



## **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

Facultad de Ciencias de la Computación.

“Una Aproximación de un Dispositivo No Invasivo de Monitoreo de Diabetes en Tiempo Real”

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIADO EN INGENIERÍA EN  
CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN.

PRESENTA:

Aldo Enrique Aguila Jurado.

ASESOR:

Dr. Luis Enrique Colmenares Guillén.

CO-ASESOR:

Dr. Samuel Treviño Mora

Puebla, Pue. 2014-00-00

# Agradecimientos y Dedicatoria.

Quiero dar gracias a Dios por permitirme llegar hasta este punto de mi vida, durante la cual he tenido a personas increíbles a mi lado, mis padres sin quienes no hubiera sido posible que alcanzara este momento, ellos me han apoyado y confiado en mí, para poder llevar a buen término esta etapa la cual estoy concluyendo, ellos han trabajado y se han esforzado para que pudiera seguir adelante con mi formación y es por ello que les doy las gracias y les dedico este trabajo el cual sin duda alguna no es solo mío, sino en parte también de ellos, ya que me brindan la oportunidad de dedicarme a mis estudios para poder tener una vida mejor.

También quiero dar las gracias a mi hermana quien me ha apoyado y al igual que mis padres confía en mí, y sin duda alguna es la mejor hermana que podría haber tenido, que me brinda su comprensión y está a mi lado cuando la necesito; a mi novia, ese ángel que la vida me ha dado y que día a día me impulsa a ser mejor, quien me ha motivado a llevar este trabajo a buen término, gracias amor por confiar y creer en mí y por mostrarme que soy capaz de cumplir metas y que no existe nada imposible, gracias por ser mi compañera, mi confidente, mi motor y motivo de cada día, gracias por ser mucho más de lo que creí alguna vez podría llegar a vivir.

Mis maestros, que han sido más que simples educadores, han sido profesores, amigos, y guías en el camino de mi educación y la vida, Profesora Consuelo, quien realmente me apoyó como tutora y no solo en mi formación universitaria, sino que me apoyó y me motivó para ir más allá de lo que un alumno puede hacer, me impulsó para dar más de mi persona y siempre buscar ser mejor, me enseñó a ser dedicado y organizado, y ver que la educación está más allá de las aulas; Profesor Gustavo, quien confió en mí, me tendió la mano y me hizo descubrir capacidades que no sabía que tenía, sin duda un gran maestro, que admiro y respeto por que igualmente me mostró que el trabajo en equipo no sólo es estar en reuniones y dividir actividades, sino dar cada uno lo mejor de uno mismo en pro del equipo y de esta manera todos juntos crecer y mejorar como personas y profesionales; Profesor Enrique sin duda un gran mentor, quien me enseñó que aun cuando parezca que un objetivo no es alcanzable, hay que dar lo mejor de sí mismo, no sólo para medio cumplir, sino que siempre es importante ir más allá, buscar hacer más de lo que pudieran esperar de ti para que los objetivos sean alcanzables, me enseñó a ser dedicado y minucioso, a no ser solo uno más, sino a de verdad ser más que lo que uno es, porque en la vida, la primera competencia es con uno mismo, es superarme a lo que ya haya hecho para siempre buscar ser mejor; Doctor Samuel, por su apoyo, por esa guía y motivación para sacar adelante este proyecto, muchas gracias por la orientación y el entusiasmo, gracias por la oportunidad de conocerlo y ver su trabajo que me sirve como una meta a alcanzar; Doctora Concepción, por su apoyo, por compartir esta experiencia, por el aporte y la motivación para lograr ser mejor y llevar a buen término esta etapa de mi vida; Profesora Alma Delia usted que me dio la una oportunidad de crecimiento, de enfrentarme a un mundo más real, más profesional, Profesora gracias por la confianza, y la oportunidad, sin duda todo un honor, usted y ese gran equipo de trabajo, gracias por sus enseñanzas y por la oportunidad de haber compartido un reto que si bien no se llevó a término es cierto que fue una gran experiencia

de la cual aprendí mucho y que jamás olvidaré pues sin duda es posible alcanzar todo lo que se desea cuando se esfuerza uno y da lo mejor que se tiene para ser diferente de lo que el mundo considera lo justo.

Mis amigos, que sin duda me han regalado momentos increíbles, alegrías, retos, compañerismo, amigos que no sólo han sido compañeros de aulas, sino que algunos y lo saben han sido hermanos, y compañeros más allá de las aulas porque sin duda la vida nos permitió conocernos por una razón y estoy seguro que aunque nuestros caminos aparentemente sean diferentes, siempre tendremos los lazos de amistad y con los cuales en cualquier momento podremos contar uno con otros.

Y bueno son tantas personas quienes me han apoyado, que confían en este joven que luego de haber vivido grandes momentos, y enfrentado interesantes retos está aquí y hoy tengo claro que el camino es largo, y puede que en ocasiones no sea sencillo, pero sin duda las cosas que más trabajo cuesten de conseguir son las que se valoran mucho más, puesto que se todo lo que implican, y hoy gracias al ejemplo y apoyo de las personas que he mencionado y de otras más que sin duda han marcado pautas en mi vida, como lo son mis amigos y profesores que me han dado siempre ese extra y que ahora estoy seguro que lo que venga en la vida, será para bien, serán aprendizajes, experiencias y oportunidades de crecimiento, y que tanto en el ámbito profesional como en lo personal siempre daré lo mejor que tengo porque no soy uno más, soy ese plus, ese más que podrá lograr cualquier meta.

A mi familia, mis amigos, mis maestros, a todas y cada una de las personas que han formado y forman parte de mi vida, muchas gracias, gracias y aquí está un reto cumplido de muchos más que aún faltan, gracias por su apoyo, por su cariño, por la compañía por las alegrías, por las enseñanzas, gracias que Dios los bendiga y de aquí para adelante, y para atrás ni siquiera para tomar impulso, porque el impulso viene de dentro y es el que junto a todos ustedes y su cariño me harán seguir cumpliendo con más sueños.

## **Divulgación Científica**

En los siguientes artículos en los cuales colaboré, se implementó la metodología utilizada en el presente trabajo de tesis, motivo por el cual me permito citarlos a continuación:

Revista Computer and Information Science Vol. 6, No. 4; October 2013; con el título: “An Approach of Failure-Analysis for the Real-Time Fire Reconnaissance Satellite-Monitoring System”

Referencia electrónica:

<http://dx.doi.org/10.5539/cis.v6n4p139>

ISSN 1913-8989 E-ISSN 1913-8997

Published by Canadian Center of Science and Education

Revista World Applied Programming; Vol (3); Issue (8); August 2013. 328-340; con el título: “An Approach of Real-Time System for River Monitoring and Flood-Warning System in Puebla, Mexico”

ISSN: 2222-2510

©2013 WAP journal. [www.tijournals.com](http://www.tijournals.com)

# Índice

Índice de Figuras.....	6
Índice de Tablas.....	7
Resumen .....	8
Introducción.....	9
Capítulo 1. Trabajo Relacionado al Monitoreo de Glucosa de Manera no Invasiva. ....	14
1.1 Pruebas por orina.....	14
1.2 Pruebas por sudor.....	15
1.3 Pruebas por saliva .....	16
1.4 Pruebas por nanotecnología .....	17
1.5 Sensores Implantables.....	20
1.5.1 CGMS ( <i>Continuous Glucose Monitoring System</i> ) .....	20
1.5.2 <i>Guardián RT</i> .....	21
1.5.3 <i>GlucoDay</i> .....	22
1.6 Sensores Transdérmicos .....	23
1.6.1 <i>GlucoWatch Biographer</i> .....	23
1.7 Sensores espectroscópicos.....	24
Capítulo 2. Monitoreo de Niveles de Glucosa de Manera Invasiva.....	27
2.1 Examen de Glucemia .....	27
2.2 Glucómetros Comerciales.....	30
Capítulo 3. Metodología de Tiempo Real Para la Aproximación a un Dispositivo de Monitoreo de Glucosa de Manera No Invasiva .....	31
Capítulo 4. Monitoreo de Niveles de Glucosa de Manera No-Invasiva, Mediante el Uso de Sensores .....	42
e-Health con Conectividad a una Tarjeta Arduino. ....	42
4.1 Introducción a arduino.....	42
4.2 Plataforma Sensor e-health para Arduino y Raspberry Pi [Aplicaciones biométricas / Medicas].....	44
4.3 Sensor GSR (Galvanic Skin Response/Respuesta Galvánica de la Piel).....	46
Capítulo 5. Propuesta de Modelo y Mediciones Realizadas. ....	50
Conclusiones y Trabajo a Futuro.....	61
Glosario .....	63
Bibliografía. ....	64

## Índice de Figuras

Fig. 1 Esquema del sensor continuo de glucosa por electrodo intersticial subcutáneo (CGMS, Medtronic).....	21
Fig. 2 Esquema del sensor continuo de glucosa por microdiálisis de líquido intersticial subcutáneo (GlucoDay, Menarini).....	22
Fig. 3 Esquema del sensor continuo de glucosa por iontoforesis reversa transdérmica (GlucoWacht Biographer, Cygnus-Animas).....	24
Fig. 4 Proceso para la elaboración de un sistema de tiempo real.....	32
Fig. 5 Diagrama de Contexto de la Propuesta del Prototipo .....	33
Fig. 6 DFD Nivel 1 de la Propuesta del Prototipo .....	34
Fig. 7 DFD Nivel 2 de la Propuesta del Prototipo .....	34
Fig. 8 DER de la Propuesta del Prototipo.....	35
Fig. 9 Diagrama Principal de Spearl de la Propuesta del Prototipo.....	36
Fig. 10 Diagramas Internos de Spearl de la Propuesta del Prototipo.....	37
Fig. 11 Diagrama LACATRE de la Propuesta del Prototipo .....	38
Fig. 12 Red de Petri de la Propuesta del Prototipo.....	39
Fig. 13 Árbol de Fallas de la Propuesta del Prototipo.....	40
Fig. 14 Diagrama de Cadenas de Markov de la Propuesta del Prototipo .....	41
Fig. 15. E-health sensor shield y sensores para monitoreo médico.....	45
Fig. 16. Colocación de sensores en el usuario.....	45
Fig. 17 Diagrama de Bloques de la propuesta del prototipo.....	51
Fig. 18 Gráfica de aproximación entre valores de glucosa en mmol/l y la resistencia en ohms	
Fig. 19 Circuito del módulo del GSR en e-health shield.....	56
Fig. 20 Datos obtenidos de personas con condiciones de reposo.....	58
Fig. 21 Datos obtenidos en personas que realizaron actividad física elevada y/o con posible padecimiento de DB.....	58
Fig. 22 Datos obtenidos de personas con actividad física mayor, emociones altas y muy posiblemente enfermos de DB .....	59
Fig. 23 E-health sensor shield.....	59
Fig. 24 E-health sensor shield y sensores GRS.....	60
Fig. 25 Propuesta de prototipo conectado.....	60

## Índice de Tablas

Tabla 1 Principales sensores continuo de glucosa externos disponibles en 2006 .....	20
Tabla 2 Tabla de la Cadena de Markov de la Propuesta del Prototipo.....	41
Tabla 3 Efectos polares de la corriente galvánica.....	47
Tabla 4 Relación de equivalencias entre los valores de mg/ml y mmol/l.....	54
Tabla 5 Valores de glucosa y resistencia en base a la función.....	55

## Resumen

Hoy día una de las enfermedades más graves en el mundo es la diabetes mellitus, y es de suma importancia el poder detectarla a tiempo, y para esto es que se buscan métodos de medición de los niveles de glucosa en las personas, para lo cual en el presente trabajo, además de estudiar y analizar los métodos ya existentes de medición, se busca desarrollar un nuevo método que permita medir los niveles aproximados de glucosa, mediante tecnología de tipo no invasiva, y que además sea capaz de trabajar en tiempo real, lo cual permita por medio de estas mediciones brindar fiabilidad en relación con las variables presentes en el proceso, para lo cual se propone un prototipo mediante el uso de un sensor que se conoce como sensor galvánico de respuesta de la piel, que permite medir los valores de conductancia y resistencia y con estos datos, hacer una correlación directa, aproximando la concentración plasmática de glucosa en las personas con la finalidad de proveer alternativas tecnológicas de condiciones no invasivas a la existentes (invasivas). Además se trabajó con una plataforma que cuenta con un microcontrolador para el manejo de los datos obtenidos, así como el procesamiento de dicha información, para que de esta manera, este prototipo sirva como complemento o alternativa para la prevención, diagnóstico, seguimiento y control de pacientes con disglucemias o diabetes mellitus.

# Introducción.

Actualmente una de las enfermedades más frecuentes y más graves en el mundo es la Diabetes Mellitus, de la cual en México las estadísticas arrojan cifras inquietantes, considerando la falta de información acerca de la enfermedad, el sedentarismo y una mala alimentación son los principales factores a considerar que influyen en el desarrollo de la patología. Existen diversos métodos para la medición de glucosa principalmente de tipo invasivo, además están desarrollándose nuevos métodos de medición los cuales se busca sean mínimamente invasivos, e incluso se han desarrollado algunos que ya no necesitan invadir tejidos de los usuarios, el presente trabajo se enfoca a lograr una aproximación de un dispositivo para la medición de glucosa de manera no invasiva, pero no solo se trata de un dispositivo de medición como los que actualmente existen, sino que se busca que sea un dispositivo de tiempo real, esto ya que estos sistemas, además de interactuar con el ambiente y diversos elementos del entorno, trabajan en función del tiempo, es decir, todas sus actividades se realizan en un intervalo de tiempo determinado.

El número estimado de personas en México con diabetes fluctúa entre los 6,5 y los 10 millones es decir el 10,7% de mexicanos entre 20 y 69 años padecen esta enfermedad. De todos ellos, 2 millones de personas no han sido diagnosticadas. La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, es progresiva y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglucemia, se ha considerado una patología de evolución multifactorial y metabólicamente dinámica, ya que involucra tanto a carbohidratos como a lípidos, una de las principales causas es la baja producción de la hormona insulina, secretada por las células  $\beta$  de los Islotes de Langerhans del páncreas endocrino, o por su inadecuado uso por parte de tejidos dependientes de esta, que repercutirá en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

## **Indicadores inquietantes sobre la Diabetes**

En México existe la Federación Mexicana de Diabetes (FMD), la cual es una Asociación Civil que vela por los intereses de las personas con este padecimiento; la FMD cuenta con asociaciones en diferentes ubicaciones de la República Mexicana , en las que

se ofrece atención a pacientes, para ello, está integrada por quienes la padecen y quienes se encuentran ligados a ella de manera directa o indirecta, como los médicos, profesionales de la salud, familiares y todo aquel que esté interesado en el tema.

La FMD presenta estadísticas alarmantes, como por ejemplo que en México casi el 11% de la población tiene esta enfermedad y algunos no tienen el conocimiento de su padecimiento debido a que es una afección asintomática. La diabetes ocupa el primer lugar como patología primaria en número de defunciones por año en nuestro país. Además, México ocupa el quinto según el último reporte de la FAO y OMS lugar de diabetes en el mundo y se estima que para el 2030 tenga el séptimo puesto.

La diabetes afecta actualmente a más de 385 millones según el último reporte de la FAO y OMS de personas en el mundo y se espera que alcance los 438 millones en 2030. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo, así lo da a conocer la encuesta nacional de salud 2006.

### **Factores que influyen en la diabetes**

Se ha considerado a las afecciones diabéticas como una patología multifactorial dentro de la cual se han estimado algunas de tipo genético, es decir, existen antecedentes heredofamiliares. Estudios en gemelos monocigotos, han demostrado que la tasa de concordancia puede alcanzar hasta el 90% o más (So *et al.*, 2000) valor bastante más alto que el 37% de concordancia observado en gemelos dicigotos (Permutt *et al.*, 2005). Si bien se han descubierto numerosos genes con una expresión alterada en diabetes, no puede asegurarse, salvo en casos particulares, que alguno de ellos sea el único causante de esta enfermedad (So *et al.*, 2000; Sreekumar, 2002; Carulli *et al.*, 2005). El mayor porcentaje de los casos de DM2 no sigue ningún patrón de herencia mendeliana y sólo un porcentaje reducido de diabetes (<5%) conocidas como MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se hereda de manera autosómica dominante (Malecki, 2005).

