

Glucómetro inductivo: Estudio de viabilidad *in vivo*

C.A. González,^{*,**}
J.M. Campos,^{*}
S.M. Polo,^{*}
S.G. Martínez^{*}

- * Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, D.F., México.
** Sección de Investigación y Postgrado, Escuela Superior de Medicina-Instituto Politécnico Nacional, D.F., México.

Correspondencia:
César A González Díaz
Cda. Palomas s/n,
Col. Lomas de San Isidro,
México, D.F. 11200
Teléfono. (55) 55400759 ext 5.
Fax. (55) 55400759 ext 8.
E-mail. gonzalezantoni@hotmail.com

Artículo recibido: 12/febrero/2009
Artículo aceptado: 2/noviembre/2009

RESUMEN

Las tecnologías de nueva generación orientadas al monitoreo continuo y no invasivo de glucemia en sangre presentan desventajas tales como inespecificidad y pobre sensibilidad. En este trabajo se describe el diseño de un glucómetro no invasivo cuyo principio se basa en la inducción de campos magnéticos de múltiples frecuencias. El objetivo central es evaluar *in vivo* la viabilidad de emplear el corrimiento de ganancia y fase inductiva como medidos indirectos de la concentración de glucosa en un volumen de tejido. Se diseñó un espectrómetro inductivo experimental para el monitoreo no invasivo de la concentración de glucosa en la cola de ratas Wistar. Se estudiaron dos grupos experimentales: un grupo control y un grupo de ratas diabéticas (hiperglucemia inducida). En ambos grupos experimentales se realizaron mediciones directas de la concentración de glucosa en sangre a través de un glucómetro comercial de bandas, así como espectros de corrimiento de ganancia y fase inductiva (0.001 a 50 MHz) estimados a través del espectrómetro inductivo propuesto. El estudio de viabilidad consistió en comparar los datos que arrojaron ambos sistemas de medición. Los resultados indican la viabilidad técnica del concepto biofísico evaluado y sugieren estudios futuros de sensibilidad y especificidad a frecuencias bajas.

Palabras clave: Glucemia, espectroscopía, inducción, magnética.

ABSTRACT

New technologies focused on the continuous and noninvasive glucose monitoring in blood represent non-specificity and poor sensitivity challenges. In this work the design of a noninvasive glucometer which principle is based on the induction of multi-frequency magnetic fields is described. The objective was to evaluate *in vivo* the viability to use inductive phase and gain shift measurements as indicators of the glucose concentration level in biological tissue. An experimental inductive spectrometer was designed and tested for the noninvasive monitoring of glycemia in the tail of Wistar rats. Two experimental groups were studied: control and diabetic (hyperglycemia induced). In both experimental groups direct measurements of the glucose concentration in blood as well as inductive phase and gain shifts spectra (0.001 to 50 MHz) were made through a commercial glucometer and the proposed inductive spectrometer respectively. The viability study compares the data getting trough both measurement systems. The results indicate that the evaluated biophysical concept has technical viability to the noninvasive monitoring of glycemia and suggest future sensitivity and specificity studies at low frequencies.

Key Words: Glycemia, magnetic, induction, spectroscopy.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es un problema relevante de salud pública que requiere una atención prioritaria. Afecta alrededor de 200 millones de personas en el mundo y se calcula que superará los 300 millones en 2025. México actualmente ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo, con una prevalencia nacional de 10.7%. De cada 100 muertes aproximadamente 13 son provocadas por la diabetes. En 2004 se reporta que murieron 15 mil personas más que en el año 2000 a consecuencia de las complicaciones de la diabetes¹.

En México; el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) estima el gasto anual por diabetes en 38 millones de dólares para la Secretaría de Salud y 103 millones de dólares para el IMSS e ISSSTE. En 2004 el IMSS destinó aproximadamente 15 mil pesos para la atención de cada uno de sus derechohabientes con diabetes. La diabetes es la principal causa de demanda de consulta externa en instituciones públicas y privadas, de las cuales la participación de los servicios que ofrece la Secretaría de la Defensa Nacional representan aproximadamente el 9% del total de consultas con un promedio de 7.3 consultas diarias por consultorio¹.

La mayoría de los casos de diabetes que se diagnostican en México (aproximadamente el 90%) presentan la diabetes tipo 2, y es frecuente que muchos de los pacientes con este padecimiento no se den cuenta de su hiperglucemia durante varios años. Esta elevación silenciosa, persistente e inadvertida de la glucosa favorece la presencia de las complicaciones, ya que retarda el tratamiento, por lo menos entre cuatro y siete años antes de que aparezcan los síntomas, con lo cual se incrementa el riesgo de complicaciones crónicas y con ellas la muerte temprana².

