAS DISPERSIONES DE LOS EQUIPOS.

Medidor	Dentro del ±5 %	Dentro del ±10 %	Dentro del ±15 %	Dentro del ±20 %
<i>Accu-Chek Performa</i>	42,4 %	81,6 %	97,5 %	100 %
Equipo propuesto	43,25 %	85,2 %	96,3 %	100 %

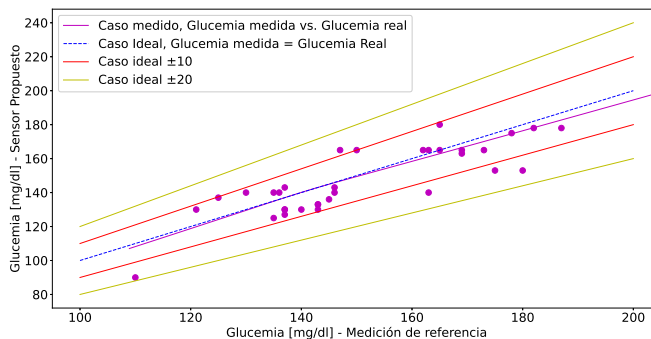


Fig. 10. Gráfica de relación entre la glucemia de referencia y la obtenida por el sensor, para el caso de estudio. Los puntos en violeta corresponden a las mediciones realizadas, la línea violeta punteada es su regresión, la azul punteada es el caso ideal donde la glucemia de referencia y la obtenida por el sensor son iguales, y las líneas rojas y amarillas muestran errores del 10 % y 20 % respectivamente.

cuantiza la dispersión en torno a una curva de regresión que minimiza el error cuadrático medio.

Analizando el histograma, se puede obtener que el 85,2 % de las mediciones estuvo dentro del 10 % de error, el 96,3 % dentro del 15 %, y el 100 % dentro del 20 %. La comparación con el medidor comercial se puede observar en el Cuadro III, donde se contrasta la exactitud calculada para el sensor propuesto con aquella informada por el fabricante en [37]. Se aprecia que las dispersiones de ambos métodos son semejantes.

Es importante aclarar que estas estimaciones del error del sensor se hicieron tomando como referencia al medidor invasivo mencionado (que como se explicó anteriormente, tiene una

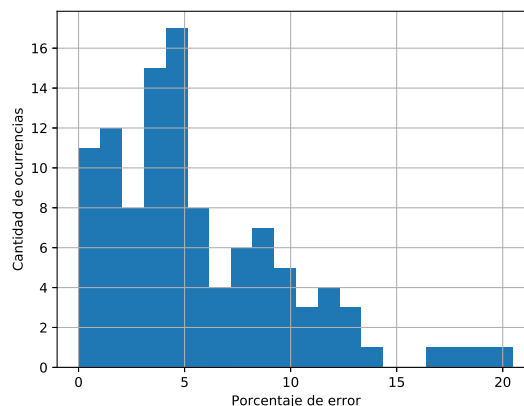


Fig. 11. Histograma del error relativo para el caso de estudio.

TABLA IV  
COMPARACIÓN ENTRE LOS DISPOSITIVOS COMERCIALES.

	Abbot Free Style [4]	DEXCOM G6 [6]	Eversense XL [5]	Guardian 3 [38]	CNOGA [39]	Sensor Propuesto [24]
Origen	USA	USA	Unión Europea	Unión Europea	Israel	Argentina
Método de control	Aplicación de un sensor con un filamento debajo de la piel	Sensor subcutáneo debajo del abdomen	Sensor subcutáneo en la parte posterior del brazo	Sensor subcutáneo en la parte posterior del brazo	Sensor infrarrojo	Sensor de microondas no invasivo
Precisión (MARD)	10 %	9 %	8,5 %	9,1 %	No informa	7,8 %

dispersión propia). Sin embargo, considerando que la curva de predicción se construyó con valores de referencia que podrían provenir de cualquier medición de glucosa estándar, se podría hacer un análisis equivalente utilizando valores de glucemia real y libres de error.