Otros que aunque no son heredados también influyen como la edad, el estilo de vida y la alimentación. Dichos factores incrementan el riesgo de padecer la patología, aun cuando

no se presenten síntomas claros, es posible que exista una falla o descompensación en el organismo.

Por otra parte, estudios que han utilizado intervención en el estilo de vida de sujetos con intolerancia a la glucosa han mostrado que la DM2 es prevenible, o al menos retardable en su aparición (Erickson & Lindgärde, 1991; Pan *et al.*, 1997; Tuomilehto *et al.*, 2001; Knowler *et al.*, 2002; Kosaka *et al.*, 2005; Ramachandran *et al.*, 2006). La duración en las intervenciones de estos estudios ha sido de tres a seis años y han enfatizado el control del peso corporal, la actividad física y la modificación de la dieta. La reducción en el riesgo relativo alcanzado en el grupo intervenido (versus el control) varió entre el 30 y el 67%, como se demuestra en un metaanálisis reciente (Yamaoka & Tango, 2005).

El *Finnish Diabetes Prevention Study* (Tuomilehto *et al.*, 2001) y el *US Diabetes Prevention Program* (Knowler *et al.*, 2002) mostraron una reducción de 58% en el riesgo relativo de progresar de intolerancia a la glucosa a DM2, durante un período de intervención promedio de tres años (Lindström *et al.*, 2006). Tomando estos datos en conjunto, podemos afirmar con meridiana certeza que las intervenciones en los estilos de vida están íntimamente relacionados con la aparición y el curso temporal de la DM2. Con toda seguridad la asociación de esos factores con otros factores genéticos predisponentes interactúan para determinar un fenotipo caracterizado por la insulino-resistencia y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La evidencia actual sólo permite observar una asociación entre los factores genéticos, ambientales y la DM2 y no existe una aproximación única para explicar el verdadero origen de esta enfermedad.

Así mismo, la inactividad física ha sido asociada a las principales enfermedades crónicas no transmisibles de la vida moderna (Booth *et al.*, 2002; Eaton & Eaton, 2003). Aunque existe vasta evidencia del impacto de una vida activa sobre el origen y control de enfermedades crónicas como hipertensión, obesidad, dislipidemia y DM2 (Booth *et al.*, 2000), hasta ahora no existe un conocimiento cabal de los mecanismos por los cuales el ejercicio mantiene la salud y la inactividad física precipita la aparición de enfermedades en sujetos con o sin una predisposición genética.

Como punto de partida es necesario manifestar que la inactividad física es fisiológicamente anormal y por tanto su contraparte, la actividad, es una condición *sine qua non* para mantener un estado de vida saludable. Según Booth (2000), el estilo de vida sedentario prevalente hoy en día, contradice directamente una de las fuerzas naturales que condicionan la evolución de nuestros genes. En definitiva, una presión ambiental (actividad/inactividad física) que selecciona determinados genes durante la evolución (genotipo ahorrador) unida a los cambios epigenéticos que ocurren durante la vida temprana (fenotipo ahorrador) o tardía del individuo, condicionarán el estado de salud de éste en su vida adulta.

El ejercicio físico ha demostrado impactar positivamente en el tratamiento de la DM2 (Kriska, 2003). Sin embargo, a pesar de los efectos beneficiosos en la mayor parte de la población, existe una gran variación en las respuestas fisiológicas entre las personas frente a un mismo plan de ejercicio. Esto lleva a pensar que tales diferencias interindividuales pueden ser atribuidas, al menos en parte, a factores genéticos. En este sentido, es importante mostrar cómo diversas variantes de secuencia en genes relacionados con DM2 pueden influenciar la respuesta al ejercicio.

Definitivamente, el estudio de la influencia del genotipo en la respuesta al ejercicio de pacientes diabéticos es un área pobremente estudiada y constituye un desafío en la búsqueda de intervenciones eficaces en la prevención y tratamiento de esta epidemia. De todas maneras, más allá de la configuración genética, una nueva posibilidad se abre para explicar la relación DM2 y actividad física, la cual podría explicar el aumento en la prevalencia de la enfermedad, las diferencias interindividuales en la respuesta al ejercicio, así como el origen fetal de la DM2 inducido por inactividad física. Tal posibilidad está fundamentada por un origen epigenético.

Además, existen otros factores sumamente importantes a considerar, las posibilidades de padecer DM2 aumentan a medida que una persona se hace mayor, de modo que por encima de los setenta años las personas desarrollan la patología. Por todo esto es esencial educar a los pacientes para que controlen sus niveles de glucosa de forma adecuada, ya que puede acarrear otras enfermedades tanto o más importantes que la propia

diabetes: enfermedades cardiovasculares, neurológicas, retinopatía (afección ocular que puede conducir a la ceguera) o nefropatía (enfermedad del riñón) [King H. et al, 1995].

### **Prevención de la Diabetes Mellitus**

La diabetes tipo 1 actualmente se trata a partir de la aplicación de insulina y de la determinación de cuál es la problemática inmunológica causante de dicha patología y por ende un tratamiento dirigido para minimizar el impacto, aunado a la aplicación de insulina. En cambio, está comprobado que la DM2, que es la que aparece con más frecuencia, al estar relacionada con el sobrepeso y la obesidad se puede tratar de evitar en gran medida adoptando hábitos de vida saludables:

- ✓ Realizando ejercicio físico de forma regular.
- ✓ Disminuyendo el consumo de tabaco y las bebidas alcohólicas.
- ✓ Siguiendo una dieta alimentaria sana.

# Capítulo 1. Trabajo Relacionado al Monitoreo de Glucosa de Manera no Invasiva.

Existen algunos métodos de medición de glucosa de manera no invasiva, y también hay otros que se pueden considerar como mínimamente invasivos, cada uno de ellos varían en sus características y la mayoría se encuentran en etapa de desarrollo, sin embargo, es importante revisar y analizar cada uno de ellos para verificar sus métodos y el trabajo que se ha realizado, análisis que se presentará a continuación.

## 1.1 Pruebas por orina.

Se practica empleando técnicas de química seca (tiras reactivas), la técnica se acopla en una almohadilla adsorbente en la que se encuentran pre-impregnados químicos y enzimas específicos (glucosa oxidasa – peroxidasa), que al reaccionar con la glucosa presente en orina producen un vire en el color de la almohadilla, el cual por medio de reflectometría es transformado a un valor numérico que corresponde a la concentración del metabolito en el espécimen primario (Abdul-Ghani and DeFronzo, 2008).

La glucosa plasmática tiene libre paso en el riñón, a nivel glomerular, sin embargo, el 99.5 de la misma se reabsorbe en el túbulo proximal, es decir, sólo un 0.5 de esta se encontraría en orina (rango normal: <20 mg/dL ó <1.11 mmol/L). Teóricamente el incremento de la glucosa plasmática por encima del umbral de reabsorción renal (160 – 180 mg/dL) provocaría eventos de glucosuria, sin embargo estudios recientes han demostrado que los pacientes que cursan crónicamente con glicemias elevadas presentan incremento de dicho umbral y este puede hallarse alrededor de los 370 mg/dL [Chao E.C., 2010]. Por otro lado, los diferentes tipos de diabetes conllevan a daño renal, provocando nuevamente modificaciones en el umbral de la glucosa, y se ha establecido que ante la aparición de insuficiencia renal crónica pueden existir grandes concentraciones de glucosa urinaria acompañadas de niveles plasmáticos de la misma dentro del rango normal (Leturque et al., 2009).

Aunque el examen implica únicamente la micción normal y no produce ninguna molestia al momento de realizar la determinación, el valor de glucosuria pierde correlación con el de la glicemia en pacientes con patología diabética. Dentro de las pruebas no invasivas, este método es uno de los más utilizados en la clínica, sin embargo la información de la presencia de glucosa urinaria elevada está mayormente ligada a la funcionalidad renal, más que a la concentración del metabolito circulante. (Landry DW et al, 2011)

## **1.2 Pruebas por sudor**

El sudor es un líquido corporal que puede ser utilizado como herramienta emergente en la correlación con glucosa plasmática. Dicho humor presenta de manera normal glucosa, sin embargo esta se encuentra en un rango menor al 1% con respecto a la circulante, aunque este dato presenta una realidad alejada a lo que sucede a nivel plasmático, existen indicadores relacionados con el paso compartimentado del metabolito a la dermis externa.

Las técnicas relacionadas con el paralelismo plasma – sudor se basan en la movilidad de ionóforos, los cuales por medio de biosensores electroquímicos son detectados mediante el paso de corrientes de baja intensidad ( $0.3 \text{ mA/cm}^2$ ) que se distribuyen a través de ánodos y cátodos. Los movimientos bioquímicos de la glucosa a través de la piel, implican migración de iones sodio que su vez favorecen reacciones epiteliales que involucran oxidación de glucosa y formación de peróxido de hidrógeno el cual es detectado por biosensores anferométricos que acompañados de sodio llegan al cátodo, mientras que en el ánodo se aprovecha la relación estequiométrica de migración de ión cloro el cual presenta una carga neta negativa (Kim et al., 2004).

Diversos grupos de investigación están realizando nuevos experimentos basados en redes neurales artificiales y redes neurales tipo Elman, la cuales trabajan bajo el algoritmo Levenberg–Marquardt desarrollado para detectar índices de rendimiento basados en variables de entrada, los cuales se han adaptado a la transpiración de la palma de la mano y su consecuente medición de glucosa, aunque los resultados parecen prometedores, aún quedan variables a controlar para poder establecer la correlación de la técnica no invasiva ajustando sensibilidad y especificidad del método a procedimientos de referencia.

### 1.3 Pruebas por saliva

Varios fluidos se combinan para constituir lo que se conoce comúnmente como saliva. Estos fluidos son excretados por las principales glándulas salivales, las glándulas salivales menores y hendiduras gingivales. Las pruebas realizadas en saliva tienen ventajas sobre las matrices biológicas más convencionales, tales como sangre y orina, la toma de muestras es rápida, no invasiva, menos objetable para los pacientes y más fácil en los que tienen acceso venoso pobre. Además, es menos estresante y tiene menos riesgos para el paciente. La saliva puede ser recogida en sitios remotos por personal no especializado y, con dispositivos de recolección de determinados, siendo estable a temperatura ambiente durante largos períodos.

La concentración de glucosa en saliva se encuentra establecida en el rango de 12 -28 mg/dL, y esta se ha demostrado se eleva en eventos hiperglicémicos de manera lineal mostrando correlaciones fuertemente positivas en relación al plasma (Guilbault and Palleschi, 1995). Aunque por otro lado, algunos autores difieren de la correlación existente saliva – plasma en pacientes con patología diabética avanzada o consumo de hipoglucemiantes dentro de su terapéutica, ya que en ambos casos se encuentra condicionada la capacidad de secreción de las glándulas salivales.

La tecnología desarrollada en los métodos no invasivos para la determinación de glucosa se encuentra sustentada en biosensores que acoplan reacciones indirectas a la propia glucosa, como el caso de peróxidos o lactatos derivados del metabolismo intrínseco de la actividad celular, y no de reacciones químicas o enzimáticas dirigidas a la molécula misma (Guilbault and Palleschi, 1995).

Actualmente grupos de investigación se encuentran trabajando en sensores y biochips que determinen concentraciones de glucosa en saliva aprovechando avances en la nanotecnología así como en la plasmónica de superficie. El equipo, de la Universidad Brown en Estados Unidos, ha avanzado en el área mediante interferómetros plasmónicos el cual tiene la capacidad de medir la concentración de moléculas de glucosa presentes en una muestra de agua. Sus resultados indican que este biochip puede detectar niveles de glucosa presentes en la saliva humana.

La técnica puede ser usada para detectar otras sustancias químicas o agentes biológicos, incluyendo por ejemplo esporas de ántrax (carbunco), y además hacer al mismo tiempo todas las mediciones para las posibles detecciones, en paralelo, usando el mismo chip.

El siguiente paso que planea dar el equipo del ingeniero Domenico Pacifici, profesor en la citada universidad, es construir sensores diseñados específicamente para la glucosa y otras sustancias con el fin de realizar más pruebas sobre la capacidad de detección de estos dispositivos.

#### **1.4 Pruebas por nanotecnología**

Los avances tecnológicos en conjunto a las teóricas de los fluidos han conducido a la creación de diversos sensores. Una de las tecnologías más innovadoras se encuentra asociada al espectro infrarrojo que puede ser utilizado de varias maneras, una de las tecnologías de mayor utilización es en la investigación la emisión de dicha luz en capilares o vasos de mediano a grueso calibre, el principio de movilidad de las partículas se encuentra asociado a las moléculas en circulación. Una de las que causa un retardo en la emisión y recepción de dicha luz es la glucosa, mientras mayor concentración de esta, el viaje de la luz es retardado por lo que por diversos algoritmos matemáticos se ha establecido un patrón de dispersión el cual al ser transducido a un sensor es convertido a un número que reflejaría la probable concentración del metabolito en plasma.

Por otro lado, existe el mismo principio de nanotecnología aplicada en sensores retinales, los cuales emiten luz infrarroja con cierta longitud de onda que al incidir sobre las moléculas de glucosa, aprovechan la capacidad polarizarla siempre que se encuentre en su forma de D-glucosa que es la forma biológicamente activa y se encuentra en un 99% en mamíferos. La capacidad rotatoria de la glucosa al incidir el haz de luz, polariza a la misma, cuanto más tiempo permanezca polarizada sería indicativo de un mayor número de moléculas de glucosa pasando por el punto de incidencia y viceversa, de lo cual se infiere que la concentración de la misma.

Otra adaptación tecnológica es la aplicación de la luz infrarroja en nanotubos que contienen sensores acoplados a la enzima glucosa oxidasa, la cual es selectiva para interactuar con glucosa y generar peróxido de hidrógeno, la producción de este es equimolar con la glucosa. En los nanotubos se han acoplado superficies de ferricianida, la cual es sensible al peróxido, propiciando un cambio en la densidad electrónica del nanotubo y en consecuencia, sus propiedades ópticas, el nanotubo al ser iluminado por un láser infrarrojo permite ver diferencia de brillo según aumenta o disminuye el nivel de glucosa (Ramos et al., 2011).

También se han construido sensores los cuales mediante el principio del cambio en la velocidad acústica, se han acoplado a la teoría de fluidos, la cual establece que una onda acústica cuando interacciona con un fluido de cierto grado de viscosidad o de densidad, cambia su velocidad. El agua presenta una densidad= 1mg/mL por lo que el comportamiento acústico es lineal, el incluir glucosa en un líquido, por ejemplo el plasma afecta directamente la densidad del mismo incrementado su compresión adiabática modificando directamente la velocidad acústica, incrementándola ya que se comportaría en mayor medida como un sólido denso, más que como un líquido. Así que los cambios en la concentración plasmática de glucosa pueden ser medidos por el comportamiento de la velocidad del sonido a través del tejido.

Otro principio aplicable para la determinación de glucosa plasmática por métodos no invasivos es la aplicación de flujo electromagnético, el cual se basa en la interrupción del equilibrio electrolítico transmembranal, por un cambio en el fluido inducido por la glucosa la cual provoca cambios en el potencial de la membrana celular. Además, se ha establecido que las variaciones del enantiómero activo metabólicamente D-glucosa afecta a la permitividad y la conductividad de las membranas celulares, por lo que en consecuencia el flujo al interior de las células de agua, glucosa y electrolitos modifican las propiedades eléctricas de los compartimientos celulares y en consecuencia de los extracelulares. Estos cambios pueden ser medidos por sensores de impedancia y ajustados con sensores de temperatura.

Finalmente como se ha mencionado el incremento de glucosa propicia aumento de energía libre y en consecuencia incremento en la temperatura. Estas propiedades térmicas de la glucosa pueden ser medidas por medio de la ecuación de Penne, la cual está diseñada en el entorno biotérmico y contempla parámetros de densidad de fluidos corporales, conductividad termal y calor específico, los cuales son modificados por las concentraciones de glucosa plasmática así como del movimiento entre compartimientos de la misma. Dicho parámetro debe ser considerado en condiciones de reposo o de muy baja actividad física y preferentemente deben ser dirigidos únicamente al ajuste de datos y no como una medida directa de concentración de glicemia.

