

# Medición no Invasiva del Nivel de Glucosa en la Sangre Usando Espectroscopia con Infrarrojo Cercano. Estado del Arte

---

## Noninvasive Blood Glucose Measurements by Means of Near Infrared Spectroscopy: State of the Art

**ARBELY ALEXIS PÁEZ ROA**

*Ingeniero Electrónico*

*Grupo de Investigación en Control, Electrónica, Modelado y Simulación (CEMOS)*

*Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones*

*Universidad Industrial de Santander*

*arbepaez@gmail.com*

**RODOLFO VILLAMIZAR MEJÍA, PhD.**

*Ingeniero Electricista e Ingeniero Electrónico, PhD*

*Profesor Asociado*

*Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones*

*Universidad Industrial de Santander*

*rovillam@uis.edu.co*

*Fecha recibido: 23/03/2012*

*Fecha de aprobación: 15/06/2012*

### RESUMEN

Este artículo presenta una revisión del estado del arte de métodos de medición no invasiva de glucosa en el cuerpo mediante diversos tipos de espectroscopia por radiación infrarroja cercana. Primero se presentan algunos conceptos fundamentales relacionados con glucosa y espectroscopia, luego se realiza un resumen de los métodos propuestos y las técnicas, reportados en la literatura, empleadas para: i) la aplicación de la espectroscopia, ii) la simulación de muestras y iii) el análisis de resultados. Finalmente, se relacionan algunas de las propuestas aplicadas in vivo, agrupadas de acuerdo con la región del cuerpo empleada para la toma de las muestras espectrales.

**PALABRAS CLAVE:** Revisión, medición no invasiva, glucosa, espectroscopia, infrarrojo cercano.

### ABSTRACT

This article reviews the state of the art of non-invasive methods for measuring glucose in the body by various types of near infrared spectroscopy. First are some basic concepts related to glucose and spectroscopy, then, a summary of the proposed methods and techniques, reported in literature, used for: i) the application of spectroscopy, ii) the simulation of samples and, iii) analysis of results. Finally, some of the proposals relate applied in vivo, grouped according to body region used for making spectral samples.

**KEYWORDS:** Review, non-invasive measurement, glucose, spectroscopy, near-infrared.

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Según las estadísticas reportadas por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) [1], cada año aumenta la cantidad de personas que desarrollan la

diabetes llegando a reportar un promedio de 1 persona muerta cada 8 segundos por causa de la enfermedad, lo que equivale a aproximadamente 4 millones de fallecimientos al año, sin contar las casi 1 millón de amputaciones reportadas durante el mismo periodo.

En las últimas décadas los estudios e investigaciones realizados sobre las causas, síntomas, secuelas y tratamientos relacionados con la diabetes mellitus, resaltando la publicación realizada por “Diabetes Control and Complications Trials, DCCT [2]”, han confirmado las ventajas que tiene un control preciso y frecuente de los niveles de glucosa en la sangre, con el fin de actuar a tiempo con el tratamiento para retardar las complicaciones provocadas por el desarrollo de esta patología, mejorando así, la calidad de vida de las personas que la padecen.

Se han desarrollado equipos que permiten la medición de glucosa en la sangre, con precisiones clínicamente aceptadas y con la ventaja de ser pequeños y adquiribles (ejemplo: Accu-Check Aviva, OneTouch UltraMini). Sin embargo, estos en su gran mayoría son del tipo invasivo, dado que requieren una muestra de sangre para realizar la medición, tal como lo explica [3]. La toma de las muestras de sangre además de ser invasiva produciendo dolor, punciones periódicas en una misma región del cuerpo aumentan el riesgo de contraer infecciones.

Por otra parte, el fluido intersticial es un punto alternativo para la medición de glucosa. Dado que este se encuentra más cerca de la superficie de la piel, se ha logrado el desarrollo de estrategias de medición no invasivas o mínimamente invasivas, que pueden realizarse con mayor periodicidad. Tal tipo de medición es fundamental para lograr un mayor control del nivel de glucosa en el paciente, sin generar traumatismos o incomodidades significativas. Los avances en estas estrategias han sido registrados en diversas revisiones del estado del arte [4,5,6,7,8,9,10,11,12], destacándose aquellas que proponen el uso de la espectroscopia con radiación infrarroja cercana (NIR).

## 2. MARCO CONCEPTUAL

### 2.1. Glucosa e insulina

Según [13], en biomedicina la glucosa es el monosacárido más importante y el principal combustible metabólico para la mayoría de mamíferos incluyendo a los humanos.

En [14] se indica brevemente el proceso mediante el cual la glucosa es extraída de los alimentos y pasa a ser almacenada en el hígado, y otra parte será llevada por la sangre hasta el cerebro, los músculos y el tejido adiposo.

La concentración de glucosa también es transmitida a los fluidos intersticiales y la cantidad allí presente depende del flujo sanguíneo, del metabolismo y de la tasa de intercambio de la glucosa entre la sangre y el fluido. Los picos de glucosa en el fluido intersticial suceden un lapso de tiempo después de que esos picos se hayan presentado en la sangre, puede variar entre 2 y 45 minutos, aunque el promedio es de 6.7 según [15].

Además de los fluidos intersticiales, la glucosa también es transmitida al humor acuoso que se encuentra en la cámara anterior del ojo entre el iris y la cornea. Estudios realizados y publicados en [16], comprobaron que el tiempo promedio para que los cambios en las concentraciones de glucosa en la sangre se vean reflejados en el humor acuoso del ojo es de 5 minutos, tiempo mucho menor y más alentador que el reportado inicialmente en [17], donde las pruebas se realizaron con conejos.

Por otra parte, la insulina es una hormona producida por el páncreas y sirve de puente permitiendo que la glucosa entre en las células del tejido adiposo y muscular para ser convertida en energía.

La falta o ineficacia de esta hormona es lo que produce la diabetes, por lo que para las personas que la padecen se hace necesario suministrar insulina para poder evitar las complicaciones producidas por altas o bajas en los niveles de glucosa, según se explica en [18].

### 2.2 Diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad causada por anomalías en la producción de insulina o por una defectuosa acción de la misma, se caracteriza por manifestarse con concentraciones altas de glucosa en las personas que la padecen. Según la IDF [19], la diabetes es una enfermedad autoinmune e incurable.

Este mismo artículo describe las siguientes clases de diabetes:

- La Diabetes Mellitus tipo 1 o Diabetes Insulinodependiente (DMT1)
- La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)
- La Diabetes Mellitus Gestacional

## 3. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE GLUCOSA

Los métodos de medición de glucosa en el cuerpo se pueden dividir en tres clases principalmente:

### 3.1 Invasivos

Son los métodos más comunes y a la fecha son los que se usan bajo aprobación médica. El más común de ellos es el uso de tiras reactivas sobre las que se coloca una muestra de sangre extraída del cuerpo mediante una lanceta [3]. Este método es de los más comunes pero no es el más amable con el paciente debido a las punciones que generan dolor y riesgo de infecciones.