Por otro lado, se realizó el cálculo de la MARD (*Mean Absolute Relative Difference*, diferencia relativa absoluta media) con la Ecuación (4) para obtener un resultado preliminar a partir de este ensayo.  $N$  es el número de muestras,  $\bar{G}$  los valores estimados de la glucemia por medio del dispositivo a validar, y  $G$  los valores de referencia de la glucemia.

$$MARD = \frac{1}{N} \times \sum_{i=0}^N \frac{|\bar{G}_i - G_i|}{G_i} \quad (4)$$

Utilizando como curva de calibración del sensor la mostrada en la Figura 9 se obtuvo una  $MARD = 7,8\%^1$ . Para realizar una comparación, se presentan los valores de MARD correspondientes a dispositivos comerciales en el Cuadro IV, citando los casos más relevantes de los mencionados en la Sección I. Es notable que el valor de MARD obtenido por este ensayo preliminar es comparable con el valor habitual para dispositivos medidores de glucemia, pero obtenido en forma no invasiva. Este resultado es alentador, y refuerza la evidencia a favor de esta técnica como alternativa precisa a los métodos invasivos.

## V. CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo fue posible el diseño e implementación de un dispositivo no invasivo sensible a cambios en los niveles de glucosa en sangre. El desarrollo propuesto incluye un sistema electrónico de medición, un algoritmo para control embebido y un aplicativo gráfico para representar los resultados. El sistema es extensible a la caracterización de otros resonadores de microondas, para aplicaciones en este u otros campos afines. Adicionalmente, en este trabajo se propone, a partir de los resultados de la primera fase de las pruebas clínicas, que sería posible implementar un sensor de microondas para la medición de glucemia, en forma no invasiva y libre de insumos.

En cuanto a los resultados obtenidos en la *Fase I*, es importante destacar que aproximadamente un 80 % de los casos presentaron una correlación negativa como se esperaba en la

<sup>1</sup>Es importante destacar que, para obtener este valor, se consideró la MARD del glucómetro con el que se obtuvieron las mediciones y el resultado obtenido por el propuesto. Considerando ambas como variables aleatorias con errores independientes se halló el valor mostrado. También es importante aclarar que este es un análisis preliminar, ya que aún no se realizaron las pruebas clínicas necesarias para obtener un valor final.

hipótesis inicial [25], [26]. Los casos en los que la correlación resultó positiva no necesariamente deben ser descartados, sino que podrían contener información sobre el alcance y la validez del método de medición propuesto, lo cual debe ser estudiado con detalle en un futuro.

Otro punto interesante es que el coeficiente de *Pearson* resultó en promedio ser más negativo que el de *Spearman*; considerando lo mencionado en B1 y teniendo en cuenta las alinealidades del equipo, esto sería contra intuitivo. Sin embargo, este comportamiento es esperable, ya que en voluntarios sanos, la glucemia tiene una variación pequeña, lo que conlleva a un leve desplazamiento en la frecuencia de resonancia. Por lo tanto, se puede decir que los valores se encuentran dentro de la zona lineal de trabajo, por lo que tiene coherencia que el coeficiente de *Pearson* tenga una mejor respuesta. Una última observación, mencionada en B3, es pertinente al coeficiente de *Kendall*, el cual resultó ser menor en valor absoluto que los otros dos coeficientes, pero, nuevamente, denotando la correlación negativa entre las dos variables.

Finalmente, se realizó un ensayo piloto con un paciente diabético previo a la Fase II, del cual no se puede extraer una conclusión final, ya que este estudio de caso fue preliminar y no posee validez clínica. Aun así, el ensayo permitió verificar que un usuario puede utilizar el equipo en forma autónoma y obtener y almacenar los datos de medición, los cuales presentaron resultados prometedores. Los valores de glucosa en sangre predichos por el sistema propuesto fueron repetibles y tuvieron una exactitud comparable con el estado del arte. Esto refuerza la evidencia a favor de la técnica no invasiva propuesta como alternativa a los métodos invasivos tradicionales, e incentiva la continuidad de los ensayos clínicos formales del dispositivo propuesto.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores deseamos agradecer a la Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMDP), al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y al MINCyT por financiar nuestra investigación en el marco de los proyectos: UNMDP 15G508, PIP CONICET 11220110100840 y PICT Start-Up 2016-0015, respectivamente. Asimismo, deseamos agradecer al Instituto de Investigaciones Clínicas de Mar del Plata (IIC), con quienes se ejecutó este trabajo en el marco de un convenio de investigación.

## REFERENCIAS

- [1] World Health Organization, *Global report on diabetes*. 2017.
- [2] "SugarBeat." [nemaauramedical.com/sugarbeat/](http://nemaauramedical.com/sugarbeat/). Accessed: 2019-10.