Como se hizo mención en la introducción a este capítulo, existen otros trabajos relacionados en cuanto al monitoreo de glucosa de manera no invasiva, o cuando menos, menormente agresivos que los que son considerados como invasivos, que son principalmente las tomas de muestra de sangre, algunos de los métodos que a continuación se mencionarán podrían considerarse como no invasivos, y otros como mínimamente invasivos, esto debido a que si existe una pequeña invasión en el organismo de una persona para poder realizar las mediciones, sin embargo no existe una invasión constante al cuerpo, y no existe la toma de sangre directamente de alguna persona.

El primero y más ampliamente utilizado ha sido el de la firma Medtronic/MiniMed (CA, USA) en su variante "ciega", es decir el CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) que en España empezó a utilizarse en el año 2000 y que servirá de referencia en este texto, aunque existen otros como se observa en la tabla 1. Sin embargo, y tan solo con fines meramente didácticos se distinguen tres grandes grupos:

- Los implantables,
- Los transdérmicos, y
- Los espectroscópicos.

Aprobados FDA	No Aprobados FDA
<i>Implantables (mín, invasivos)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CGMS, Medtronic (1999)</li> <li>- Guardian RT, Medtronic (2005)</li> <li>- LTS System, Dexcom (2006)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GlucoDAY, Menarini (2004) **</li> <li>- FreeStyle Navigator, Abbot (2006 pend)</li> </ul>
<i>Transdérmicos</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GlucoWatch Biographer (2001)*</li> </ul>	
<i>Espectroscópicos</i>	(numerosos prototipos en desarrollo)***

\*Comercializado por Cygnus (USA) primero y actualmente por Animas (USA)

\*\*Comercializado por menarini en Europa (2004)

\*\*\* Un sistema llegó a aprobarse en la CEE y comercializarse en Suiza (2004) pero luego se retiró del mercado por problemas de precisión

Tabla 1. Principales sensores continuos de glucosa externos disponibles en 2006

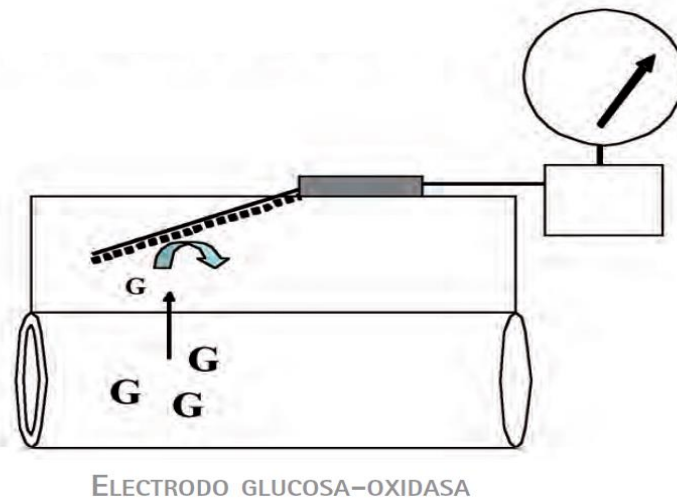
## 1.5 Sensores Implantables

Los sensores implantables son una realidad, debido a las ventas y utilización en clínicas desde hace algunos años. Se caracterizan por precisar la introducción de algún elemento en el organismo, aunque sea mínimamente invasivo, para medir la glucosa intersticial del tejido subcutáneo. Veremos sucintamente los tres más conocidos: CGMS, Guardian-RT y GlucoDay.

### 1.5.1 CGMS (Continuous Glucose Monitoring System)

Es un sistema tipo Holter que mide la glucosa intersticial de forma continua con un rango que oscila entre 40 y 400 mg/dl. Se basa en un pequeño electrodo estéril compuesto por un soporte de platino recubierto por un sistema enzimático glucosa-oxidasa con una protección de membrana. El electrodo se introduce en el tejido celular subcutáneo para poderse poner en contacto con el fluido intersticial que contiene glucosa en una cantidad proporcional a la glucosa sanguínea. Esta glucosa reacciona con el sistema enzimático específico generando electrones en una cantidad proporcional a la glucosa. El potencial eléctrico creado es convenientemente amplificado y tratado electrónicamente para obtener una extrapolación de la cifra de glucosa de ese momento (Fig.1). El aspecto físico es el de un dispositivo del tamaño de un pequeño aparato, tipo MP4, que recibe por un cable la señal de un electrodo insertado en la piel abdominal o glúteos.

Puede realizar mediciones cada 10 segundos, calcular la media de intervalos de 5 minutos y registrarlo, lo que supone 288 datos en 24 horas. El resultado tiene un decalaje de 10 minutos respecto a la glucosa plasmática. La duración media de cada registro es actualmente de 3 a 4 días. Para que la calibración del sistema sea adecuada es necesaria la introducción de al menos 4 valores de glucemia capilar por día. Finalizado el registro, los datos almacenados en el monitor son vertidos mediante una interface (comstation) a un software cuyas versiones han sido progresivamente mejoradas. El programa organiza los datos y muestra los resultados en forma de tablas, gráficos y detallados análisis de muy fácil lectura.



ELECTRODO GLUCOSA-OXIDASA

Fig. 1 Esquema del sensor continuo de glucosa por electrodo intersticial subcutáneo (CGMS, Medtronic).

### 1.5.2 Guardián RT

En este sistema, de muy reciente aparición, el sensor de la glucosa es el mismo que el del CGMS pero el resultado de la reacción es transmitido al monitor por radiofrecuencia eliminándose así el cable conductor. Las mediciones de la glucosa pueden verse en la pantalla del monitor en tiempo real con solo pulsar un botón, así como valores históricos registrados hasta 8 horas antes. Otra ventaja del sistema es que dispone de alarmas, mediante sonido o vibración, que pueden programarse en dependencia de los objetivos glucémicos de cada paciente. De este modo los usuarios, especialmente los que son portadores de sistemas de infusión continua de insulina, pueden adaptar en el momento la dosis de insulina.

### 1.5.3 GlucoDay

Este sistema se compone de una microbomba y un biosensor acoplados a un sistema de microdiálisis. Es decir, incluye un recorrido determinado de un catéter de microdiálisis en el tejido celular subcutáneo (generalmente abdominal) con el objeto de obtener mediante diálisis glucosa intersticial. Esta glucosa, a través de circulación externa, llega a un dispositivo, donde reacciona con un sistema glucosa-oxidasa y genera un potencial eléctrico cuantificable (Fig.2). La técnica es lógicamente algo más invasiva que en los casos anteriores. La lectura de los niveles de glucosa se realiza a tiempo real y la monitorización dura 48 horas precisando un solo punto de calibración.

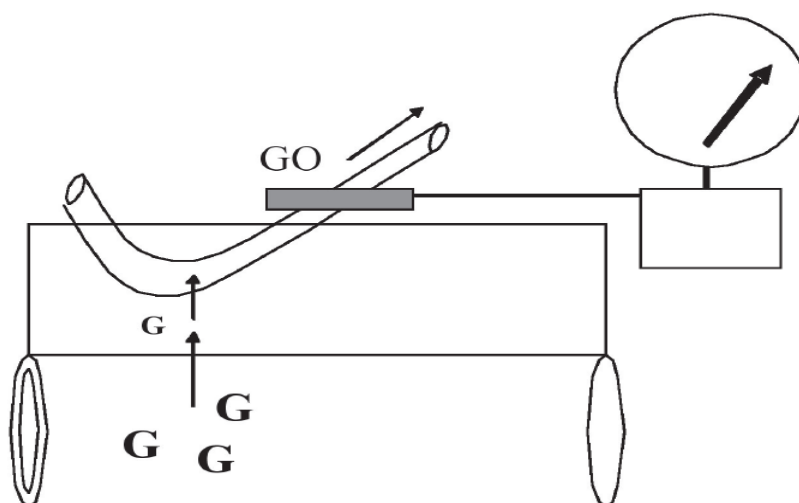


Fig. 2 Esquema del sensor continuo de glucosa por microdiálisis de líquido Intersticial subcutáneo (GlucoDay, Menarini).

Así mismo dispone de sistema de alarma de vibración o sonido. Aunque se utiliza desde hace varios años y tiene lectura en tiempo real, su tamaño algo superior (similar a un walkman) y su implante más invasivo lo hacen menos atractivo para la monitorización ambulatoria, especialmente para los pacientes pediátricos.

Recientemente (2007), la Federal Drug Administration, USA (FDA) ha aprobado otro sistema implantable, el LTS System, Dexcom (2006), y parece inminente la aprobación de otro sistema más, el FreeStyle Navigator, Abbot. Además existen otros muchos prototipos en

proyecto. La tendencia es a desarrollar electrodos o biosensores con vidas operativas mucho más largas, sobre los que ya existen experiencias prometedoras.

## **1.6 Sensores Transdérmicos**

Se caracterizan por forzar de alguna manera el paso de líquido intersticial a través de la piel para medir su contenido en glucosa, sin llegar a ser invasivos.

### *1.6.1 Gluowatch Biographer*

Es el único sistema no invasivo de monitorización continua de glucosa aprobado por la FDA. Está basado en la iontoforesis reversa (aplicación de una microcorriente sobre la piel que atrae  $\text{Na}^+$  del espacio intersticial y arrastra glucosa hacia un disco externo basado en la tecnología de hidrogel de reacción o biosensor con glucosa-oxidasa, que a su vez genera una señal proporcional a la concentración de glucosa). Su aspecto es de reloj de pulsera y es necesario introducir un valor de glucemia capilar en cada registro que dura unas doce horas (Fig.3). El sistema genera cuatro determinaciones glucémicas a la hora pero con un decalaje de unos 15 minutos respecto a la glucemia plasmática. Dispone de señales de alarma ante valores extremos, pero, aunque la lectura es en tiempo real, conviene comprobar el resultado realizando la glucemia capilar por el motivo anteriormente mencionado y porque el porcentaje de errores en la calibración del método aún es elevado. De hecho, en estudios de la DRCN (Diabetes Research in Children Network) se muestra que existe buena correlación de sus glucemias con los niveles plasmáticos en los rangos normo- e hiperglucémicos, sin embargo con estos últimos se pierde correlación por lo que no puede considerarse hoy en día un método seguro de detección de hipoglucemias, de modo que es necesario perfeccionarlo antes de generalizar su uso clínico.

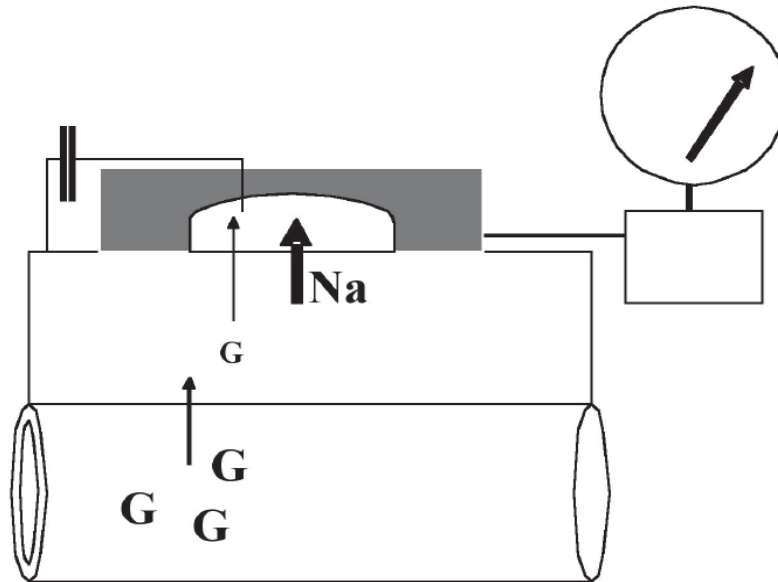


Fig. 3 Esquema del sensor continuo de glucosa por iontoforesis reversa transdérmica (GlucoWacht Biographer, Cygnus-Animas).

### 1.7 Sensores espectroscópicos.

Se caracterizan por no ser en absoluto invasivos y se basan en el hecho de que, después de una estimulación con algún tipo de energía lumínica, o de otro tipo, sobre la piel, analizan zonas de los espectros de absorción o emisión molecular relacionados con la cantidad de glucosa de una determinada zona corporal. Si bien hay que dejar claro que estas técnicas son hoy en día sólo prototipos experimentales, creemos que merece la pena hacer una rápida visión, aunque sólo sea superficial, dado su enorme interés.

Los dispositivos espectroscópicos representan el ideal para la monitorización continua de glucosa; son los más ansiados y espectaculares. La idea surge de la posibilidad de aplicar un tipo de tecnología ya introducida en otros campos, como es el NIRA (Near-Infrared Analysis) utilizado en el análisis de la composición química de las pinturas usadas en obras de arte y en los laboratorios clínicos, donde desde hace algunos años se emplean para el análisis de heces (composición porcentual de agua, hidratos de carbono, grasa y proteínas). El fundamento químico es similar al utilizado a diario en cualquier laboratorio hospitalario que emplee técnicas de absorción o emisión molecular y atómica. El procedimiento se basa en el hecho de que un compuesto químico, tras recibir un determinado tipo de energía (p.e.: un determinado tipo de luz), es capaz de absorber esa

energía y modificar su espectro de absorción molecular de forma que puede ser electrónicamente medible. En el caso de la monitorización continua de glucosa la dificultad es grande por la escasa absorbancia de esta molécula en la región infrarroja y por las múltiples superposiciones de los espectros de otros compuestos más abundantes y con más absorbancia absoluta, como pueden ser proteínas, grasas, etc. Además hay que añadir que la concentración de glucosa tiene continuas variaciones fisiológicas y patológicas. A pesar de todas estas dificultades existen compañías trabajando en sus prototipos para mediciones en el antebrazo (Sensys Medical Inc, Chandler, AZ, USA), en el lóbulo de la oreja (Life Trac Systems, Biddeford, ME, USA), o en el líquido lagrimal mediante el análisis del espectro de absorción después de una iluminación con un sistema de mano (CIBA Vision Corp, Duluth, GA, USA).

Otros métodos intentan analizar cambios en otros espectros como el de la rotación de la luz polarizada, espectro térmico, bioimpedancia espectroscópica, espectro fotoacústico, etc. Un ejemplo ilustrativo de la enorme dificultad de este tipo de métodos ha sido el caso de la bioimpedancia espectroscópica del sistema Pendra (Pendragon Medical Ltd, Adliswil, Suiza). Su fundamento químico puede resultar difícil de entender, pero hemos de aceptar que su desarrollo técnico y sus resultados clínicos llegaron a ser aprobados por la Comunidad Económica Europea (CEE). Se basa en la propiedad que tiene una corriente alterna cuando penetra en una solución biológica, y es que la amplitud y fase de la corriente se atenúan ligeramente de forma proporcional a la concentración de determinados solutos.

Es decir que ocurre un determinado tipo de biorresistencia al paso de la corriente o bioimpedancia. Cuando se producen variaciones en la concentración de glucosa en un sistema biológico, tienen lugar también pequeños cambios electrolíticos locales que pueden ser detectados como cambios en el espectro de bioimpedancia y relacionados con cambios en la glucosa intersticial y sanguínea. No mide químicamente glucosa en ninguna parte del proceso, sino que extrapola los pequeños cambios electrolíticos locales que acompañan a las variaciones de glucosa. El aspecto físico de los prototipos es el de un reloj de pulsera con electrodos en contacto con la piel, pero la medición en la práctica resultaba francamente indirecta y vulnerable a interferencias. De hecho, a pesar de haber sido publicada en 2003,

aprobada por la CEE y presentada en el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en 2005, se detuvo su comercialización por problemas de precisión.