Otro método comercialmente usado es el uso de un sensor amperométrico subcutáneo, que se inserta en la piel y mide el nivel de glucosa presente en los fluidos intersticiales. Uno de los primeros estudios relacionados a este método se publicó en [20], más adelante se logró el desarrollo y comercialización de equipos, destacándose el MiniMed CGMS de Medtronic y el FreeStyle Navigator de Abbott Laboratories, cuya precisión ha sido evaluada en algunos trabajos como [21, 22].

Por otra parte, en algunas investigaciones se ha usado la espectroscopia NIR con el dispositivo de medida implantado en el cuerpo, tal como se propone en [23], o usando una lámina metálica implantada que ayude en la toma de las muestras espectrales, como se propone en [24]. De esta última propuesta se han realizado experimentos in vivo en ratas y sus resultados se presentan en [25].

### 3.2 Mínimamente invasivos

Uno de los métodos en investigación es el uso de los microporos, que son pequeños orificios sobre la piel provocados mediante una radiación láser. Mientras los poros están abiertos, un dispositivo aplica una presión de vacío continuo que permite drenar una pequeña cantidad del fluido corporal transdérmico. Sobre esta muestra, un electrodo basado en enzimas realiza la medición de la concentración de glucosa, como se explica en [26].

El otro método emplea unas agujas huecas con diámetros micrométricos para extraer una muy pequeña cantidad de fluido intersticial, que es filtrado para depurarlo de algunas proteínas. La muestra filtrada pasa a través de un sensor electroquímico basado en enzimas, este sensor produce una corriente proporcional a la concentración de la glucosa en

la muestra. En [27] se propone un prototipo para la aplicación de este método con un arreglo de 8 microagujas.

### 3.3 No invasivos

En [4] se presenta una clasificación de los métodos de medición no invasiva de glucosa en dos grupos (ópticos y transdérmicos) así:

#### Ópticos

- Cromoscopia
- Espectroscopia foto-acústica
- Tomografía de coherencia óptica
- Espectroscopia de dispersión/oclusión
- Polarimetría
- Infrarrojo térmico
- Fluorescencia
- Espectroscopia Raman
- Espectroscopia MIR
- Espectroscopia NIR

#### Transdérmicos

- Espectroscopia de impedancia
- Técnica de ampollas para succión cutánea
- Iontoforesis
- Iontoforesis inversa

## 4. MEDICIÓN NO INVASIVA MEDIANTE INFRARROJO CERCANO

El principal componente que interactúa con la radiación NIR en el organismo es el agua. Ante la presencia de glucosa, los cambios en la absorción y dispersión de la luz son debidos a las características propias de la glucosa y a la cantidad de moléculas de agua que son reemplazadas por moléculas de glucosa en el camino óptico que sigue la luz al ingresar al organismo. En [28] se publicó un análisis de estos y otros efectos que la presencia de la glucosa provoca sobre las propiedades de transporte de la luz en sustancias simuladoras del tejido, dando buenos resultados a pesar de los avances tecnológicos con que se contaba a esa fecha.

Los principales fenómenos presentes cuando la luz infrarroja irradia la piel son descritos en [29] y se representan en la figura 1.

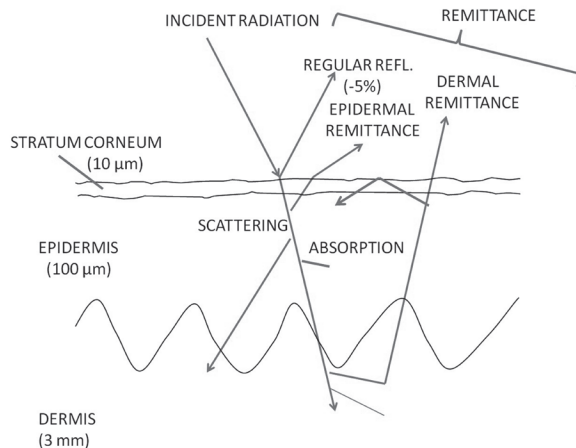


Figura 1. Interacciones entre la radiación y la piel [29].

El uso de radiaciones infrarrojas en el ojo, como algunas investigaciones proponen, requiere de cuidados especiales, según [18] la exposición de la piel a este tipo de radiaciones puede producir cambios en las respuestas biológicas ante las longitudes de onda ultravioleta (UV) y visible.

Por otra parte, desde el inicio de las investigaciones para lograr la medición de glucosa usando radiación infrarroja, varios autores (Haaland et al [30], Marbach et al [31] entre otros) han indicado que el uso del infrarrojo medio (MIR) no es muy conveniente, debido a los altos índices de absorción que sobre estas radiaciones tienen el agua y otros tejidos corporales. Esto provoca que los niveles de penetración del MIR sean muy pequeños y según [4] la profundidad de penetración de los rayos NIR es independiente de la pigmentación de la piel.

Estas son las principales razones que sustentan el uso del infrarrojo cercano para crear un sistema de detección no invasiva del nivel de glucosa en el organismo. Sin embargo, a pesar de lograr mayor profundidad con un haz NIR, los cambios en las señales electromagnéticas ocasionados por la glucosa son pequeños debido al nivel de absorción del agua y a la disparidad en las concentraciones corporales de estas sustancias, como se expone en [11].

#### 4.1 Espectroscopia con infrarrojo cercano

Es la espectroscopia que hace uso de NIR, el espectro electromagnético es aquel que comprende la región que separa la luz visible del infrarrojo medio y que está aproximadamente entre los 700 – 2500nm (428 – 120THz ó 14285 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ ). Sin embargo, estos límites no están universalmente establecidos.

##### 4.1.1 Espectroscopia de absorción

La espectroscopia de absorción consiste en medir la intensidad de las radiaciones absorbidas o transmitidas a través de una sustancia, en función de la longitud de onda de un haz infrarrojo incidente. Dado que las moléculas tienen frecuencias de oscilación de acuerdo con los enlaces presentes y estas oscilaciones no son estrictamente armónicas, se presentan sobretonos que por lo general se ubican en la zona del NIR, según se explica en [32]. Por tanto, este tipo de espectroscopia también se conoce como Espectroscopia NIR.

##### 4.1.2 Espectroscopia Raman

El efecto Raman es un proceso bifotónico en el que ante un haz de luz incidente, simultáneamente se dispersa un haz de luz a una frecuencia distinta. La diferencia entre la frecuencia de la luz incidente con la dispersa, está relacionada con la frecuencia de rotación o vibración de la molécula irradiada, según se explica en [33]. Este tipo de espectroscopia solo fue posible aplicarlo una vez se lograran los avances en el láser, ya que con esta clase de luz incidente se puede lograr una gran intensidad con una alta precisión en la monocromaticidad, permitiendo una mejor definición y sensibilidad a la hora de evaluar las diferencias entre las frecuencias del haz incidente y dispersado (que tiene intensidades muy débiles) [33].