Las limitaciones actuales en el tratamiento de la diabetes están asociadas al diagnóstico tardío de la enfermedad, así como a la imposibilidad de monitorear continuamente la respuesta terapéutica. Actualmente existen tecnologías mínimamente invasivas que permiten el monitoreo continuo de los niveles de glucosa, sin embargo, tienen una serie de desventajas tales como la necesidad de colocar los sensores con el auxilio de un profesional de la salud, los sensores tienen periodos de vida útil relativamente cortos entre tres y cinco días, posibles efectos secundarios relacionados a infecciones percutáneas, la necesidad de calibración continua, así como la demanda de consumibles.

De entre los equipos no invasivos que actualmente existen para monitoreo continuo de glucosa destacan los sistemas, cuyos principios de funcionamiento se basan en el empleo del infrarrojo y bioimpedancia. El método del infrarrojo se basa en la medida del coeficiente de absorción causado por la concentración de soluto (glucosa) en sangre, por lo que el mesurado final es una función de la razón soluto/agua, la principal desventaja del método es la inespecificidad del sistema, la cual es dependiente del ángulo de incidencia de la radiación, así como de la existencia de otros solutos³. El método de bioimpedancia se basa en la medida de las propiedades eléctricas de tejido subcutáneo influenciadas por cambios en el balance electrolítico que causan reacciones específicas en sangre y células tisulares como una función de la concentración de glucosa, la principal desventaja corresponde también a la inespecificidad del mesurado, la cual es dependiente de la temperatura tisular, sudor en la epidermis y a la pobre sensibilidad del sistema⁴.

Hiperglucemia en sangre significa una cantidad excesiva de moléculas compuestas por carbono, oxígeno e hidrógeno (glucosa) cuyas características químicas están asociadas a una estructura carbonada (molécula orgánica). Es de esperarse que diferentes concentraciones de glucosa en la sangre signifiquen diferentes niveles de saturación de una razón soluto/agua. En estudios recientes se ha reportado el empleo experimental de la espectroscopia de inducción magnética (EIM) como una técnica para la detección de diferentes concentraciones de agua en un volumen de tejido/fluido⁵, por lo que se propone que EIM es también una técnica pertinente para la detección de diferentes concentraciones de glucosa en tejido biológico asociadas a una razón soluto/agua.

En este trabajo se describe el diseño de un glucómetro no invasivo, cuyo principio de funcionamiento se basa en la inducción de corrientes a través de EIM. El concepto biofísico que se estudia consiste en la estimación indirecta de la concentración de glucosa a través de las propiedades eléctricas de un volumen de tejido cuyos cambios en su razón soluto/agua son dependientes de la concentración de glucosa. El objetivo de este estudio experimental es evaluar *in vivo* la viabilidad técnica del concepto biofísico propuesto como mesurado indirecto de la concentración de glucosa en especies menores de experimentación.

II. METODOLOGÍA

A. Glucómetro inductivo experimental

Se diseñó y construyó un espectrómetro inductivo prototipo de propósito general, para este estudio el sistema se adaptó como glucómetro inductivo experimental. El sistema está constituido por cinco módulos: Sintetizador digital, transceptor, detector de magnitud y fase, convertidor A/D y computadora personal. La Figura 1 ilustra el diagrama a bloques del sistema completo. Una descripción general del sistema así como de la arquitectura de cada módulo que lo integra se explica como sigue: El sintetizador digital está integrado por el generador de funciones marca HP modelo 8116A (Hewlett-Packard Inc. Palo Alto, CA. USA), el cual nos permite hacer un barrido en frecuencia en un ancho de banda de 50 MHz. El transceptor está integrado por los elementos inductor y sensor de campo magnético, ambos elementos constituidos por una bobina circular de 5 espiras, con un diámetro de 2.54 cm y construidas con alambre magneto calibre

AWG26. Las bobinas fueron alineadas coaxialmente, separadas a una distancia de 2 cm y montadas sobre un cilindro de acrílico. La inductancia de las bobinas calculada en base a la ley de Faraday es de $1.1 \mu\text{H}$. La Figura 2 muestra la configuración de las bobinas como elementos inductor y sensor de campo magnético. El módulo sintetizador digital se acopla para inyectar una corriente alterna aproximada de 10 mA a la bobina generadora de campo magnético, la cual permite generar e inducir campos magnéticos de diferentes frecuencias e intensidades en un volumen de tejido biológico *in vivo*, la perturbación de dichos campos como una función de las propiedades eléctricas del volumen en estudio es detectado a través de la bobina sensor. Las señales en ambas bobinas (generador y sensor de campo magnético) se adecuan a través del circuito integrado AD8302 (Analog Device Inc. Norwood MA. USA) que a su vez actúa como elemento detector de magnitud y fase para estimar el corrimiento de ganancia y fase inductivo debido a la interacción del campo magnético inducido y el volumen de tejido. El convertidor A/D se integró a