Más recientemente, y también a título ilustrativo de la actividad frenética en este campo, se han presentado resultados interesantes con otro sistema espectroscópico, esta vez basado en fotoacústica que permitiría medir a distancia, de forma estrictamente no-invasiva, la glucosa en sangre venosa, no intersticial (Aprise, Glucon Medical, Petach-Tikva, Israel). El fundamento de esta técnica reside en que determinadas sustancias, tras absorber energía, pueden emitir ondas acústicas. Este dispositivo, también con aspecto de reloj de pulsera, emitiría unos pulsos de láser a varias longitudes de onda que penetrarían a distintas profundidades y por otro lado recogería las señales acústicas producidas. De entre estas señales se estudia la zona del espectro acústico correspondiente a la glucosa, sustrayendo el resto de señales simultáneas correspondientes a otras sustancias y otros niveles de profundidad no deseados. Los resultados preliminares son realmente sorprendentes.

Además de estos dos ejemplos, existe una gran cantidad de aparatos registrados en fase experimental con fundamentos todavía más difíciles de entender para nosotros los médicos, como por ejemplo el MHC (Metabolic Heat Conformation), pero que hay que aceptar que demuestran resultados preliminares que no podemos desdeñar (p.e.: coeficiente de variación a 100 mg/dL de 6% y coeficiente de correlación global de 0.91).

# Capítulo 2. Monitoreo de Niveles de Glucosa de Manera Invasiva

El monitoreo de los niveles de glucosa en una persona, es complejo, y para su realización es necesario establecer de manera correcta que parámetros se utilizarán como referencia en la medición; además de considerar el método con el cual se trabajará, también se deben revisar los métodos que brinden datos precisos y estándar, dado que no todas las personas son iguales y por lo tanto, no es posible tener una resultados iguales en dos personas aun cuando tengan estilos de vida similares, motivo por el cual es importante buscar métodos que permitan tener medidas confiables para cada persona.

Igualmente se tienen que considerar diversos factores al momento de tomar las muestras para determinar los niveles de glucosa en una persona, en este capítulo se verán los métodos existentes para poder realizar la medición de glucosa con métodos invasivos, los cuales son los que se emplean actualmente.

En primer lugar se citará el examen de glucemia, el cual se realiza en laboratorios clínicos, sin embargo también es posible que una persona pueda monitorear los niveles de glucosa por su cuenta, con algunos dispositivos (glucómetros) existentes hoy día que también se mencionarán en este capítulo.

## **2.1 Examen de Glucemia**

Es un examen que normalmente se realiza en laboratorios especializados que mide la cantidad glucosa en una muestra de sangre.

La glucosa es una fuente importante de energía para la mayoría de las células del cuerpo, incluidas las del cerebro. Los carbohidratos que se encuentran en diversos alimentos, se catabolizan por diversas enzimas (salivales, estomacales y pancreáticas), hasta sus monómeros absorbibles (glucosa, fructosa y galactosa), siendo la primera la única que incrementa los niveles de glicemia.

Es necesario una muestra de sangre, para poder realizar este examen, motivo por el cual éste método se considera de tipo invasivo.

El examen se puede hacer de dos maneras:

- Después de no haber comida nada (en ayunas) durante al menos 8 horas.
- En cualquier momento del día (aleatorio).

El médico puede solicitar este examen si existen signos de diabetes. Sin embargo, otros exámenes (prueba de tolerancia a la glucosa y examen de glucemia en ayunas) son mejores para diagnosticar la diabetes.

El examen de glucemia también se utiliza para monitorear a pacientes que padezcan diabetes.

Si el examen de glucemia se realizó en ayunas, un nivel entre 70 y 100 miligramos se considera normal, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

Si se realizó un examen de glucemia aleatorio, los resultados normales dependen de cuándo fue la última vez que hubo ingesta de alimentos, situación que puede influir de manera considerable en los resultados dependiendo del tipo de alimento que haya sido ingerido. La mayoría de las veces, los niveles de glucemia estarán por debajo de 125 mg/dL.

Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre laboratorios, motivo por el cual se recomienda ampliamente hablar con el médico especialista acerca del significado de los resultados específicos del examen.

Si se realizó un examen de glucemia en ayunas:

- Una concentración de 100 a 125 mg/dL significa que la persona tiene una alteración de la glucosa o si posterior a una carga de glucosa permanece con glucosas posprandiales entre 140 -199 mg/dL, el diagnóstico es prediabetes. Esto incrementa el riesgo para desarrollar diabetes tipo 2.

- Una concentración de 126 mg/dL en condiciones de ayuno de 8 horas, es diagnóstico de diabetes mellitus.

Los niveles aleatorios de glucosa en la sangre superiores a 200 mg/dL son diagnóstico de diabetes. En alguien que tenga diabetes, significa que la enfermedad no está bien controlada. Dichos resultados se deben corroborar con una glucemia en ayunas o un examen de tolerancia a la glucosa, dependiendo del resultado del examen aleatorio. (American Diabetes Association)

Otros problemas médicos también pueden provocar niveles de glucosa en la sangre superiores a lo normal, como:

- Hipertiroidismo
- Cáncer pancreático
- Pancreatitis
- Tumores raros, entre ellos feocromocitoma, acromegalia, síndrome de Cushing o glucagonoma

Por otra parte los niveles de glucosa en la sangre inferiores a lo normal (hipoglucemia) pueden deberse a:

- Hipopituitarismo (un trastorno de la hipófisis)
- Hipotiroidismo
- Insulinoma (muy poco común)
- Muy poco alimento
- Demasiada insulina u otros medicamentos para la diabetes

Existe el riesgo de que en ocasiones las venas y las arterias varían de tamaño de un paciente otro y de un lado del cuerpo a otro, razón por la cual obtener una muestra de sangre de algunas personas puede resultar más difícil que de otras.

Otros riesgos asociados con la extracción de sangre son leves, pero pueden ser:

- Sangrado excesivo
- Desmayo o sensación de mareo
- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)

- Infección (un riesgo leve cada vez que se presenta ruptura de la piel)

## **2.2 Glucómetros Comerciales**

En la actualidad existen dispositivos que permiten a las personas monitorear sus niveles de glucosa de manera más práctica y sencilla, sin duda esto brinda una ventaja ya que evita la frecuencia de asistencia a laboratorios para poder conocer sus niveles de glicemia, sin embargo los resultados obtenidos por estos dispositivos no se pueden considerar del todo precisos, ya que el mercado en esta área presenta condiciones de precisión pero no en exactitud, así mismo algunos dispositivos presentan buena especificidad pero baja sensibilidad; por lo que los resultados pueden variar considerablemente de un aparato a otro, incluso en la misma persona que se encuentre bajo las mismas condiciones al momento de realizar las mediciones, es por ello que si son útiles pero no son totalmente confiables los resultados obtenidos por éste método, motivo por el cual si es recomendable además de tratar de estar monitoreados en cuantos los niveles de glucosa, que las personas realicen exámenes en laboratorios y sobre todo que asistan con su médico para analizar otros síntomas y factores que involucra la diabetes mellitus.

Además, existe otra situación sumamente importante al utilizar los glucómetros comerciales existentes hoy día, los errores cometidos por pacientes diabéticos en el uso de estos aparatos para la medición de sus niveles de glucosa en la sangre representan un riesgo potencial de presentar alteraciones inmediatas por el desequilibrio de la glucosa, así como complicaciones a largo plazo, entre ellas retinopatía y neuropatía diabética.

De acuerdo con un estudio publicado en la revista Journal of Diabetes Science and Technology (2009), el uso incorrecto del glucómetro puede arrojar resultados erróneos, llevando al paciente y a su médico a tomar decisiones incorrectas al realizar ajustes en su plan de alimentación, ejercicio o en la administración de dosis de insulina u otros medicamentos para el control de la Diabetes.

Entre los principales glucómetros comerciales que existen, destacan los siguientes:  
Contour Next USB, Contour Link y One touch Ultra

# Capítulo 3. Metodología de Tiempo Real Para la Aproximación a un Dispositivo de Monitoreo de Glucosa de Manera No Invasiva

Un sistema de tiempo real trabaja con aspectos del sistema como distribución física de los componentes, manejo de estímulos impredecibles, fallos en los componentes, incertidumbre acerca del entorno, y el efecto de estos aspectos sobre el rendimiento y robustez del sistema, además interaccionan con su entorno físico, respondiendo a los estímulos del entorno dentro de un plazo de tiempo determinado, motivo por el cual no basta con que las acciones del sistema sean correctas, sino que, además, tienen que ejecutarse dentro de un intervalo de tiempo determinado. Estos sistemas se diseñan en con unos márgenes de capacidad sobrantes, de forma que el comportamiento en “el peor caso” no produzca retardos en los periodos críticos de operación del sistema.

El sistema se analizó y se realizaron distintos diseños en base a las metodologías de Tiempo Real para de esta manera obtener un modelo de fácil entendimiento. El proceso que debe seguirse para elaborarse un sistema de tiempo real, puede apreciarse en la Fig. 4

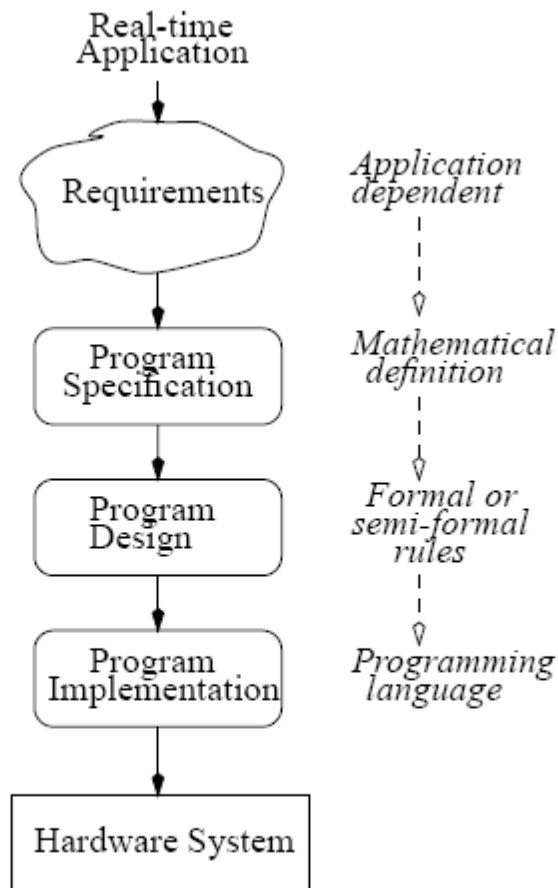


Fig. 4 Proceso para la elaboración de un sistema de tiempo real

Se parte de los requerimientos del sistema, analizando los mismos, y de esta manera poder verificar cuales deben ser las especificaciones tanto en el diseño como en la implementación, para esto es que se debe seguir una metodología que permita obtener un claro entendimiento del problema que se está tratando así como de la solución que se plantea en el presente trabajo.

En primer lugar, se realizó un Análisis Estructurado (Yourdon, 1993), el análisis define lo que el sistema debería hacer antes de decidir cómo debería hacerlo. El nuevo sistema de especificación contiene una serie de diagramas de flujo de datos. Estos diagramas muestran el flujo y también el almacenamiento de los procesos que responden a un cambio de datos; El análisis estructurado para tiempo real al igual que el análisis estructurado clásico hace uso de los siguientes componentes:

- Diagrama de flujo de datos (DFD)
- Diagramas jerárquicos

- Medios para representar el proceso de especificación

Los diagramas de flujo de datos son una herramienta gráfica empleada para describir y analizar el movimiento de datos a través de un sistema, incluyendo procesos, almacenamiento de datos y retrasos del sistema. Los diagramas de flujo de datos son la herramienta más importante y la base sobre la cual se desarrollan otros componentes; se comienzan desde el diagrama de contexto hasta el niveles de profundidad al que lleguen los DFD, para este caso en particular se parte de ubicar cuales son procesos y cuales son entidades externas pero que realmente no intervienen de manera determinante en los procesos de este sistema de tiempo real.

En este trabajo se plantea una aproximación a un dispositivo de monitoreo de glucosa de manera no invasiva en tiempo real, se realiza un Diagrama de Contexto (Fig. 5) donde se muestra el inicio del flujo que llevará el dispositivo en su funcionamiento, en el cual el diseño se encuentra acoplado a un dispositivo conectado a una computadora..

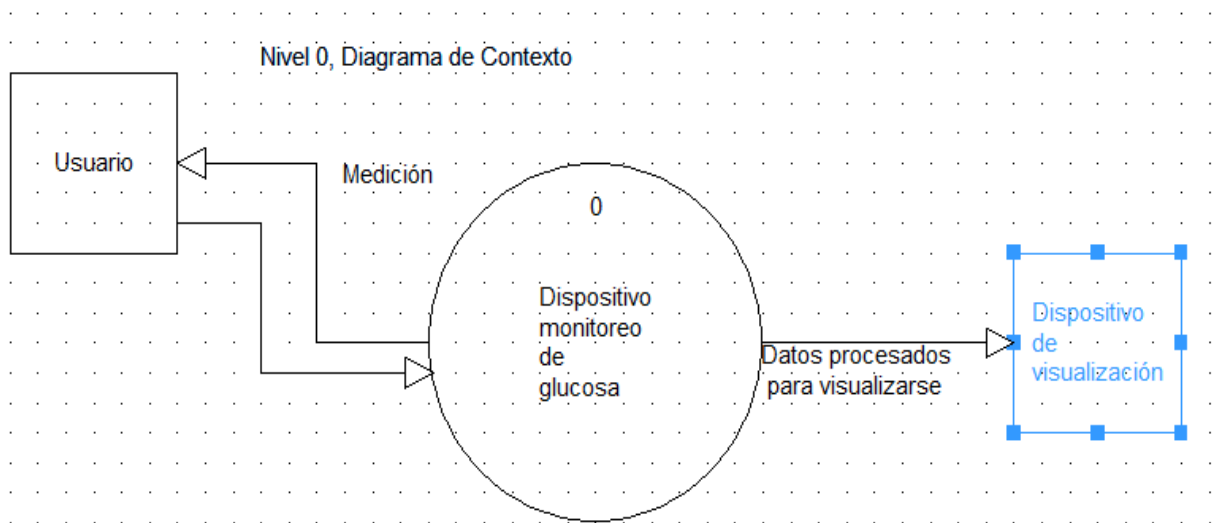


Fig. 5 Diagrama de Contexto de la Propuesta del Prototipo

Dentro del diseño de la unidad de monitoreo de glucosa, se encuentra un subsistema del sensor y el dispositivo que se encargará de recibir la información y posteriormente otro DFD que muestra el procesamiento de los datos para posteriormente enviar dicha

información hacia el dispositivo de visualización de los datos obtenidos, los DFD resultante de este proceso se muestran en las Figs. 6 y 7