##### 4.1.3 Polarimetría

Existen materias (por lo general las moléculas poliatómicas) que provocan que la luz sufra una rotación en el plano de vibración. Esta rotación es debida al índice de refracción (característica que depende del tipo de sustancia) y la longitud atravesada por el haz de luz [33].

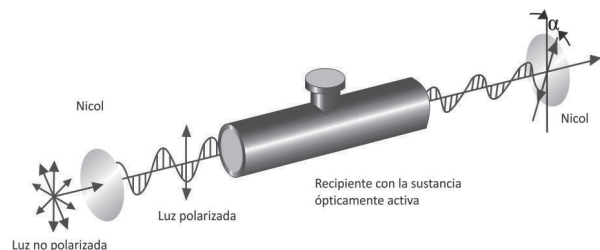


Figura 2. Esquema del polarímetro [34].

La rotación puede ser medida mediante la utilización de un haz polarizado, tal como muestra la figura 2.

## 4.2 Metodologías aplicadas

### 4.2.1 Aplicación de la espectroscopia con infrarrojo cercano

Durante los estudios tanto in vitro como in vivo, se aplicaron diferentes tipos de espectroscopia con infrarrojo cercano. Algunas de estas aplicaciones son:

#### 4.2.1.1 Aplicación de la espectroscopia de absorción y transmisión

Con este método se miden los cambios que resultan en la absorción y dispersión de la señal irradiada, ante la presencia de moléculas de glucosa en el camino óptico. Una de las propuestas para la aplicación de este método es la transmisión directa como lo exponen en [35, 36, 37]. Este principio se puede aplicar para la medición en otras partes del cuerpo que tenga la piel delgada como el tejido interno de la boca, la lengua o en el dedo como el estudio mencionado.

#### 4.2.1.2 Espectroscopia de reflectancia difusa

Este método es derivado del efecto banana que puede tener la radiación infrarroja cercana dentro de la piel.

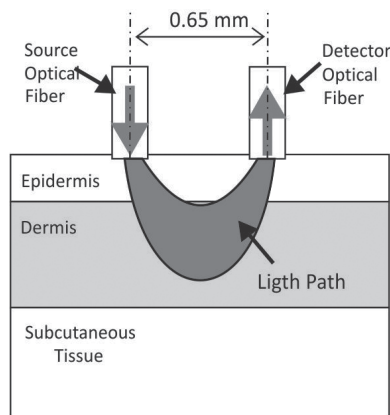


Figura 3. Efecto banana en la radiación sobre la piel [38].

Este efecto es producido por la dispersión que resulta de la interacción entre los fotones y, las células y moléculas dentro del organismo. La figura 3 presenta un esquema del diseño propuesto en [38], aunque el mismo principio fue aplicado en otras investigaciones como la publicada en [39].

#### 4.2.1.3 Aplicación de la espectroscopia de reflectancia

El otro método estudiado es la reflexión directa, consistente en enviar un haz de luz perpendicular a la muestra y por efectos de dispersión y reflexión

provocados por los distintos componentes dentro de la piel, hacen que un haz sea re-emitido en la misma dirección y sentido opuesto al haz que incidió.

Este método fue propuesto en [40], donde se expone el diseño de un arreglo óptico como se muestra en la figura 4, aunque después se modificó este diseño en [41].

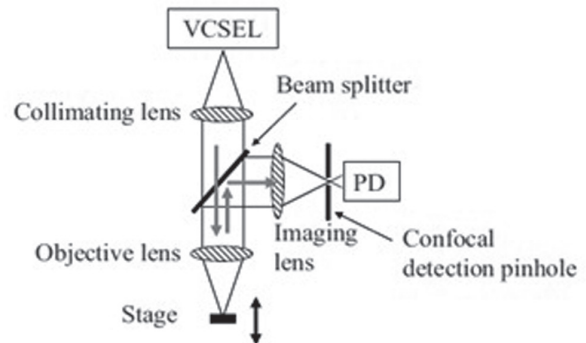


Figura 4. Sistema óptico para el uso de espectroscopia de reflectancia [40].

#### 4.2.1.4 Aplicación de la espectroscopia Raman

La principal ventaja de este método es el bajo índice de dispersión que tiene el agua ante las ondas de luz infrarroja, por lo que se elimina gran parte de las interferencias existentes en otras aplicaciones ópticas [4]. Otra ventaja, es que las regiones del espectro son angostas y los picos de dispersión están mejor definidos, facilitando el análisis de las señales obtenidas en comparación con la espectroscopia de transmisión y reflectancia, como se explica en [42]. En [43], se aplicó este método para la medición ex vivo de glucosa en ojos de cerdos. En otros casos, pruebas in vitro han simulado la cámara anterior del ojo tanto en componentes como en forma, con resultados clínicamente aceptables presentados en [44]. Sin embargo, se deben realizar unos estudios preliminares para verificar la inocuidad de un procedimiento de este tipo en el ojo.

#### 4.2.1.5 Aplicación de la polarimetría

Para la aplicación de este método se debe tener en cuenta que la rotación de la luz depende de diversos factores incluyendo el pH, la temperatura, la longitud del camino óptico del haz y la concentración de la sustancia, según [45].

Los primeros estudios realizados y publicados en [46, 47], comprobaron las posibles ventajas de este método tomando como base pruebas in vitro e in vivo utilizando conejos. Se han propuesto dos modalidades para la

aplicación de este método como se puede observar en la figura 5. La primera de ellas es la transmisión de un haz de luz polarizada que pasa lateralmente a través de la cámara anterior (entre el iris y la cornea).

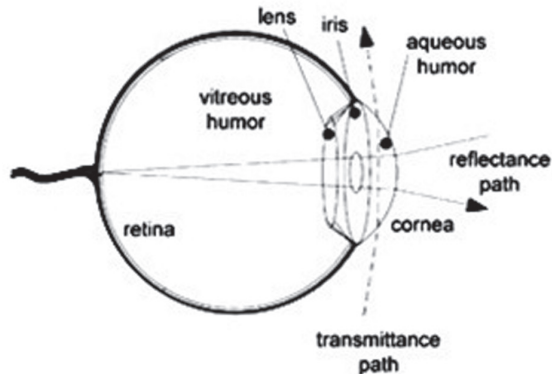


Figura 5. Caminos ópticos para polarimetría [12].

En [48] se explica otra opción que consiste en el uso de la reflexión, donde el haz de luz es enviado de frente al ojo, con una pequeña inclinación y se espera que se refleje la luz en la retina. Esta se mide y se procesa para extraer la información referente a la concentración de glucosa.

Entre los últimos avances para mejorar esta aplicación, están los rotadores de Faraday [48, 49], el lente intraocular especial para mejorar la reflexión según [50], y el polarizador de cristal líquido controlado por una señal sinusoidal reportado en [51], los que han sido desarrollados para permitir una buena medición in vivo. Cabe anotar que en estas aplicaciones se ha usado la luz visible y las longitudes de onda más próximas a este que se encuentran en el infrarrojo cercano.