- [3] M. Tierney, J. A. Tamada, and et al, "The GlucoWatch biographer: A frequent, automatic and noninvasive glucose monitor," *Annals of medicine*, vol. 32, pp. 632–41, 01 2001.
- [4] "Freestyle Libre." <https://www.freestylelibre.es>. Accessed: 2019-10.
- [5] "Eversense XL." <https://www.eversense.es>. Accessed: 2019-10.
- [6] "Dexcomg6." <https://www.dexcom.com/es-ES>. Accessed: 2019-10.
- [7] E. Cengiz and W. Tamborlane, "A tale of two compartments: Interstitial versus blood glucose monitoring," *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 11 Suppl 1, pp. S11–6, 06 2009.
- [8] E. V. Karpova, E. V. Shcherbacheva, and et al, "Noninvasive diabetes monitoring through continuous analysis of sweat using flow-through glucose biosensor," *Analytical Chemistry*, vol. 91, no. 6, p. 3778, 2019.
- [9] J. Poeze, M. Lamego, S. Merritt, and et al, "Multi-stream data collection system for noninvasive measurement of blood constituents," 06 2016.
- [10] T. Yilmaz, R. Foster, and Y. Hao, "Radio-frequency and microwave techniques for non-invasive measurement of blood glucose levels," *Diagnostics*, vol. 9, no. 1, 2019.
- [11] R. J. Buford, E. C. Green, and M. J. McClung, "A microwave frequency sensor for non-invasive blood-glucose measurement," in *2008 IEEE Sensors Applications Symposium*, pp. 4–7, Feb 2008.
- [12] V. Turgul and I. Kale, "A novel pressure sensing circuit for non-invasive rf/microwave blood glucose sensors," in *2016 16th Mediterranean Microwave Symposium (MMS)*, pp. 1–4, Nov 2016.
- [13] V. Turgul and I. Kale, "Influence of fingerprints and finger positioning on accuracy of rf blood glucose measurement from fingertips," *Electronics Letters*, vol. 53, no. 4, pp. 218–220, 2017.
- [14] V. Turgul and I. Kale, "Simulating the effects of skin thickness and fingerprints to highlight problems with non-invasive rf blood glucose sensing from fingertips," *IEEE Sensors Journal*, vol. 17, pp. 7553–7560, Nov 2017.
- [15] S. Kiani, P. Rezaei, M. Karami, and R. A. Sadeghzadeh, "Band-stop filter sensor based on siw cavity for the non-invasive measuring of blood glucose," *IET Wireless Sensor Systems*, vol. 9, no. 1, pp. 1–5, 2019.
- [16] M. N. Hasan, S. Tamanna, P. Singh, and et al, "Cylindrical dielectric resonator antenna sensor for non-invasive glucose sensing application," in *2019 6th International Conference on Signal Processing and Integrated Networks (SPIN)*, pp. 961–964, March 2019.
- [17] R. Baghbani, M. A. Rad, and A. Pourziad, "Microwave sensor for non-invasive glucose measurements design and implementation of a novel linear," *IET Wireless Sensor Systems*, vol. 5, no. 2, pp. 51–57, 2015.
- [18] T. Yilmaz, R. Foster, and Y. Hao, "Broadband tissue mimicking phantoms and a patch resonator for evaluating noninvasive monitoring of blood glucose levels," *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, vol. 62, pp. 3064–3075, June 2014.
- [19] D. Mondal, N. K. Tiwari, and M. J. Akhtar, "Microwave assisted non-invasive microfluidic biosensor for monitoring glucose concentration," in *2018 IEEE SENSORS*, pp. 1–4, Oct 2018.
- [20] H. Choi, J. Naylon, S. Luzio, and et al, "Design and in vitro interference test of microwave noninvasive blood glucose monitoring sensor," *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, vol. 63, pp. 3016–3025, Oct 2015.
- [21] N. Kim, K. Adhikari, R. Dhakal, and et al, "Rapid, sensitive, and reusable detection of glucose by a robust radiofrequency integrated passive device biosensor chip," *Rapid, sensitive, and reusable detection of glucose by a robust radiofrequency integrated passive device biosensor chip*, vol. 5, 01 2015.
- [22] K. K. Adhikari and N. Kim, "Ultrahigh-sensitivity mediator-free biosensor based on a microfabricated microwave resonator for the detection of micromolar glucose concentrations," *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, vol. 64, pp. 319–327, Jan 2016.
- [23] M. C. Cebedio, L. A. Rabioglio, I. E. Gelosi, R. A. Ribas, and et al, "Analysis and design of a microwave coplanar sensor for non-invasive blood glucose measurements," *IEEE Sensors Journal*, pp. 1–1, 2020.
- [24] J. Castiñeira Moreira, J. C. Bonadero, A. J. Uriz, I. E. Gelosi, R. Avalos Ribas, and L. O. Coppolillo, "Dispositivo medidor de concentración de glucosa en sangre en base a señales de microondas," 09 2020.
- [25] V. Raicu and Y. Feldman, *Dielectric Relaxation in Biological Systems: Physical Principles, Methods, and Applications*. Oxford University Press, 2015. Oxford, UK.
- [26] L. Livshits, A. Caduff, and et al., "The role of glut1 in the sugarinduced dielectric response of human erythrocytes," *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, pp. 2212–2220, 2009.
- [27] "Microchip - PIC18F2455/2550/4455/4550." <https://ww1.microchip.com/downloads/en/devicedoc/39632c.pdf>. Accessed: 2020-04.
- [28] "PL2303 USB to RS-232 Birge Controller." <https://www.alldatasheet.com/datasheet-pdf/pdf/116844/ETC1/PL2303.html>. Accessed: 2020-04.
- [29] "Analog Devices - ADF4351." <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/ADF4351.pdf>. Accessed: 2020-04.
- [30] "Monolithic Amplifier - ERA-5+ Amplifier." <https://www.minicircuits.com/pdfs/ERA-5+.pdf>. Accessed: 2020-04.
- [31] "Analog Devices - HMC602." <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/hmc602.pdf>. Accessed: 2020-04.
- [32] "Mini-Circuits - Bi-Directional Coupler." <https://www.minicircuits.com/pdfs/ZABDC20-322H-S+.pdf>. Accessed: 2020-04.
- [33] J. N. S. M. Peter Armitage, Geoffrey Berry, *Statistical Methods in Medical Research 4th Edition*. Blackwell, 4 ed., 2002.
- [34] J. M. V. Salas, *Aplicación de técnicas estadísticas quimiométricas y cualimétricas a datos analíticos de control rutinario en un laboratorio cervicero*. PhD thesis, 11 2015.
- [35] G. T. Munoz, "Manual práctico de quimiometría," *Departamento de microbiología del suelo y sistemas simbióticos*, 2011.
- [36] "Performa - accu-check." <https://www.accu-check.com.ar/medidores/performa>. Accessed: 2019-10.
- [37] Accu-Chek and Roche-Diagnostics, "Exactitud y precisión del sistema accu-check performa," 2007.
- [38] "Guardian 3." <https://www.medtronic-diabetes.com/es/nuestro-guardian-sensor-3>. Accessed: 2019-10.
- [39] "CNOGA." <https://cnogacare.co/>. Accessed: 2019-10.