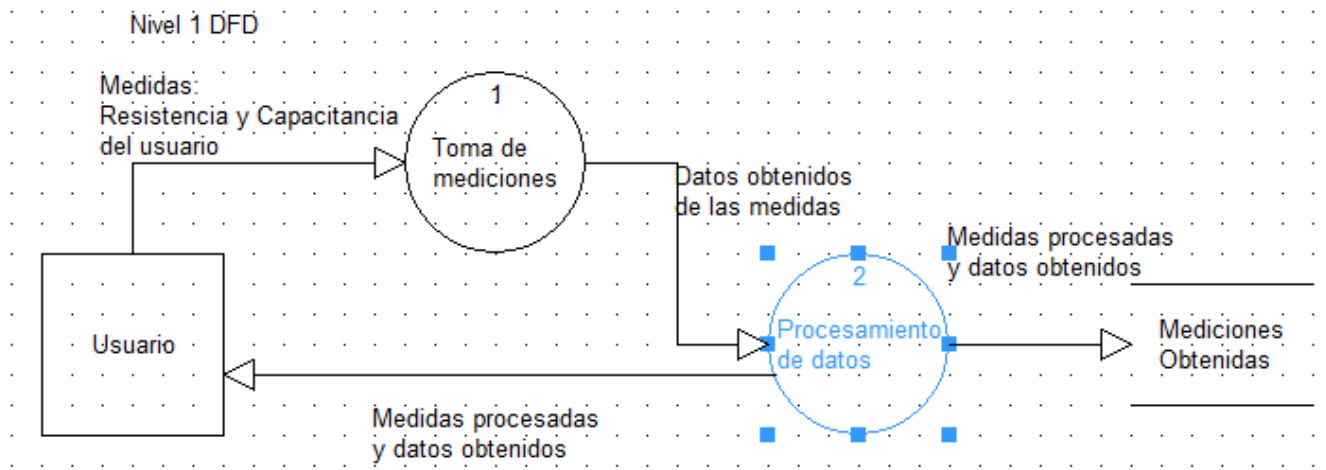


Fig. 6 DFD Nivel 1 de la Propuesta del Prototipo

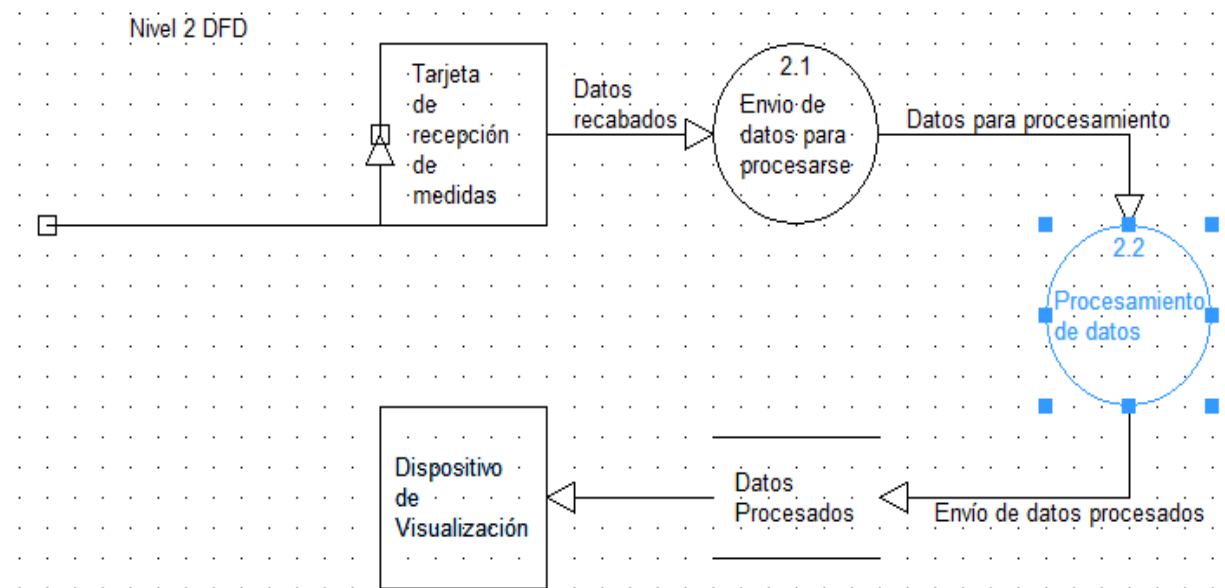


Fig. 7 DFD Nivel 2 de la Propuesta del Prototipo

Estos diagramas de los DFD's del Análisis Estructurado de Yourdon, se generan al mismo tiempo que el Diagrama Entidad – Relación (DER) para de esta manera mostrar a detalle el comportamiento del sistema y los elementos involucrados en el mismo, este diagrama es una descripción de la relación entre entidades (personas, lugares, eventos y

objetos) de un sistema y el conjunto de información relacionado con la entidad. No considera el almacenamiento físico de datos.

Para el diseño del DER se hace el análisis de los elementos que componen esta aproximación y que se puede observar en la Fig. 8

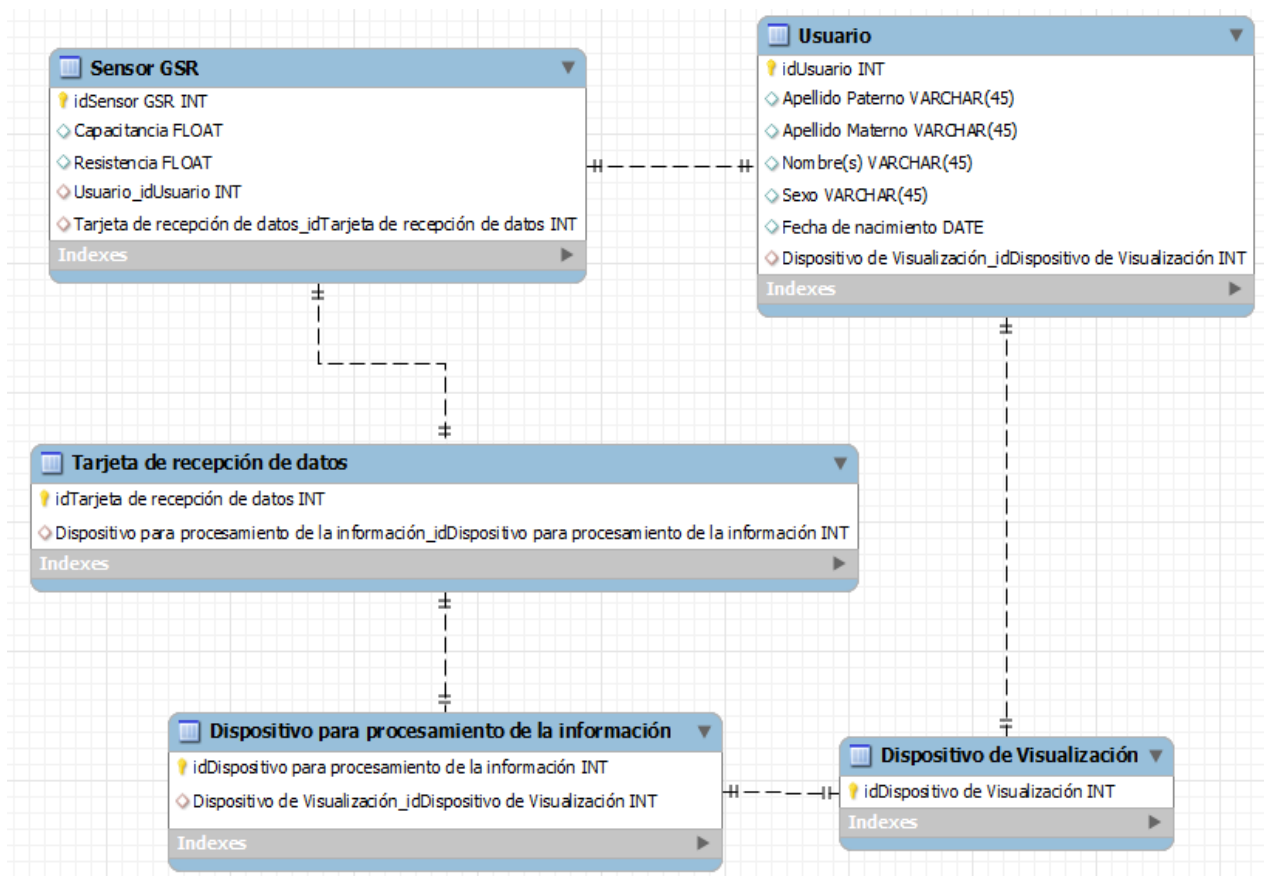


Fig. 8 DER de la Propuesta del Prototipo

La metodología de ingeniería de software utilizada para desarrollar este sistema fue SPEARL, que proporciona una visión coherente y estructurada sobre el desarrollo de sistemas de tiempo real, el cual cuenta se caracteriza por usar construcciones para la especificación de la comunicación y sus características (conexiones de los periféricos y el proceso, conexiones físicas y lógicas.) (Presentación en la red:” [http://prezi.com/Od6nrfzwr\\_4r/s-pearl/](http://prezi.com/Od6nrfzwr_4r/s-pearl/)”).

Además la implementación del lenguaje formal LACATRE (*Langage d'Aide à la Conception d'Applications en Temps Réel*), el cual es un lenguaje que utiliza gráficos y un modo de texto, diseñado para facilitar el diseño preliminar y detallado de las aplicaciones basadas en la implementación de la multitarea en tiempo real. LACATRE hace un uso extensivo y riguroso del simbolismo gráfico para la representación de los mecanismos de comunicación / sincronización, dando así una visión sintética y precisa en el momento de la aplicación multiproceso, (Sitio web: "<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=4527126>") en este trabajo se utilizó para comprender fácilmente la estructura del sistema desarrollado para efectuar el monitoreo de la diabetes, y ver los módulos que componen esta aproximación del prototipo para este sistema de tiempo real.

Estas metodologías permiten tener un mejor entendimiento del sistema para que sea sencillo ubicar cada módulo que interviene en el mismo y saber cómo se presenta la comunicación entre ellos, en las Figs.9 a 11 se muestran los diagramas de SPEARL y LACATRE que dan una visión del sistema que se plantea.

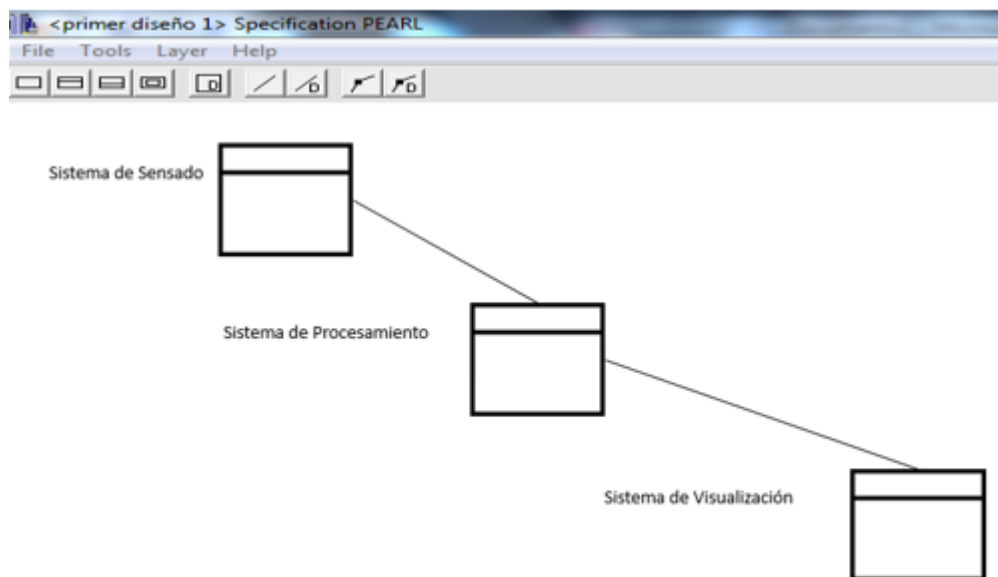


Fig. 9 Diagrama Principal de Spearl de la Propuesta del Prototipo

En la imagen anterior (Fig. 9) se muestra un diseño externo del sistema que se plantea para este prototipo indicando el funcionamiento de cada uno de los sistemas que componen este trabajo, yendo hacia niveles internos (Fig. 10) de cada sistema se puede apreciar el funcionamiento de los mismos y a su vez del sistema global que compondrá este prototipo, básicamente cada uno de los sistemas están compuestos por dispositivos que a su vez cumplen las tareas asignadas en cada uno de ellos para otorgar un correcto funcionamiento de manera integral.



Fig. 10 Diagramas Internos de Spearl de la Propuesta del Prototipo

Posteriormente se puede observar mediante el diseño de LACATRE que se muestra a continuación (Fig. 11), la interacción entre los módulos de los cuales se compone esta aproximación al sistema de monitoreo, este diseño permite tener una visión del funcionamiento del prototipo y de que forma es que interactúan los módulos que lo componen y el control que debe haber en cada uno, lo cual es importante ya que si alguno de los módulos que compondrán el prototipo no funciona adecuadamente el sistema fallaría.

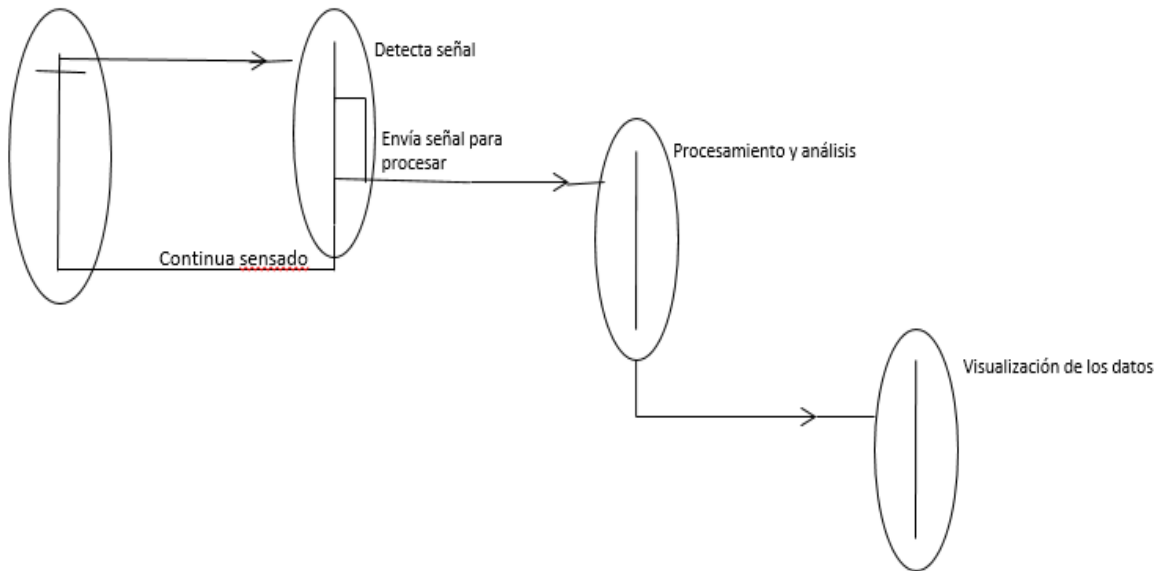


Fig. 11 Diagrama LACATRE de la Propuesta del Prototipo

Además de los análisis antes mencionados sobre el sistema, también se realiza un análisis sobre los datos y gestión de los procesos presentes en el modelado del mismo, con lo cual también se hace un estudio sobre la validación de datos teóricos, y así analizar también las acciones que pudiesen ocurrir de manera concurrente o paralela dentro de este sistema, el diagrama obtenido muestra el flujo de datos y a la vez la forma en la cual se comunican los procesos y las características para un correcto funcionamiento, como se visualiza en la Fig. 12

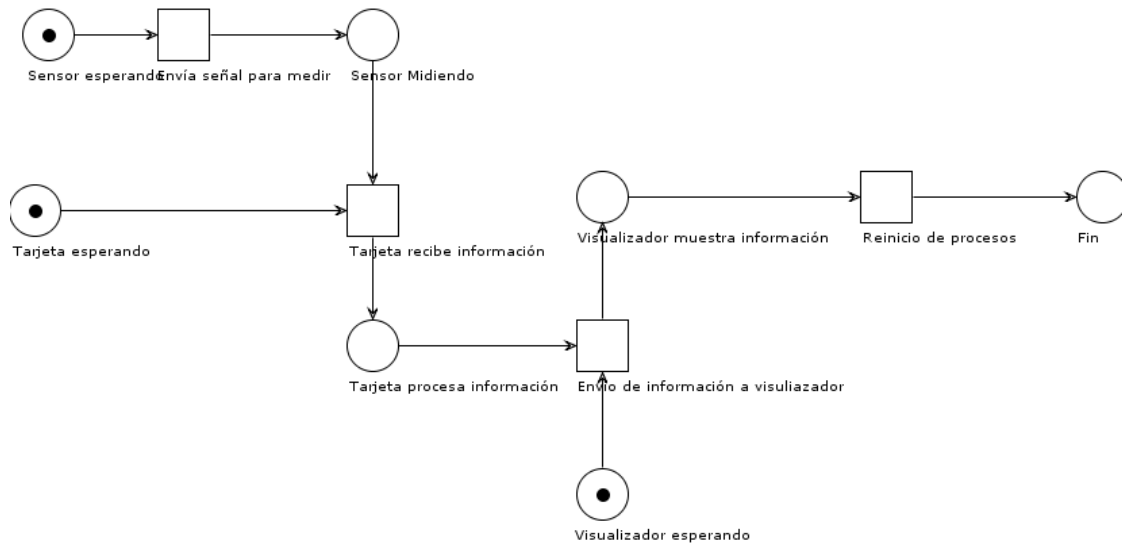


Fig. 12 Red de Petri de la Propuesta del Prototipo

Considerando las posibles fallas que pudiese haber en el sistema, es que se hace un análisis acerca de los mismos, revisando en cada uno de los módulos de control, y los dispositivos presentes en el sistema, para esto se elabora un Árbol de Fallas, y el modelo de Cadenas de Markov, los cuales permitirán apreciar los elementos que componen el sistema y el tipo fallas que haya en cada uno para determinar con exactitud qué elementos son los que deben corregirse, y trabajar sobre el elemento que lo presente.