#### 4.2.2 Métodos híbridos

Los métodos para la medición no invasiva de glucosa por sí solos no han logrado una precisión clínicamente aceptable, por eso en [52] se propone un método combinado entre la espectroscopia de reflectancia difusa y la espectroscopia de impedancia eléctrica. Con este método lograron disminuir el error de predicción obtenido en trabajos previos, que fueron tomados como referencia.

Por su parte en [53], se propone el método de conformación de calor metabólico (MHC). Este realiza mediciones sobre el flujo sanguíneo, generación de calor, concentraciones de hemoglobina y oxihemoglobina, realizando mediciones de temperatura y aplicando

espectroscopia con seis longitudes de onda entre 470 y 950 nm. Los datos obtenidos son procesados para obtener el correspondiente nivel de glucosa en el cuerpo.

#### 4.2.3 Matrices simuladoras

Para la realización de las pruebas in vitro, se han hecho esfuerzos por lograr usar una sustancia que tenga la mayor similitud posible con la sangre, el plasma sanguíneo o los fluidos intersticiales como en [54, 55, 56], aunque algunos trabajos se han realizado con muestras sanguíneas humanas como indica [33] o animales como en [57]. Las sustancias comúnmente usadas para acompañar a la glucosa en este tipo de pruebas, son las que tienen características similares a las proteínas y los triglicéridos, además del agua, por ser estos componentes los de mayor presencia en el cuerpo humano.

Sin embargo, las pruebas in vitro están aún lejos de la condición real, donde varios aspectos no considerados juegan un papel importante en el desempeño de los prototipos. Un ejemplo de esto es el metabolismo y la interacción entre la sangre y los tejidos de la dermis, el volumen de la sangre, los pulsos cardíacos, la presión del instrumento de medida sobre la piel, la temperatura del cuerpo, la hidratación de la piel, entre otros como se indica en [9, 11].

#### 4.2.4 Procesamiento de la información

Para poder discriminar la información del nivel de glucosa dentro de un espectro, donde casi todos los demás componentes del organismo intervienen en la medida, se hace necesario utilizar una técnica químico-métrica multivariable. En la mayoría de los casos el método de mínimos cuadrados parciales (PLS) es el más usado, aunque varios investigadores prefieren el uso de las redes neuronales artificiales (ANN), demostrando que este método tiene mejor desempeño ante las no linealidades del sistema de acuerdo con lo presentado en [58].

Debido a la complejidad del sistema, a la cantidad de variables y a los distintos niveles de absorción de las sustancias en el organismo, el método PLS ha sido modificado para lograr mejorar su desempeño de predicción del nivel de glucosa. Un ejemplo de esto es el método propuesto en [57], llamado Searching Combination Moving Window Partial Least Squares (SCMWPLS), el que debe ir acompañado por un pre-proceso llamado Moving Window Partial Least Squares Regression (MWPLSR) [54]. Este último

permite evaluar todas las posibles regiones de acuerdo con la calidad de la información que pueden brindar, para que luego por medio del SCMWPLS se halle el nivel de glucosa en la muestra analizada.

En [59] se propone Kernel PLS (kPLS), basado en kernel Gausiano, el que construye una relación no lineal entre las variables respuesta y las predicciones, tomando como base los espectros previamente tratados en un proceso de eliminación de ruido y señales de modo común. El procedimiento para eliminar ruido y señales de modo común se expone en [60], y consiste en una modificación del método de eliminación de variables carentes de información (mUVE).

Con el mismo propósito de mejora del método basado en PLS, las modificaciones al método que usa ANN, se han realizado para mejorar el desempeño en la medición, dada la complejidad de la medida. Tal es el caso del método propuesto en [55], en el que se cuantifican tanto concentraciones de glucosa, como concentraciones de otros componentes presentes en el organismo, mientras que estos últimos son considerados en otros métodos de medición como fuentes de interferencia o error.

La regresión por componentes independientes (ICR) también se ha usado para reducir los errores de predicción del nivel de glucosa. En [56] se propuso un sistema basado en el ICR, con el que se obtiene un error estándar de predicción de 24.1 mg/dL (~1.34 mmol/L) en pruebas realizadas con matrices de urea, triglicéridos, agua y glucosa.

#### 4.2.5 Evaluación de los resultados

Para la medición de la precisión de los instrumentos de medida de glucosa en la sangre, propuestos en diferentes investigaciones, se recurre al uso del esquema Clarke o Error Grid-Analysis (EGA) propuesto en 1987 [61].

Este esquema califica los resultados obtenidos con distintos métodos de medición, respecto a las medidas obtenidas con un sistema de referencia patrón. Las regiones donde pueden estar los datos de las mediciones son: A, B, C, D ó E como se puede observar en la figura 6. La región A significa clínicamente aceptable, la B indica que la medición es buena, en la C los resultados inducen a la sobre-corrección que conduce a la hipo o hiper-glicemia, en la D el sistema falla para detectar la hipo o hiper-glicemia, y en la E el resultado es completamente erróneo.

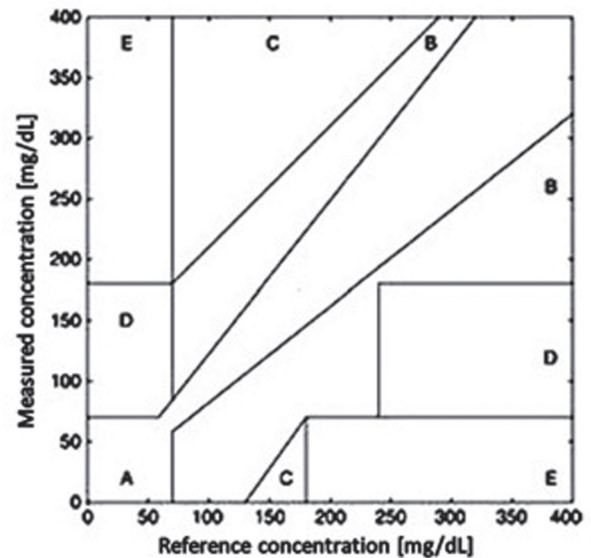


Figura 6. Clarke Error Grid [61].

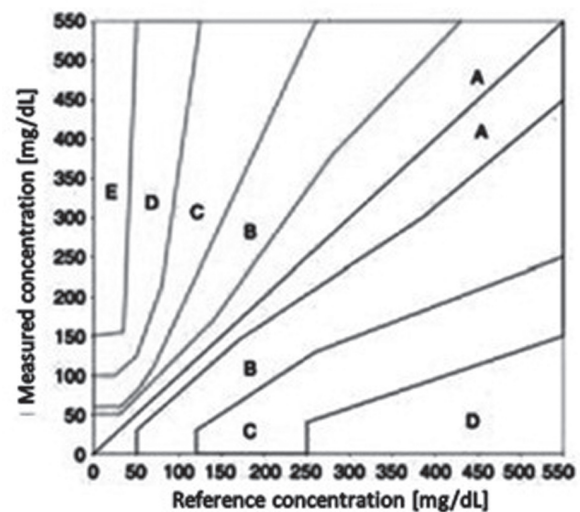


Figura 7. Consensus (Parkes) Error Grid [62].