**Iván Exequiel Gelosi** received the Electronic Engineering degree from the National University of Mar del Plata, Argentina, in 2017, and the Ph.D. degree in Electronic Engineering in 2021 in the same University. His research topic is communication systems.



**Ramiro Avalos Ribas** received the Electronic Engineering degree from the National University of Mar del Plata, Argentina, in 2018. He is currently pursuing the Ph.D. degree in Electronic Engineering at the Communications Laboratory of the Institute of Scientific and Technological Research in Electronics. His research interests include microwave resonators and the non-invasive electromagnetic sensing of electrical properties.



**Alejandro José Utiz** received the Electronic Engineering degree from the National University of Mar del Plata, Argentina, in 2010, and the Ph.D. degree in Electronic Engineering in 2014 in the same University. He currently works at the Communications Laboratory of the Institute of Scientific and Technological Research in Electronics. His current research interests are communications systems.



**Jorge Castiñeira Moreira** received his Electronic Engineering degree from the National University of Mar del Plata, in 1990. He received his M.Sc. degree and Ph.D. degree from Lancaster University, Lancaster, UK, in 1996 and 2000, respectively. He is currently a Professor at the Faculty of Engineering of the National University of Mar del Plata, where he teaches Digital Communications, Encryption and Error-Control Coding. He is also an Independent Researcher at the National Scientific and Technical Research Council. His research interests include digital communications systems, information theory, error-control coding, data and wireless networks. He is a co-author of the book “Essentials of Error-Control coding”, Wiley, 2006.



**Nora Fuentes** graduated as a medical doctor at the National University of Buenos Aires, specialist in clinical research in 2010. Researcher in the group of non-communicable chronic diseases of the National University of Mar del Plata and staff of the research department of the Hospital Privado de Comunidad of Mar del Plata.