En el caso del árbol de fallas (Fig. 13), se analiza que factores y sobre todo que elementos pueden llegar a presentar errores dentro del sistema, y mediante el uso de compuertas lógicas y analizar bajo qué condiciones los elementos y el sistema, pudiesen no realizar la tarea asignada de manera correcta.

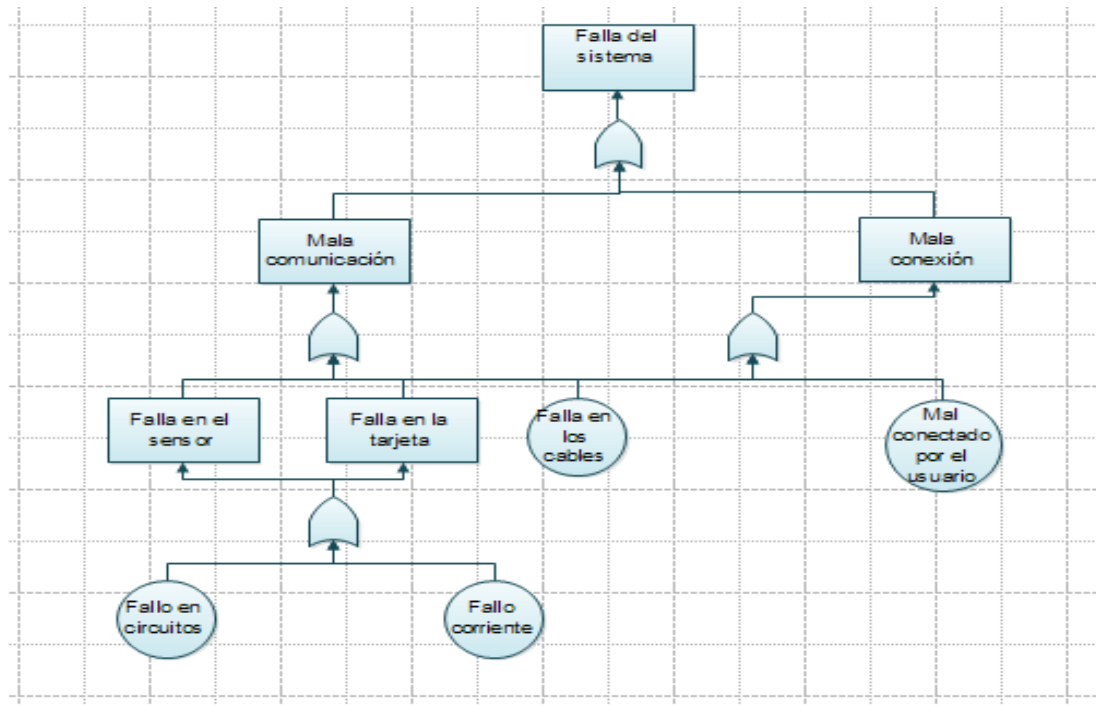


Fig. 13 Árbol de Fallas de la Propuesta del Prototipo

El análisis de Cadenas de Markov, se realiza para conocer la sucesión de eventos a partir de un evento anterior dentro del sistema y de esta forma conocer su consecutividad, y que condiciones son necesarias para que un evento se realice.

Además de que se analiza en base a probabilidades el pasar de un estado a otro, tomando en cuenta estados pasivos propios del sistema mediante este método de análisis cada estado tiene una probabilidad de quedarse en sí mismo de un 0.5, estas probabilidades sirven para elaborar un grafo dirigido y una tabla en la cual se colocan las probabilidades indicando cada una en los estados, ambas representaciones nos facilitan conocer la sucesión de eventos para que se presente alguno dentro del sistema, y que en este caso, son las condiciones en las cuales se encontrará el prototipo en su funcionamiento, a continuación en la Fig. 14 y la tabla 2 se muestran los ya mencionados grafo y tabla que indican el método de Cadenas de Markov.

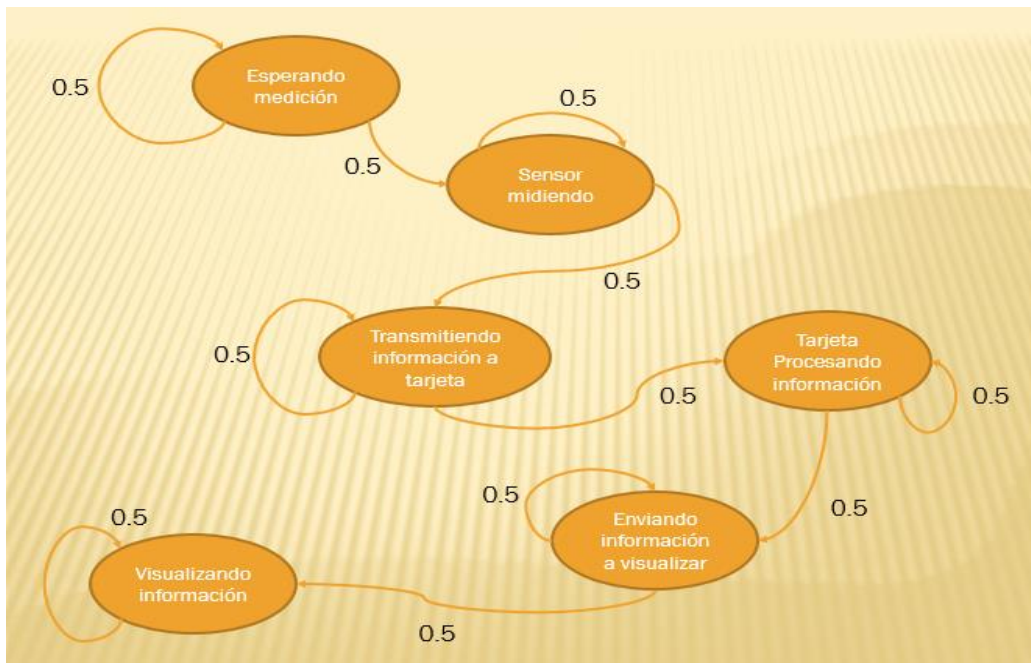


Fig. 14 Diagrama de Cadenas de Markov de la Propuesta del Prototipo

<b>0.5</b>	<b>0.5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>0.5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>0.5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>0.5</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>

Tabla 2 Tabla de la Cadena de Markov de la Propuesta del Prototipo

# Capítulo 4. Monitoreo de Niveles de Glucosa de Manera No-Invasiva, Mediante el Uso de Sensores e-Health con Conectividad a una Tarjeta Arduino.

Para el monitoreo de los niveles de glucosa en una persona, es necesario establecer de manera correcta que parámetros se utilizarán como referencia para realizar la medición, además de tener en cuenta el método con el cual se trabajará así mismo verificar que se realice ésta lo más precisa y estándar posible, puesto que como se ha podido observar, todas las personas son diferentes y por lo tanto, es difícil tener un mismo valor en dos personas aun cuando tengan estilos de vida similares.

De acuerdo a la investigación realizada, es necesario trabajar con un microcontrolador, que permita la interacción con un sensor llamado Galvánico de Respuesta de la Piel, para poder hacer las mediciones deseadas, y de esta manera lograr la aproximación y correlación con los niveles de glucosa presentes en las personas, y que de alguna manera sea posible determinar dichos valores mediante mediciones en el sudor, motivo por el cual, en este caso se está trabajando con unos sensores galvánicos de respuesta de la piel (GSR por sus siglas en inglés, Galvanic Skin Response) que van conectados a un módulo (shield) de la familia de las tarjetas arduino, en específico en este caso, Shield e-Health para Arduino y Raspberry Pi, el cual a su vez, para poder funcionar necesita ir ensamblado a alguna de las tarjetas de la familia arduino (UNO. MEGA 2560, o MEGA ADK).

Se ha decidido trabajar con la familia arduino y las herramientas como una primera opción debido a sus características, entre las cuales podrías mencionar su accesibilidad y practicidad para el trabajo que se desea realizar.

## 4.1 Introducción a arduino.

Arduino es una herramienta para hacer que los ordenadores puedan pensar y controlar el mundo físico a través de un ordenador personal. Es una plataforma de desarrollo

de computación física (physical computing) de código abierto, basada en una placa con un sencillo microcontrolador y un entorno de desarrollo para crear software (programas) para la placa.

Se puede usar Arduino para crea objetos interactivos, leyendo datos de una gran variedad de interruptores y sensores y controlar multitud de tipos de luces, motores y otros actuadores físicos. Los proyectos de Arduino pueden ser autónomos o comunicarse con un programa (software) que se ejecute en tu ordenador (ej. Flash, Processing, MaxMSP). La placa la puede montar uno mismo o comprarla ya lista para usar, y el software de desarrollo es abierto y se puede descargar gratis.

El lenguaje de programación de Arduino es una implementación de Wiring, una plataforma de computación física parecida, que a su vez se basa en Processing, un entorno de programación multimedia.

Hay muchos otros microcontroladores y plataformas con microcontroladores disponibles para la computación física. Parallax Basic Stamp, BX-24 de Netmedia, Phidgets, Handyboard del MIT, y muchos otros ofrecen funcionalidades similares. Todas estas herramientas organizan el complicado trabajo de programar un microcontrolador en paquetes fáciles de usar. Arduino, además de simplificar el proceso de trabajar con microcontroladores, ofrece algunas ventajas respecto a otros sistemas a profesores, estudiantes y amateurs:

- Asequible - Las placas Arduino son más asequibles comparadas con otras plataformas de microcontroladores. La versión más cara de un módulo puede ser montada a mano, e incluso ya montada su valor comercial es menor a 60€.
- Multi-Plataforma - El software de Arduino funciona en los sistemas operativos Windows, Macintosh OSX y Linux. La mayoría de los entornos para microcontroladores están limitados a Windows.
- Entorno de programación simple y directo - El entorno de programación de Arduino es fácil de usar para principiantes y lo suficientemente flexible para los usuarios avanzados. Pensando en los profesores, está basado en el entorno de programación

de Processing con lo que el estudiante que aprenda a programar en este entorno se sentirá familiarizado con el entorno de desarrollo.

- Software ampliable y de código abierto- El software Arduino está publicado bajo una licencia libre y preparado para ser ampliado por programadores experimentados. El lenguaje puede ampliarse a través de librerías de C++, y si se está interesado en profundizar en los detalles técnicos, se puede dar el salto a la programación en el lenguaje AVR C en el que está basado. De igual modo se puede añadir directamente código en AVR C en los programas si así se desea.
- Hardware ampliable y de Código abierto - Arduino está basado en los microcontroladores ATMEGA168, ATMEGA328 y ATMEGA1280. Los planos de los módulos están publicados bajo licencia Creative Commons, por lo que diseñadores de circuitos con experiencia pueden hacer su propia versión del módulo, ampliándolo u optimizándolo. Incluso usuarios relativamente inexpertos pueden construir la versión para placa de desarrollo para entender cómo funciona y ahorrar algo de dinero.

#### **4.2 Plataforma Sensor e-health para Arduino y Raspberry Pi [Aplicaciones biométricas / Medicas]**

El módulo Shield e-health permite a los usuarios de Arduino y Raspberry Pi para realizar aplicaciones biométricas y vigilancia médica de acuerdo a las necesidades mediante 9 sensores diferentes: pulso de oxígeno en la sangre (SpO2), el flujo de aire (respiración), la temperatura corporal, electrocardiograma (ECG), glucómetro, la respuesta galvánica de la piel (GSR - sudoración) posición, la presión arterial (esfigmomanómetro) y pacientes (acelerómetro).

Esta información se puede utilizar para monitorizar en tiempo real el estado de un paciente o para obtener datos sensibles con el fin de diagnóstico médico. Información biométrica obtenida se puede enviar inalámbricamente usando cualquiera de las opciones disponibles: 6 de conectividad Wi-Fi, 3G, GPRS, Bluetooth, ZigBee 802.15.4 y dependiendo de la aplicación.

Si se necesita diagnóstico por imagen en tiempo real de una cámara se puede conectar al módulo 3G para enviar fotos y videos de la paciente a un centro de diagnóstico médico.

Los datos pueden ser enviados a la nube con el fin de realizar el almacenamiento permanente o visualizar en tiempo real mediante el envío de los datos directamente a un ordenador portátil o Smartphone. Aplicaciones para el iPhone y Android han sido diseñadas con el fin de ver fácilmente la información del paciente.



Fig. 15. E-health sensor shield y sensores para monitoreo médico



Fig. 16. Colocación de sensores en el usuario

### **4.3 Sensor GSR (Galvanic Skin Response/Respuesta Galvánica de la Piel)**

Las experiencias realizadas durante el siglo XVIII con electricidad obtenida por frotamiento ya comenzaron a mostrar su acción biológica. En 1791, Galvani publicó un opúsculo titulado *De viribus electricitatis in motu muscularis* (Sobre la acción de la electricidad en el movimiento muscular), en el que sostenía que los seres vivos eran productores de electricidad. Volta, analizando las experiencias de Galvani, intuyó la posibilidad de producir electricidad por medios químicos; en 1800, construyó la primera pila eléctrica mediante la aplicación –de ahí el origen del nombre– de disco de cobre y cinc superpuesto, separando cada par con un fieltro empapado de agua acidulada. A la corriente continua así obtenida, Volta le puso el nombre de corriente galvánica, en honor a aquel investigador, pero acuñando algo en lo que Galvani no creyó: la producción química de la energía eléctrica. De modo inmediato a los descubrimientos de Volta y Galvani comenzaron, ya durante el siglo XVIII, las aplicaciones médicas de la corriente galvánica.

En las aplicaciones médicas, se utiliza un tipo de corriente que, además de continua, es ininterrumpida y de intensidad constante. A esta corriente se la denomina galvánica. En cuanto a sus características físicas, la corriente galvánica es de baja tensión (60-80 V) y baja intensidad, como máximo 200 mA. Se le denomina también constante, porque mantiene su intensidad fija durante el tiempo de aplicación.

Los generadores de corriente galvánica tienen dos terminaciones o polos: uno se denomina polo positivo y el otro polo negativo. En los aparatos utilizados en terapéutica, vienen diferenciados por colores (rojo el positivo o ánodo, y negro el negativo o cátodo, normalmente, sin embargo los colores pueden variar) y el conmutador de polaridad tiene tres posiciones: + la derivación roja es positiva con respecto a la negra; – la derivación roja es negativa con respecto a la negra; 0 no se suministra corriente. Por definición, el estimulador de corriente directa continua no tiene pulsos y, por consiguiente, no tiene formas de onda o parámetros de pulso. El cierre y la apertura del circuito se realizan manualmente, con un conmutador on/off. Existen aparatos más sofisticados, informatizados, en los cuales pueden preestablecerse los intervalos de tiempo de interrupción, arranque y reversión de la polaridad, antes de iniciar la aplicación.

Tradicionalmente, la corriente galvánica presenta, en algunas de sus aplicaciones, sobre todo médicas y terapéuticas, dos efectos característicos, denominados efectos polares (los que se producen debajo de los electrodos) y efectos interpolares (los que se producen en el interior del organismo, en el segmento orgánico situado entre los dos polos).

Las respuestas fisiológicas directas principales derivadas de la estimulación galvánica son los cambios electroquímicos, que tienen lugar en las células y en los tejidos. Debido al flujo prolongado de la corriente galvánica, la amplitud de corriente debe ser extremadamente baja y, por consiguiente, el efecto directo va a limitarse a los tejidos superficiales (piel, fundamentalmente).