En [62] se propone el esquema de evaluación Consensus Error Grid de la figura 7, en el que las regiones son suavemente separadas para evitar los saltos abruptos en los límites.

En [63] se describe un esquema Continuous Glucose Error Grid Analysis (CG-EGA) que permite evaluar no solamente la precisión en la medida en un punto específico, sino que también toma en cuenta el lapso de tiempo entre los cambios del nivel de glucosa en la sangre y los detectados por el instrumento.

Otros autores han preferido la utilización del error cuadrático medio de predicción (RMSEP) que se define de acuerdo a la ecuación 1:

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (y_n - \hat{y}_n)^2}{N}} \quad (1)$$

Donde  $y_n$  es el valor de referencia,  $\hat{y}_n$  es el de predicción y  $N$  es el número total de muestras, como se explica en [52].

Existen otros métodos para la cuantificación del error de medida de glucosa, pero son poco reportados en la literatura.

## 5. EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Debido a la complejidad en la medición no invasiva de glucosa, principalmente por las interferencias causadas por los componentes de la piel, se han propuesto diferentes partes del cuerpo para la realización de las mediciones in vivo. Las investigaciones más sobresalientes se presentan en la tabla 1.

De los primeros trabajos enfocados a evaluar las posibles partes del cuerpo en las que se puede medir glucosa, aplicando la espectroscopia con infrarrojo cercano, se encuentra el realizado y publicado en [64]. En este trabajo se analizaron la mejilla, el labio superior, el labio inferior, el tabique nasal, la lengua y las membranas entre los dedos pulgar e índice. En este estudio se concluye que debido a la reducida concentración de grasa en la lengua, en esta parte del cuerpo se pueden realizar mediciones con un nivel alto en la relación señal a ruido, contrario a las mediciones que se pueden obtener en la membrana entre los dedos, donde la cantidad de grasa es mayor.

Igualmente [65] presenta los resultados de unas pruebas de medición de glucosa mediante la transmisión de un haz infrarrojo cercano a través de la lengua, donde 5 personas con DMT1 participaron de la investigación. Se obtuvo un error de predicción estándar de 3.4 mmol/L (~61.26 mg/dL), aunque tal valor de error no es clínicamente aceptable.

En [66] se expone una de las primeras pruebas realizadas usando un haz de luz a través del dedo. Estas lograron tener un error estándar de predicción tan pequeño como 1.1 mmol/L (~19.82 mg/dL), y sugieren que las mejoras en el método se deben enfocar en reducir las variaciones en la línea base de las medidas que se presenta para cada paciente, en los distintos momentos en que fueron tomadas las muestras.

En [35, 36, 37] se presenta el sistema Pulse Glucometry, que aprovecha los cambios en el volumen de la sangre

producidos por las pulsaciones cardiacas, para eliminar las interferencias producidas por otros factores que afectan la absorción de la radiación infrarroja cercana. En su investigación han modificado principalmente el método de calibración y de procesamiento de los datos registrados con el espectrofotómetro, logrando que en sus mejores resultados un 93.7% de sus predicciones quedaran en la región A, mientras que el restante 6.3% se registraron en la región B del EGA.

**Tabla 1.** Tabla resumen de mediciones de glucosa in vivo, en diferentes partes de cuerpo.

Investigadores	Año	Sitio de mediciones	Región espectral [nm]
Robinson et al	1992	Dedo	600 - 1300
Burmeister et al	2000	Lengua	1428 - 2000
Maruo et al	2003	Piel del antebrazo	1300 - 1900
Cho et al	2004	Dedo	470, 535, 660, 810, 880, 950
Schrader et al	2005	Ojo	800 - 2500
Kasemsumran et al	2006	Piel del antebrazo	1212 - 1889
Yamakoshi et al	2006/7	Dedo	900 - 1700
Ming et al	2009	Yema del dedo	1500 - 1800
Barman et al	2010	Piel del antebrazo	830
Li et al	2010	Yema del dedo	900 - 2500
Guevara et al	2010	Piel del antebrazo	700 - 1000

En [59], para validar el método de calibración propuesto, utilizaron la yema del dedo, donde obtuvieron un RMSEP de 9.4 mg/dL.

En [58] se realizaron mediciones sobre la yema del dedo índice, aplicando la reflectancia difusa con seis longitudes de onda que se hallaban dentro del rango de 1500 – 1800 nm, con el fin de comparar los métodos que usan PLS y ANN. Los resultados, de acuerdo con el arreglo Clarke, indican que con PLS, 83.45% de las predicciones se situaron en la región A y un 16.55% en la B, y su RMSEP fue de 0.9773 mmol/L (~17.6 mg/dL), mientras que con ANN el 96.55% de las predicciones se ubicaron en la región A y un 3.45% en la B, con un RMSEP de 0.7249 mmol/L (~ 13.1 mg/dL).



Mediante las pruebas espectrales realizadas sobre la yema del dedo, para validar el método MHC reportado en [53], se consiguió un coeficiente de correlación de 0.91, al evaluar los resultados de las predicciones respecto al arreglo Clarke.

En el ojo, además de los estudios presentados en [45, 67] donde los experimentos in vivo fueron realizados en conejos, en [68] se presenta el diseño de un modelo experimental para poder realizar las mediciones indirectas de glucosa, utilizando la espectroscopia de absorción en la cámara anterior del ojo humano. Se realizó una prueba in vivo que dejó un buen precedente para la mejora del método, aunque la desviación promedio de la concentración de glucosa medida fue equivalente a 21%.

De acuerdo con el diseño de medición de la intensidad de la onda reflejada, en [34] se expone la realización de pruebas sobre la mucosa oral, destacando el uso del infrarrojo entre 1111-1835 nm. En esta región del espectro se logró obtener información importante que permite el cálculo de la concentración de glucosa. Para la aplicación de esta propuesta hay que tener en cuenta que la saliva y los residuos de comida, son fuentes de interferencia y error, sin contar la dificultad para la reproducibilidad del método debido a variaciones en la zona de medida y la presión aplicada sobre esta. El error cuadrático medio de predicción se estimó en el rango de 45 – 55 mg/dL (~2.50 – 3.05 mmol/L).

En la piel del antebrazo, se realizaron pruebas usando una propuesta de espectroscopia con reflectancia difusa como lo indica [69]. Con este método lograron predecir los cambios en la concentración de glucosa, pero la medición de la cantidad de la misma no fue tan efectiva. En el EGA obtuvieron un 73.1% de sus predicciones en la zona A, 21.3% en la B y 7.4% en la D.

En [57] se exponen las pruebas realizadas utilizando tres regiones espectrales, logrando alto porcentaje de predicción. En la zona A, con la primer región espectral propuesta por MWPLSR se logró 80%, con la segunda región optimizada gracias al SCMWPLS se logró un 86%, y por último utilizando un rango espectral de 1212 a 1889 nm se obtuvo 80%. Adicionalmente, en promedio con las tres regiones un 8% de las predicciones quedaron en la zona B, mientras que un 9% en la zona D.

También en la piel del antebrazo se realizaron pruebas usando la espectroscopia Raman, según [70]. Su objetivo no se centró en el uso de la técnica o la característica de la onda empleada, sino en la aplicación

de una corrección dinámica de concentración (DCC) que se basa en la transferencia de glucosa entre la sangre y los fluidos intersticiales, ya que es en estos últimos se realiza la medición usando radiación infrarroja. El DCC logró que el error cuadrático medio de validación cruzada de las pruebas en humanos, disminuyera un 15% respecto a los resultados obtenidos con PLS.

Con el método híbrido propuesto en [52] se realizaron las mediciones de ambos tipos de espectroscopia en la parte interna del antebrazo, donde se obtuvo un RMSEP de 21.96 mg/dL (~1.22 mmol/L). Esto indica una mejora respecto al rango de 25 a 46 mg/dL (~1.39 – 2.55 mmol/L) de RMSEP, obtenido en trabajos que usan una sola técnica y que fueron base de comparación para los autores.

## 6. CONCLUSIONES

Con los trabajos revisados por los autores, se puede asegurar que la cantidad de glucosa (concentración) presente, ya sea en el fluido intersticial o en el humor acuoso, produce cambios en las propiedades ópticas de dichas sustancias y/o los tejidos que los contienen. Sin embargo, hacer uso de esta condición para la medición del nivel de glucosa en la sangre, requiere de una buena precisión de los instrumentos a utilizar, y un alto rechazo a interferencias y ruido producido por las condiciones ambientales de la medida (tales como temperatura, luz externa, ruido ambiental), y por componentes del organismo con propiedades ópticas similares a las de la glucosa.

Respecto a la zona corporal más adecuada para aplicar la espectroscopia, se hace evidente que la elección depende de la facilidad en la toma de muestras, la repetitividad del procedimiento, y la necesidad de evitar tejidos con interferencias provocadas por las concentraciones de grasa, los huesos, la saliva o restos de comida (para la región oral). No existe una parte del cuerpo que cumpla de forma ideal con estas características, pero de acuerdo con los reportes de la literatura, es posible adecuar protocolos, tal que se aumente la inmunidad de la medida a dichas interferencias.

Algunos de los reportes de investigación revisados, no presentan información del protocolo aplicado para la toma de muestras y/o especificaciones técnicas en la aplicación de la espectroscopia. Información que puede ser relevante para concluir sobre el efecto de condiciones ambientales en la medida y que no fue reportada en algunos artículos corresponde a: la temperatura ambiente, las condiciones lumínicas del

laboratorio, la potencia de la radiación emitida, las longitudes de onda utilizadas, el esquema de posición emisor-detector-muestra, especificaciones técnicas de los elementos ópticos utilizados, la longitud del camino óptico estimada según la zona corporal que se está utilizando.

Otro aspecto importante que no se reporta adecuadamente, es el método de evaluación utilizado para medir la efectividad de las propuestas realizadas. Esto hace que se dificulte la comparación de los métodos reportados. Resultará importante, establecer unos parámetros de medición de desempeño del método propuesto, que sean estándar con fines de comparación y evaluación.

Se espera que en los trabajos posteriores, se enfoquen en el mejoramiento del protocolo para la toma de muestras espectrales y del desarrollo tecnológico de los elementos utilizados para la medición no invasiva del nivel glucosa usando NIR, tal que permitan que la técnica sea clínicamente aceptada.

## 7. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Industrial de Santander y a Colciencias, por la oportunidad de desarrollar esta investigación por medio del Programa Jóvenes Investigadores e Innovadores – Virginia Gutiérrez de Pineda.

## 8. REFERENCIAS

- [1] International Diabetes Federation, IDF; “World Diabetes Day 2011: Act on diabetes. Now”. Disponible en: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/act-on-diabetes-now> [citado el 1 de Marzo de 2012].
- [2] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, “The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus”. *The New England Journal of Medicine*, vol. 329, No. 14, September, pp. 977-986.
- [3] A. Cloe, “How do glucometers work?”. Disponible en: <http://www.livestrong.com/article/24294-glucometers-work/> [citado el 1 de Marzo de 2012].
- [4] N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass, D. G. Johnston, “Glucose sensors: a review of current and emerging technology”. *Diabetic Medicine*, vol. 26, No. 3, 2009, pp. 197-210.
- [5] H. M. Heise, “Non-invasive monitoring of metabolites using near infrared spectroscopy: state of the art”. *Hormone and Metabolic Research*, vol. 28, No. 10, 1996, pp. 527-534.
- [6] M. A. Arnold, “Non-invasive glucose monitoring”. *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 7, No. 1, 1996, pp. 46-49.
- [7] D. C. Klonoff, “Noninvasive blood glucose monitoring”. *Diabetes Care*, vol. 20, No. 3, March 1997, pp. 433-437.
- [8] O. S. Khalil, “Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements”. *Clinical Chemistry*, vol. 45, No. 2, 1999, pp. 165-177.
- [9] M. A. Arnold, G. W. Small, “Noninvasive glucose sensing”. *Analytical Chemistry*, vol. 77, No. 17, 2005, pp.5429-5439.
- [10] N. A. Bazaev, S. V. Selishchev, “Noninvasive methods for blood glucose measurement”. *Meditsinskaya Tekhnika*, vol. 41, No. 1, 2007, pp. 40-48.
- [11] A. Tura, A. Maran, G. Pacini, “Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria”. *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 77, No. 1, 2007, pp. 16-40.
- [12] C. E. Ferrante do Amaral, B. Wolf, “Current development in non-invasive glucose monitoring”. *Medical Engineering & Physics*, vol. 30, No. 5, 2008, pp. 541-549.
- [13] P. A. Mayes, D. A. Bender; “Harper. Bioquímica Ilustrada”. XVI edición; Editorial el Manual Moderno, México, D.F. 2004; cap. 13, p. 115-124.
- [14] C. Kilo, J. R. Williamson, traducción: J. A. Merigo Jane; “Controle su diabetes”. Editorial Limusa, S.A. de C.V., México D.F. 1995; cap. 2, p. 21-32.
- [15] M. S. Boyne, D. M. Silver, J. Kaplan, C. D. Saudek, “Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor”. *Diabetes*, vol. 52, No. 11, 2003, pp. 2790-2794.
- [16] B. D. Cameron, J. S. Baba, G. L. Coté, “Measurement of the glucose transport time delay between the blood and aqueous humor of the eye for the eventual development of a noninvasive glucose sensor”. *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 3, No 2, June 2001, pp. 201-207.
- [17] C. Chou, C.-Y. Han, W.-C. Kuo, Y.-C. Huang, C.-M. Feng, J.-C. Shyu, “Noninvasive glucose monitoring in vivo with an optical heterodyne polarimeter”. *Applied Optics*, vol. 37, No. 16, June 1998, pp. 3553-3557.
- [18] A. S. Fauci, E. Braunwald, D. L. Kasper, S.