#### A) Efectos Polares

Como resumen de los efectos polares o acciones ejercidas por cada electrodo de la corriente galvánica, podemos indicar los que se muestran en la tabla 3. Las acciones polares de la corriente galvánica van a tener sus aplicaciones en la electrólisis médica, medición de sustancias presentes en el plasma y sudor humanos, en la destrucción de pequeños tumores cutáneos y en la depilación eléctrica, en caso de hipertrichosis, por mencionar algunas.

El conocimiento de los efectos polares de la electrólisis tiene una gran importancia, ya que nos permite comprender las quemaduras químicas que pueden aparecer durante los tratamientos y que son su principal peligro. De la electrólisis se deduce la principal aplicación terapéutica de la corriente galvánica, que es la iontoforesis.

Ánodo (polo positivo)	Cátodo (polo negativo)
Reacción ácida	Reacción alcalina
Oxidación	Reducción
Quemadura tipo ácido	Quemadura tipo alcalino
Coagulación	Licuefacción
Liberación de O <sub>2</sub>	Liberación de H <sub>2</sub>
Rechazo de iones positivos	Rechazo de iones negativos
Acción sedante	Acción excitadora

Tabla 3 Efectos polares de la corriente galvánica

## *B) Efectos Interpolares*

Los efectos interpolares son producidos por la corriente galvánica en el segmento orgánico interpuesto entre los polos, base de la galvanización médica. Los efectos interpolares más importantes de la corriente galvánica derivan del desplazamiento iónico en el interior del organismo, causa de sus acciones fisiológicas al modificar el flujo iónico a través de las membranas celulares, al actuar directamente sobre el sistema nervioso por medio de neuronas, vasos (con un potente estímulo de la circulación de la zona), glándulas secretoras, etc.

En la aplicación de la corriente galvánica se distingue la fase de cierre del circuito, en que la corriente aumenta su intensidad de modo más o menos brusco, hasta alcanzar la previamente establecida; la fase o estado, estacionaria, de intensidad constante, que constituye la auténtica corriente galvánica, y la de apertura del circuito, al final de la aplicación, en la que la intensidad de la corriente desciende a cero.

La conductancia de la piel, también conocida como la respuesta galvánica de la piel (GSR) es un método de medición de la conductividad eléctrica, que varía con su nivel de humedad. Esto es de interés porque las glándulas sudoríparas son controladas por el sistema nervioso simpático, por lo que los momentos de emoción fuerte, pueden cambiar la resistencia eléctrica. La conductancia de la piel se utiliza como una indicación de excitación psicológica o fisiológica, el sensor de respuesta galvánica (GSR - sudoración) mide la conductancia eléctrica entre 2 puntos, y es esencialmente un tipo de ohmímetro, con lo cual es capaz de medir tanto la conductancia como la resistencia presentes, principalmente en el sudor, sustancia que como ya se hizo mención en capítulos anteriores está conformado por sales y que de acuerdo a la definición que se ha manejado en este proceso, permite la descomposición en iones que son los que en el intercambio de electrones dan la oportunidad de la medición de la resistencia y/o conductancia en la piel.

En el método de respuesta conductancia de la piel, la conductividad de la piel se mide en dedos de la palma de la mano. El principio o la teoría de funcionamiento del sensor de

respuesta galvánica es medir la resistencia eléctrica de la piel basándose en el sudor producido por el cuerpo. Cuando alto nivel de sudoración se lleva a cabo, la resistencia eléctrica de la piel cae. Una piel seca registra resistencia mucho mayor. La conductancia de respuesta del sensor mide el reflejo psico-galvánico del cuerpo. Emociones como la excitación, estrés, choque, etc. pueden dar lugar a la fluctuación de la conductividad.

# Capítulo 5. Propuesta de Modelo y Mediciones Realizadas.

La propuesta para este modelo de un dispositivo que permita monitorear los niveles de glucosa de una persona de manera no invasiva, es mediante el uso de sensores y tarjetas, haciendo una adaptación en las mediciones con los datos obtenidos por un GSR. Las señales obtenidas a través de este son variaciones en el potencial eléctrico presente en el sudor de las personas, o también en la misma piel, es por ello que se deben realizar caracterizaciones de las mediciones obtenidas. Además se busca implementar este modelo en un dispositivo que sea de fácil uso y transportación para las personas, y de esta manera puedan utilizarlo sin muchas dificultades.

Como ya se hizo mención el dispositivo estará compuesto por una tarjeta arduino, el shield e-health y los sensores galvánicos, pero para poder tener una visualización de los resultados obtenidos en el primer prototipo de plantea el hecho de que el dispositivo trabaje conectado a una computadora, sea de tipo personal, o alguna lap top, que cuenten con conexión USB y de esta forma comunicar y alimentar tanto a la tarjeta como poder visualizar en la computadora la información obtenida del sensor.

Para esta primera etapa se parte de realizar un diseño de bloques que permitan tener una visión del planteamiento de lo que se pretende lograr, este diagrama sirve además para poder observar que el prototipo deja de ser un simple dispositivo. En realidad se está trabajando con un conjunto de módulos de los cuales se debe analizar cada uno de ellos y tener un control, es decir, es un conjunto de sensores, circuitos, y una interconexión entre los mismos, que son controlados y administrados por módulos que permiten la interacción entre todos estos elementos.

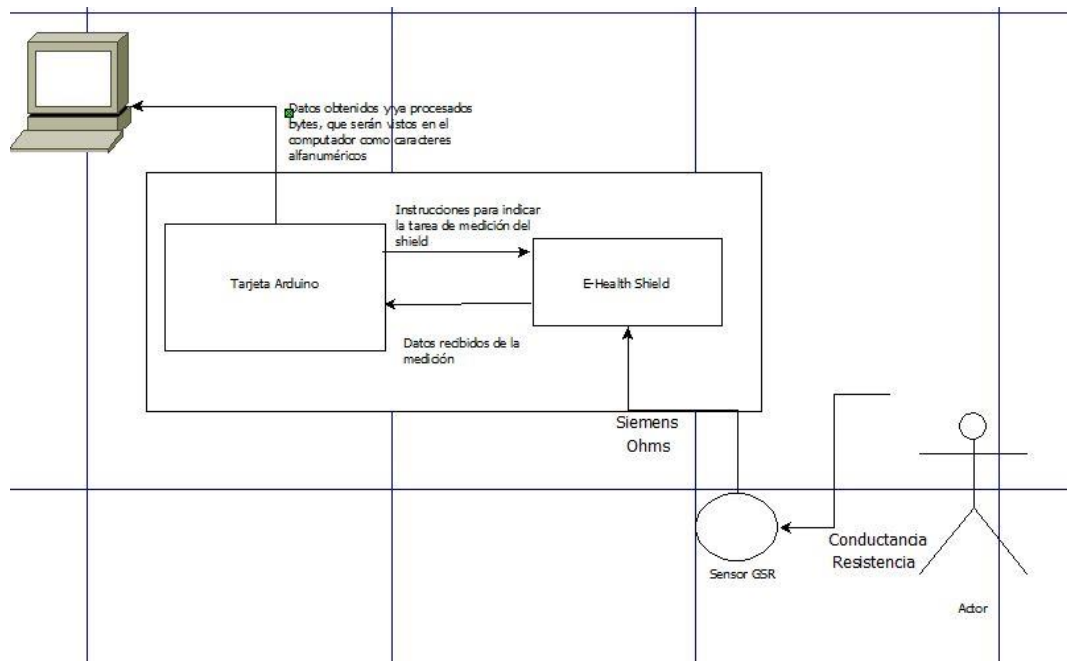


Fig. 17 Diagrama de Bloques de la propuesta del prototipo

Como se puede observar en la Fig. 17 el sensor se conecta preferentemente en las manos que es una de las zonas donde el cuerpo produce mayor cantidad de sudor, sustancia que es la que se utilizará; sin embargo en base a la investigación que se ha realizado durante este trabajo, existen dos posibles vertientes para la aproximación de este prototipo:

La primera aproximación es, considerar la glucosa presente pero en una cantidad mínima en el sudor, y que dicha concentración presente correlación con la concentración plasmática del carbohidrato de la persona evaluada, en dicha técnica se asocia la presencia de ionóforos que pueden ser detectados por medio del sensor galvánico de respuesta de la piel, considerado uno de los principales biosensores electroquímicos, y mediante la técnica de las corrientes galvánicas que en este caso deben ser de una intensidad baja, aproximadamente de entre 0.2 y 0.5 mA/cm<sup>2</sup> para lograr la transferencia de la corriente entre el ánodo y el cátodo, en relación la glucosa circulante en el plasma, lo cual considerando las reacciones mencionadas en el capítulo 4, en las que los iones de sodio migran debido a la al flujo intersticial (plasma – célula) de glucosa y por la cuales se lleva a cabo la oxidación con

formación de peróxido de hidrógeno que es posible detectarlo por el sensor galvánico de respuesta de la piel junto con el sodio que se percibe en el cátodo.

La segunda aproximación que se investigó, es mediante una relación matemática que surge a partir de los datos obtenidos de conductancia y resistencia, haciendo una correlación en personas que estén claramente clasificados los niveles de glucosa que tienen, y de esta forma hacer coincidir dichos valores con los de glucosa de cada grupo para verificar que a un rango de valores del carbohidrato corresponda igualmente un único rango de valores de conductancia y resistencia, para posteriormente hacer una integración de estos datos y de esta manera realizar una aproximación de los resultados obtenidos; sin embargo no es trivial la manera en la cual se realiza este procedimiento, debido a que se deben considerar diversos factores al momento de hacer las mediciones, desde el tipo de piel de las personas, o el lugar en el cual se coloquen los sensores, ya que la capilaridad de las personas puede variar tanto en cada persona, como en cada uno, varía dependiendo la parte del cuerpo en la cual se desee realizar la medición con el sensor GSR, además hay que tomar en cuenta otros factores como lo son el historial clínico de las personas, su estilo de vida, establecer un ayuno para que sus niveles tanto de conductancia, resistencia y glucosa sean estables, además de que de preferencia se requiere que las personas al momento de realizar las mediciones se encuentren en un estado de reposo, para que no haya variaciones en los datos que se obtengan.

Para poder realizar esta aproximación, se parte primero que nada de las unidades en las cuales se realizan las mediciones de los niveles de glucosa, que existen dos unidades como referencia para realizar las mismas, que son: mg/ml y mmol/L, para este caso y el trabajo que se está realizando, se utilizan los mmol/l, sin embargo se presenta a continuación como referencia una tabla (tabla 4) que muestra las equivalencias entre los mg/mL y los mmol/L:

Glucosa en mg/dL	Glucosa en mmol/L		Glucosa en mmol/L	Glucosa en mg/dL
35	2		2	35
40	2,2		2,5	45
45	2,5		3	54
50	2,8		3,5	63
55	3,1		4	72
60	3,4		4,5	81
65	3,6		5	90
70	3,9		5,5	99
75	4,2		6	108
80	4,5		6,5	117
85	4,8		7	126
90	5		7,5	135
95	5,3		8	144
100	5,6		8,5	153
110	6,2		9	162
120	6,7		9,5	171
130	7,2		10	180
140	7,8		10,5	189
150	8,4		11	198
160	8,9		11,5	207
170	9,5		12	216
180	10,1		12,5	225
190	10,6		13	234
200	11,2		13,5	243
220	12,3		14	252
240	13,4		14,5	261
260	14,6		15	270

280	15,7		15,5	279
300	16,8		16	288
320	17,9		17	306
340	19		18	324
360	20,2		19	342
380	21,3		20	360
400	22,4		21	378
420	23,5		22	396
440	24,6		23	414
460	25,8		24	432
480	26,8		25	450
500	28		30	540
600	33,6		35	630
800	44,8		40	720
1.000	56		50	900

Tabla 4 Relación de equivalencias entre los valores de mg/mL y mmol/L

Posteriormente se establece la función  $f(x)=(x*100)^2$ , donde  $f(x)$  serán los valores de resistencia que se miden con el sensor GSR y  $x$ , son los valores de glucosa medidos en mmol/l. A continuación se muestra en la tabla 5 los valores obtenidos de la función y en la Fig. 18 el comportamiento que tendrá la misma.

Glucosa (mmol/L)	Resistencia (ohms)	Glucosa (mmol/L)	Resistencia (ohms)
2	40000	11.5	1322500
2.2	48400	12	1440000
2.5	62500	12.3	1512900
2.8	78400	12.5	1562500
3	90000	13	1690000
3.1	96100	13.4	1795600
3.4	115600	13.5	1822500
3.5	122500	14	1960000
3.6	129600	14.5	2102500
3.9	152100	14.6	2131600
4	160000	15	2250000
4.2	176400	15.5	2402500
4.5	202500	15.7	2464900
4.8	230400	16	2560000
5	250000	16.8	2822400
5.3	280900	17	2890000
5.5	302500	17.9	3204100
5.6	313600	18	3240000
6	360000	19	3610000
6.2	384400	20	4000000
6.5	422500	20.2	4080400
6.7	448900	21	4410000
6.9	476100	21.3	4536900
7	490000	22	4840000
7.2	518400	22.4	5017600
7.5	562500	23	5290000
7.8	608400	23.5	5522500
8	640000	24	5760000
8.4	705600	24.6	6051600
8.5	722500	25	6250000
8.9	792100	25.8	6656400
9	810000	26.8	7182400
9.5	902500	28	7840000
10	1000000	30	9000000
10.1	1020100	33.6	11289600
10.5	1102500	35	12250000
10.6	1123600	40	16000000
11	1210000	44.8	20070400
11.2	1254400	50	25000000
		56	31360000

Tabla 5 Valores de glucosa y resistencia en base a la función

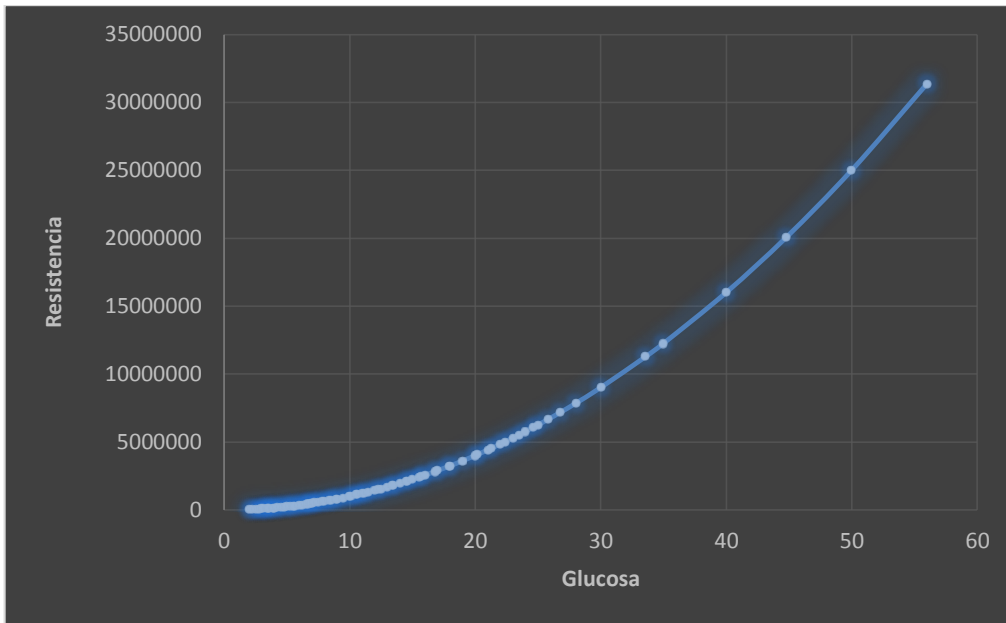


Fig. 18 Gráfica de aproximación entre valores de glucosa en mmol/L y la resistencia en ohms

Por otra parte, en cuestión del hardware, esta aproximación al prototipo del medidor de glucosa no invasivo, se utiliza una tarjeta arduino, un shield de arduino, el e-health sensor shield, y un sensor galvánico de respuesta de la piel, que está compuesto por el ánodo y el cátodo; en la Fig. 19 se muestra el circuito del shield en el módulo GSR, indicando los principales elementos de los cuales se componen.