- L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jamenson, J. Loscalzo, "Harrison Principios de Medicina Interna". McGraw-Hill Companies; caps. 57, 338. Disponible en <http://harrisonmedicina.com/> [citado el 1 de Marzo de 2012].
- [19] International Diabetes Federation, IDF, "What is diabetes?". Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes> [citado el 1 de Marzo de 2012].
- [20] A. E. G. Cass, G. Davis, G. D. Francis, H. A. O. Hill, W. J. Aston, I. J. Higgins, E. V. Plotkin, L. D. L. Scott, A. P. F. Turner, "Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose". *Analytical Chemistry*, vol. 56, No. 4, April 1984, pp. 667-671.
- [21] N. Sachedina, J. C. Pickup, "Performance assessment of the Medtronic-MiniMed continuous glucose monitoring system and its use for measurement of glycaemic control in type 1 diabetes subjects". *Diabetic Medicine*, vol. 20, No. 12, December 2003, pp. 1012-1215.
- [22] W. L. Clarke, S. Anderson, L. Farhy, M. Breton, L. Gonder-Frederick, D. Cox, B. Kovatchev, "Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis". *Diabetes Care*, vol. 28, No. 10, October 2005, pp. 2412-2417.
- [23] K. Kanukurthy, U. Viswanathan, D. R. Andersen, J. Olesberg, M. A. Arnold, C. Coretsopoulos, "Controller for a continuous near infrared glucose sensor". *Sensors for Industry Conference SICon/05*, February 2005, pp. 59-65.
- [24] K. E. Shafer-Peltier, C. L. Haynes, M. R. Glucksberg, R. P. Van Duyne, "Toward a glucose biosensor based on surface-enhanced Raman scattering". *Journal of American Chemical Society*, vol. 125, 2003, pp. 588-593.
- [25] K. Ma, J. M. Yuen, N. C. Shah, J. T. Walsh Jr., M. R. Glucksberg, R. P. Van Duyne, "In vivo, transcutaneous glucose sensing using surface-enhanced spatially offset Raman spectroscopy: Multiple rats, improved hypoglycemic accuracy, low incident power, and continuous monitoring for greater than 17 days". *Analytical Chemistry*, vol. 83, 2011, pp. 9146-9152.
- [26] S. Gebhart, M. Faupel, R. Fowler, C. Kapsner, D. Lincoln, V. McGee, J. Pasqua, L. Steed, M. Wangsness, F. Xu, M. Vanstory, "Glucose sensing in transdermal body fluid collected under continuous vacuum pressure via micropores in the stratum corneum". *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 5, No. 2, 2003, pp. 159-166.
- [27] S. Zimmermann, D. Fienbork, B. Stoeber, A. W. Flounders, D. Liepmann, "A microneedle-based glucose monitor: Fabricated on a wafer-level using in-device enzyme immobilization". *The 12th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems*, 2003, pp. 99-102.
- [28] M. Kohl, M. Essenpreis, M. Cope, "The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms". *Physics in Medicine and Biology*, vol. 40, No 7, 1995, pp. 1267-1287.
- [29] R. R. Anderson, J. A. Parrish, "The optics of the human skin". *The journal of investigative dermatology*, vol. 77, No 1, 1981, pp. 13-19.
- [30] D. M. Haaland, M. Ries Robinson, G. W. Koepp, E. V. Thomas, R. P. Eaton, "Reagentless near-infrared determination of glucose in whole blood using multivariate calibration". *Applied Spectroscopy*, vol. 46, No. 10, 1992, pp. 1575-1578.
- [31] R. Marbach, T. Koschinsky, F. A. Gries, H. M. Heise, "Non-invasive blood glucose assay by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy of the human inner lip". *Applied Spectroscopy*, vol. 47, No. 7, 1993, pp. 875-881.
- [32] J. Morcillo Rubio, "Espectroscopia Infrarroja". *Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos; Programa regional de desarrollo científico y tecnológico*, Washington, D.C. 1981; cap. 1-2, p. 1-7.
- [33] A. Requena Rodríguez, J. Zúñiga Román, "Espectroscopia". I edición; Pearson Education, S.A., Madrid 2004; cap. 2, 3, 20.
- [34] J. R. Bertomeu Sánchez, "Historia de la Química". *Universitat de València*. Disponible en: <http://www.uv.es/~bertomeu/material/museo/pola2.htm> [citado el 2 de Marzo de 2012].
- [35] K. Yamakoshi, Y. Yamakoshi, "Pulse Glucometry: A new approach for non-invasive blood glucose measurement using instantaneous differential near infrared spectrophotometry". *Journal of Biomedical Optics*, vol. 11, No. 5, 2006, pp. 1-11.
- [36] Y. Yamakoshi, M. Ogawa, T. Yamakoshi, M. Satoh, M. Nogawa, S. Tanaka, T. Tamura, P. Rolfe, K. Yamakoshi, "A new non-invasive method for measuring blood glucose using instantaneous differential near infrared spectrophotometry". *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, August 2007, pp. 2964-2967.
- [37] Y. Yamakoshi, M. Ogawa, T. Yamakoshi, T. Tamura, K. Yamakoshi, "Multivariate regression and discriminant calibration models for a novel

- optical non-invasive blood glucose measurement method named Pulse Glucometry". Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, September 2009, pp. 126–129.
- [38] K. Maruo, M. Tsurugi, J. Chin, T. Ota, H. Arimoto, Y. Yamada, M. Tamura, M. Ishii, Y. Ozaki, "Noninvasive blood glucose assay using a newly developed near-infrared system". *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics*, vol. 9, No. 2, March/April 2003, pp. 322-330.
- [39] C. Fischbacher, K. U. Jagemann, K. Danzer, U.A. Müller, L. Papenkordt, J. Schüler, "Enhancing calibration models for non-invasive near-infrared spectroscopical blood glucose determination". *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, vol. 359, 1997, pp. 78-82.
- [40] Y. Miyauchi, T. Horiguchi, H. Ishizawa, S. Tezuka, H. Hara, "Basis examination for development of noninvasive blood glucose measuring instrument by near-infrared confocal optical system". *SICE Annual Conference 2010*, August 2010, pp. 3427-3429.
- [41] Y. Miyauchi, T. Horiguchi, H. Ishizawa, S. Tezuka, H. Hara, "Blood glucose level measurement by confocal reflection photodetection system". *SICE Annual Conference 2011*, September 2011, pp. 2686-2689.
- [42] A. J. Berger, I. Itzkan, M. S. Feld, "Feasibility of measuring blood glucose concentration by near-infrared Raman spectroscopy". *Spectrochimica Acta A*, vol. 53A, No. 2, February 1997, pp. 287-292.
- [43] A. Ergin, G. A. Thomas, "Non-invasive detection of glucose in porcine eyes". *31st IEEE Annual Northeast Bioengineering Conference*, Hoboken, 2005, pp. 246-247.
- [44] J. L. Lambert, J. M. Morookian, S. J. Sirk, M. S. Borchert, "Measurements of aqueous glucose in a model anterior chamber using Raman spectroscopy". *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 33, No. 7, July 2002, pp. 524-529.
- [45] J. S. Baba, B. D. Cameron, S. Theru, G. L. Coté, "Effect of temperature, pH, and corneal birefringence on polarimetric glucose monitoring in the eye". *Journal of Biomedical Optics*, vol. 7, No. 3, 2002, pp. 321-328.
- [46] B. Rabinovitch, W. F. March, R. L. Adams, "Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: Part I. Measurement of very small optical rotations". *Diabetes Care*, vol. 5, No. 3, May/June 1982, pp. 254-258.
- [47] W. F. March, B. Rabinovitch, R. L. Adams, "Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: Part II. Animal studies and the scleral lens". *Diabetes Care*, vol. 5, No. 3, May/June 1982, pp. 259-265.
- [48] S. Jang, M. D. Fox, "Optical glucose sensor using a single Faraday rotator". *Bioengineering Conference, 1997*, Proceedings of the IEEE, May 1997, pp. 11-12.
- [49] M. Yokota, Y. Sato, I. Yamaguchi, T. Kenmochi, T. Yoshino, "A compact polarimetric glucose sensor using a high-performance fibre-optic Faraday rotator". *Measurement Science and Technology*, vol. 15, No. 1, 2004, pp. 143-147.
- [50] R. Rawer, W. Stork, C. F. Kreiner, "Non-invasive polarimetric measurement of glucose concentration in the anterior chamber of the eye". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 242, No. 12, December 2004, pp. 1017-1023.
- [51] Y. L. Lo, T. C. Yu, "A polarimetric glucose sensor using a liquid crystal polarization modulator driven by a sinusoidal signal". *Optics Communications*, vol. 259, No. 1, 2006, pp. 40-48.
- [52] E. Guevara, F. J. González, "Joint optical-electrical technique for noninvasive glucose monitoring". *Revista Mexicana de Física*, vol. 56, No. 5, Octubre 2010, pp. 430-434.
- [53] O. K. Cho, Y. O. Kim, H. Mitsumaki, K. Kuwa, "Noninvasive measurement of glucose by metabolic heat conformation method". *Clinical Chemistry*, vol. 50, No. 10, October 2004, pp. 1894-1898.
- [54] S. Kasemsumran, Y. P. Du, K. Murayama, M. Huehne, Y. Ozaki, "Simultaneous determination of human serum albumin,  $\gamma$ -globulin, and glucose in a phosphate buffer solution by near-infrared spectroscopy with moving window partial least-squares regression". *Analyst*, vol. 128, No. 12, November 2003, pp. 1471-1477.
- [55] D. Kalamatianos, P. Liatsis, P. E. Wellstead, "Near-infrared spectroscopic measurements of blood analytes using multi-layer perceptron neural networks". *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, August/September 2006, pp. 3541-3544.
- [56] A. Al-Mbaideen, M. Benaissa, "Determination of glucose concentration from NIR spectra using independent component regression". *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 105, No. 1, January 2011, pp. 131–135.
- [57] S. Kasemsumran, Y. P. Du, K. Maruo, Y. Ozaki, "Improvement of partial least squares models for in vitro and in vivo glucose quantifications by

- using near-infrared spectroscopy and searching combination moving window partial least square”. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 82, No. 1-2, May 2006, pp. 97-103.
- [58] C. Z. Ming, P. Raveendran, P. S. Chew, “A comparison analysis between partial least squares and neural network in non-invasive blood glucose concentration monitoring system”. *Biomedical and Pharmaceutical Engineering, 2009 ICBPE '09. International Conference on*, December 2009, pp. 1-4.
- [59] Q-B. Li, L-N. Li, G-J Zhang, “A nonlinear model for calibration of blood glucose noninvasive measurement using near infrared spectroscopy”. *Infrared Physics & Technology*, vol. 53, No. 5, September 2010, pp. 410-417.
- [60] D. Chen, X. Shao, B. Hu, Q. Su, “A background and noise elimination method for quantitative calibration of near infrared spectra”. *Analytica Chimica Acta*, vol. 511, No 1, May 2004, pp. 37-45.
- [61] W. L. Clarke, D. Cox, L. A. Gonder-Frederick, W. Carter, S. L. Pohl, “Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose”. *Diabetes Care*, vol. 10, No. 5, September/October 1987, pp. 622-628.
- [62] J. L. Parkes, S. Pardo, S. L. Slatin, B. H. Ginsberg, “A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose”. *Diabetes Care*, vol. 23, No. 8, August 2000, pp. 1143-1148.
- [63] B. P. Kovatchev, L. A. Gonder-Frederick, D. J. Cox, W. L. Clarke, “Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensor”. *Diabetes Care*, vol. 27, No. 8, August 2004, pp. 1922-1928.
- [64] J. J. Burmeister, M. A. Arnold, “Evaluation of measurement sites for noninvasive blood glucose sensing with near-infrared transmission spectroscopy”. *Clinical Chemistry*, vol. 45, No. 9, September 1999, pp. 1621–1627.
- [65] J. J. Burmeister, M. A. Arnold, G. W. Small, “Noninvasive blood glucose measurements by near-infrared transmission spectroscopy across human tongues”. *Diabetes Technology Therapeutics*, vol. 2, No. 1, 2000, pp. 5-16.
- [66] M. Ries Robinson, R. P. Eaton, D. M. Haaland, G. W. Koepp, E. V. Thomas, B. R. Stallard, P. L. Robinson, “Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation”. *Clinical Chemistry*, vol. 38, No. 9, September 1992, pp. 1618-1622.
- [67] B. D. Cameron, J. S. Baba, G. L. Coté, “Optical polarimetry applied to the development of a noninvasive in-vivo glucose monitor”. *Proceedings SPIE 2000*, vol. 3923: 66.
- [68] W. Schrader, P. Meuer, J. Popp, W. Kiefer, J. U. Menzebach, B. Schrader, “Non-invasive glucose determination in the human eye”. *Journal of Molecular Structure*, vol. 735-736, February 2005, pp. 299-306.
- [69] K. Maruo, M. Tsurugi, M. Tamura, Y. Ozaki, “In vivo noninvasive measurement of blood glucose by near-infrared diffuse-reflectance spectroscopy”. *Applied Spectroscopy*, vol. 57, No. 10, October 2003, pp. 1236–1244.
- [70] I. Barman, C.-R. Kong, G. P. Singh, R. R. Dasari, M. S. Feld, “Accurate spectroscopic calibration for noninvasive glucose monitoring by modeling the physiological glucose dynamics”. *Analytical Chemistry*, vol. 82, No. 14, July 2010, pp. 6104–6114.