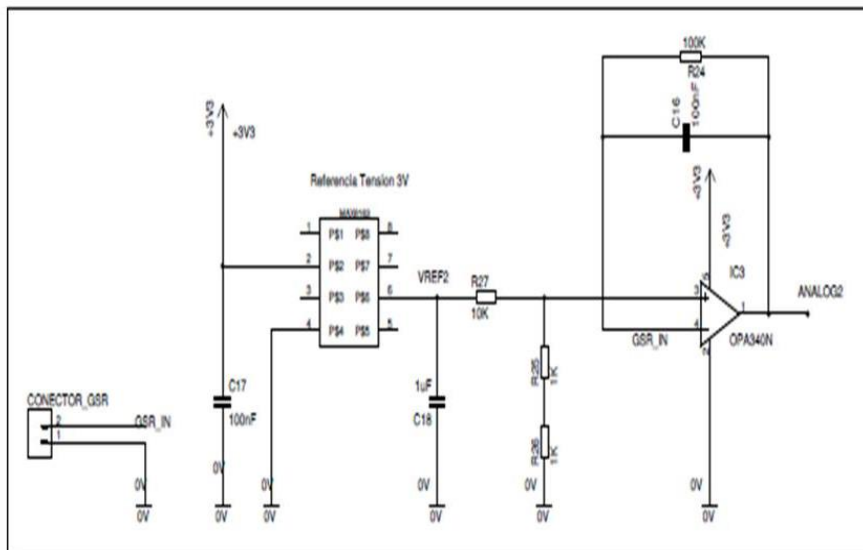


Fig. 19 Circuito del módulo del GSR en e-health shield

Esta aproximación es el primer prototipo, en el cual es importante una distribución y división por módulos que permitan un mejor control y entendimiento de este sistema. La forma en la cual trabajaría esta propuesta de control por módulos da la posibilidad de trabajar por partes, y de algún modo considerar los dos métodos existentes en teoría para la medición de glucosa por un método no invasivo, específicamente en este caso por medio del sudor.

En la parte experimental revisada para esta primera etapa se trabaja con el shield de arduino e-health, el cual permite hacer mediciones de resistencia y conductancia con un sensor de respuesta galvánica de la piel, monitoreo que se realizó bajo distintas condiciones, obteniéndose resultados variados, dependiendo de cada una de ellas.

Para el funcionamiento de este sensor es necesario aplicar un pequeño voltaje, prácticamente imperceptible, mediante uno de los nodos que se conectarán a la persona

Para calcular la conductancia, es necesario hacer varias mediciones previas; primero para determinar el valor del voltaje se hace una operación matemática, donde el valor obtenido por parte del sensor se multiplica por 5, que sería el valor de referencia pico de 5 volts, y el cual hay que calibrar en el shield para que se obtenga como referencia precisa este valor, esto se hace ajustando el shield con el regulador que tiene presente en donde se conecta el sensor y verificando con un multímetro para asegurar que se están utilizando los 5 volts, posteriormente se divide entre 1024 que es el valor de los bytes para poder obtener un dato que sea posible referenciar y procesar por parte de la tarjeta y la computadora, la expresión es la siguiente:  $\text{voltage} = \text{sensorValue} * 5.0 / 1024$ . Después el valor obtenido del voltaje calculado se le resta 0.5 y se divide entre 100000 para posteriormente ser multiplicado por 2, y de esta manera se obtiene el valor de la conductancia entre los dos puntos donde se encuentre conectados los nodos del sensor, dado que el modelo y equipo está utilizando el valor de conductancia obtenido sobre la piel del sujeto, tanto el ánodo, como el cátodo pueden colocarse indistintamente en diferentes partes del cuerpo., la expresión recién mencionada es la siguiente:  $\text{conductance} = 2 * ((\text{voltage} - 0.5) / 100000)$

Para poder calcular la resistencia, dada su propia definición y relación con la conductancia eléctrica, se define como el inverso multiplicativo una de otra, es decir, la resistencia es el inverso multiplicativo de la conductancia, expresado matemáticamente como:  $\text{resistance} = 1 / \text{conductance}$ .

Bajo condiciones estables de una persona, en estado de reposo, sin haber realizado una actividad física extenuante o con un bajo consumo de alimentos se han obtenido algunos valores. Por otra parte personas que realizaron actividades físicas, y cuya sudoración es más perceptible para el sensor se obtienen valores diferentes al anteriormente mencionado, por lo que esto es una limitante y debe considerarse en futuras adecuaciones del prototipo.

```
Conductance : 13.75  
Resistance : 163157.89  
  
Conductance : 6.23  
Resistance : 210061.59  
  
Conductance : 7.30  
Resistance : 177296.34  
  
Conductance : 7.99  
Resistance : 158114.37
```

Fig. 20 Datos obtenidos de personas con condiciones de reposo

```
Conductance : 2.71  
Resistance : 471428.50  
  
Conductance : 3.39  
Resistance : 322713.00  
  
Conductance : -1.00  
Resistance : 322713.00
```

Fig. 21 Datos obtenidos en personas que realizaron actividad física elevada y/o con posible padecimiento de DB

Conductance : 1.73  
Resistance : 612575.00

Conductance : 1.83  
Resistance : 547059.00

Conductance : -1.00  
Resistance : 695918.43

Fig. 22 Datos obtenidos de personas con actividad física mayor, emociones altas y muy posiblemente enfermos de DB

A continuación se colocan unas fotografías de cómo se conecta y funciona la propuesta del prototipo propuesto:



Fig. 23 E-health sensor shield



Fig. 24 E-health sensor shield y sensores GRS



Fig. 25 Propuesta de prototipo conectado

## Conclusiones y Trabajo a Futuro.

En la actualidad es importante el poder generar en las personas una cultura de prevención, ya que muchas veces se tiene un problema de salud presente sin saber que se padece, lo que se busca realizar con este trabajo es que la gente tenga acceso a un dispositivo de fácil manejo para que puedan realizar un monitoreo de su salud, en específico en este caso de sus niveles de glucosa y evitar posibles complicaciones respecto al desarrollo de la diabetes.

Otro punto a considerar, es que el uso de diferentes tecnologías permite el desarrollo de nuevos dispositivos que sean prácticos, de fácil entendimiento y accesibles para las personas, también cabe mencionar que el trabajo interdisciplinario entre el área médica y la tecnológica pueden permitir a las personas tener formas más eficientes de verificar su estado de salud, sin que esto quiera decir que se puede reemplazar en su totalidad a los especialistas médicos en cada área, sino que por el contrario permita un crecimiento en ambos casos para poder ayudar a que con nuevas tecnologías el área de la salud crezca y sea posible mejorar dichos servicios, en este caso en específico a personas que puedan desarrollar o padezcan diabetes, enfermedad que sin duda alguna es de las más comunes y que pueden presentar mayores complicaciones si no es detectada a tiempo y se le brinda un correcto tratamiento.

El trabajo que se realizó, de elegir una forma no invasiva de monitorear los niveles de glucosa, sin duda alguna puede tener un impacto no solamente en el área médica, sino también en el área social y económica, puesto que como se mencionó durante la introducción, ya en muchos países los exámenes médicos que se realizan con métodos invasivos se están restringiendo, motivo por el cual el desarrollo de tecnologías no invasivas toma un auge importante y sin duda tiene un futuro prometedor.

También es importante mencionar que con este trabajo se han logrado establecer las bases tecnológicas con plataformas computacionales y matemáticas que permiten el monitoreo de glucosa.

Con respecto al trabajo a futuro, se deben realizar pruebas físicas a partir del modelo que se plantea y así poder afinar los detalles y optimizar el mismo. Además obtener un prototipo que sea eficaz en su funcionamiento, adicionalmente se continuará con la investigación sobre el uso de otras tecnologías que pudieran funcionar para elaborar un dispositivo capaz de medir los niveles de glucosa de las personas, y que ya no haya necesidad de utilizar métodos invasivos que son agresivos para los usuarios.

Sin duda el trabajo a realizarse es bastante interesante y aún existe un campo de investigación amplio, no sólo se trata de realizar mediciones de manera trivial, sino que hay que considerar las condiciones de las personas con las que se trabajaría para realizar las pruebas, ya que como primera instancia es importante tomar en cuenta que para lograr un funcionamiento óptimo es necesario lograr la mayor estabilidad posible en el prototipo y modelo que se plantean, motivo por el cual es sumamente recomendable trabajar con grupos de personas perfectamente identificados en sus niveles de glucosa para poder obtener una relación aproximada y que pueda generalizarse para llevarse a una realidad de la medición de la diabetes del paciente.

## Glosario

**Acromegalia** es una enfermedad rara crónica en personas, causada por una secreción excesiva de la hormona del crecimiento, la cual es producida en la glándula pituitaria

**AMOS** Analisis of Momento Structures

**DB** Diabetes Mellitus

**Decalaje** desfase en el tiempo

**DER** Diagrama Entidad Relación.

**DFD** Diagrama de Flujo de Datos

**DMT2** Diabetes Mellitus Tipo 2

**Enantiómeros** (del griego 'ένάντιος', enántios, "opuesto", y 'μέρος', méros, "parte" o "porción"), también llamados isómeros ópticos, son una clase de estereoisómeros tales que en la pareja de compuestos uno es imagen especular del otro y no son superponibles, es decir, cada uno es una imagen especular no superponible con la otra, lo mismo que una mano respecto a la otra.

**Estequiometría** cálculo de las relaciones cuantitativas entre los reactivos y productos en el transcurso de una reacción química

**Feocromocitoma** es el término médico usado para un tumor de la médula suprarrenal de la glándula adrenal.

**FMD** Federación Mexicana de Diabetes

**Glucagonoma** es un tipo de tumor muy poco frecuente que se localiza en el páncreas y tiene la particularidad de producir glucagón.

**Ionóforo** es una molécula soluble en lípidos, usualmente sintetizada por microorganismos para transportar iones a través de una bicapa lipídica de membrana celular.

**Plasmónica** es una rama de la Nanofotónica que se basa en el estudio de los procesos de interacción entre la radiación electromagnética y los electrones de conducción en interfases metal-dieléctrico.

**Transducción** por definición, es la transformación de un tipo de señal o energía en otra de distinta naturaleza.

**Zona glomerular** es una capa delgada de células situada inmediatamente por debajo de la cápsula de la glándula suprarrenal, contribuye casi al 15% de la corteza suprarrenal.

# Bibliografía.

Abdul-Ghani, M. A., Abdul-Ghani, T., Ali, N., & DeFronzo, R. A. (2008). One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes.

American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2012

Booth, F.; Gordon, S.; Carlson, C. & Hamilton, M. (2000). Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J. Appl. Physiol*, 88, 774–787.

Booth, FW., Chakravarthy, M., Gordon, SE. & Spangenburg, E. (2002). Waging War On physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*, 93, 3–30.

Buckingham BA, Kollman C, Beck R, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8 (3): 318-325.

Carulli, L.; Rondinella, S.; Lombardini, S.; Canedi, I; Loria, P. & Carulli, N. (2005). Diabetes, genetics and ethnicity. *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (Suppl. 2), 16–19.

Chico A, Vidal-Ríos P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003; 26 (4): 1153-1157.

Cho OK, Kim YO, Mitsumaki H, Kuwa K. Non invasive measurement of glucose by metabolic heat conformation method. *Clin Chem* 2004; 50:1894-1898.

Clarke WL, Anderson S, Farhy L, et al. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2412-2417.

Completo, L. E. (2011). *La Diabetes En Mexico*. DIABETES.

Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J. Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004; 5 (3): 117-121.

Djakoure-Platonoff C, Radermercker R, Reach G, et al. Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 2003; 29: 159-162

Eaton, S. & Eaton, S. (2003). An evolutionary perspective on human physical activity: implications for health. *Comp Biochem Physiol, Part A* 136, 153–159.

Edward Yourdon, *Análisis Estructurado Moderno*, 1993

Eriksson, K.F. & Lindgärde, F. (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, 34(12), 891-898.

Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time, continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.

Guilbault, G.G., and G. Paleschi (1995). Non-invasive biosensors in clinical analysis. *Biosensors Bioelectron.*, 10, 379-392

Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004; 51:10-15.

<http://arduino.cc/es/Guide/HomePage>

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=4527126>

[http://prezi.com/Od6nrfzwr\\_4r/s-pearl/](http://prezi.com/Od6nrfzwr_4r/s-pearl/)

<http://www.cooking-hacks.com/documentation/tutorials/ehealth-biometric-sensor-platform-arduino-raspberry-pi-medical>

<http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/continua-roig.pdf>

Jones SM, Quarry JL, Caldwell-Mc Millan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7:233-240.

Kim, S.-H., Ma, X., Weremowicz, S., et al. Identification of a locus for maturity-onset diabetes of the young on chromosome 8p23. *Diabetes*, 2004. 53: 1375-1384.

King H., Aubert RE, Herman WH. "Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, projections". *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.

Knowler, W.C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S.E.; Hamman, R.F.; Lachin, J.M.; Walker, E.A. & Nathan, D.M. (2002). Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403.

Kosaka, K.; Noda, M. & Kuzuya, T. (2005). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*, 67(2), 152-162.

Kriska, A. (2003). Can a Physically active lifestyle prevent type 2 diabetes?. *Exerc Sport Sci Rev*, 31(3), 132-137.

Lagarde WH, Barrows FD, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomised, controlled trial. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 159-164.

Landry DW, Bazari H. Approach to the patient with renal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 116.

Leturque, A., E. Brot-Laroche and M. Le Gall (2009). "GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(5): E985-992.

Lindstrom, J.; Ilanne-Parikka, P.; Peltonen, M.; Aunola, S.; Eriksson, J.G.; Hemio, K.; Hamalainen, H.; Harkonen, P.; Keinänen-Kiukaanniemi, S.; Laakso, M.; Louheranta, A.; Mannelin, M.; Paturi, M.; Sundvall, J.; Valle, T.T.; Uusitupa, M. & Tuomilehto, J. (2006). Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368(9548), 1673-1679.

Lodwig V, Heinemann L. Continuous glucose monitoring with glucose sensors: calibration and assessment criteria. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5(4): 572-586.

Ludvigsson J, Hanas R. Continuous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with Type 1 Diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933-938.

Malecki, M. (2005). Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 68(S1), S10-S21.

Nota descriptiva N°312. Enero de 2011. Organización Mundial de la salud. Disponible en:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>

Pan, X.R.; Li, G.W.; Hu, Y.H.; Wang, J.X.; Yang, W.Y.; An, Z.X.; Hu, Z.X.; Lin, J.; Xiao, J.Z.; Cao, H.B.; Liu, P.A.; Jiang, X.G.; Jiang, Y.Y.; Wang, J.P.; Zheng, H.; Zhang, H.; Bennett, P.H. & Howard, B.V. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.

Permutt, A., Wasson, J. & Cox, N. (2005). Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest*, 115, 1431-1439.

Ramachandran, A.; Snehalatha, C.; Mary, S.; Mukesh, B.; Bhaskar, A.D. & Vijay, V. (2006). Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49(2), 289-297.

Ramos, M., & Castillo, C. (2011). Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas. *Ide@s CONCYTEG*, 6(72), 629-646.

So, W.; Ng, M.; Lee, S.C.; Sancke, T.; Lee, H. & Chan, J. (2000). Genetics of Type 2 diabetes mellitus. *HKMJ*, 6, 69-76.

Sreekumar, R.; Halvatsiotis, P.; Schimke, J.C. & Nair, K.S. (2002). Gene Expression Profile in Skeletal Muscle of Type 2 Diabetes and the Effect of Insulin Treatment. *Diabetes*, 51, 1913-1920.

Tanenbergr R, Bode B, Lane W, et al. Use of Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1521-1526.

Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, et al. Accuracy of the modified continuous glucose monitoring system (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(1): 109-114.

Tuomilehto, J.; Lindström, J.; Eriksson, J.G.; Valle, T.T.; Hämäläinen, H.; Ilanne-Parikka, P.; Keinänen-Kiukaanniemi, S.; Laakso, M.; Louheranta, A.; Rastas, M.; Salminen, V. & Uusitupa, M.

Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 3, 344(18), 1343-1350.

Weiss R, Yegorchikov Y, Shusterman A, Raz I. Non-invasive continuous glucose monitoring from the first 62 subjects. ADA Annual Meeting; 2006: P-408.

Yamaoka, K. & Tango, T. (2005). Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 28(11), 2780-2786.