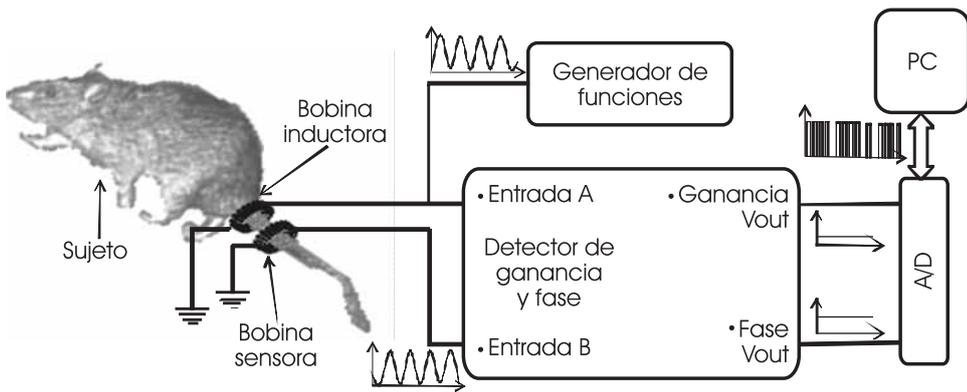


Figura 1. Diagrama a bloques del glucómetro inductivo experimental. Se incluye la representación de un sujeto experimental para evaluación *in vivo*.

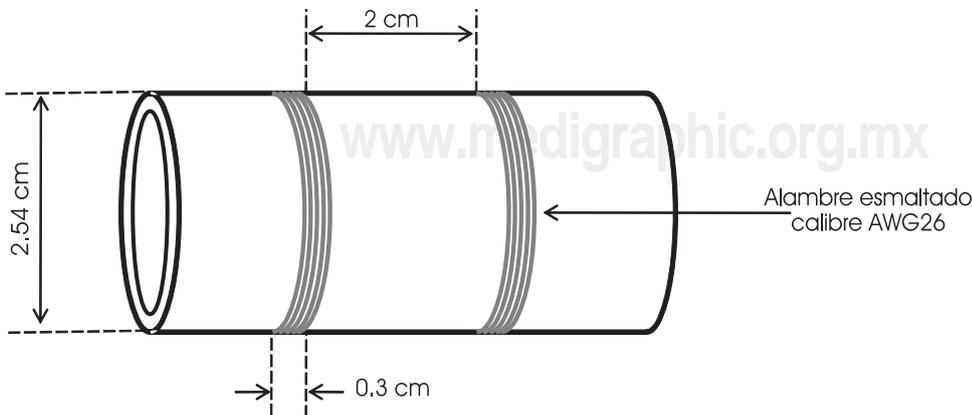


Figura 2. Diseño del arreglo de bobinas inductor y sensor de campo magnético para monitoreo de concentración de glucosa.

través de la tarjeta de adquisición de datos USB-1408FS (Computing Measurements Inc. Norton MA. USA), dicha tarjeta digitaliza la información proporcionada por el módulo detector de magnitud y fase para posteriormente ser capturada y procesada a través de una computadora personal marca HP modelo PCm7630la (Hewlett-Packard Inc. Palo Alto, CA. USA) y un programa desarrollado en el software LabView (National Instruments Inc. Austin, TX. USA). Dicho programa sincroniza la función de adquisición de la tarjeta USB-1408FS a una velocidad de 48,000 muestras/seg y almacena los corrimientos de magnitud y fase inductivos como un valor de DC a razón de 30 mV/dB y 10 mV/grado para magnitud y fase respectivamente. Para cada frecuencia de operación, el dato almacenado es un promedio sobre 1,024 muestras.

B. Modelo experimental *in vivo*

El modelo experimental *in vivo* se basa en la inducción de hiperglucemia en especies menores de experimentación. Para el efecto se emplearon ratas Wistar de 200 a 280 gramos de peso con un tiempo de vida de 8 a 14 semanas. La inducción de hiperglucemia se realizó a través de la administración intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) a una dosis de 50 mg/kg⁶. Los ejemplares fueron criados en cajas de polietileno con bebederos de 500 ml. Se empleó cama de aserrín delgado de 5 a 10 mm de grosor, estéril y libre de polvo para capturar las secreciones. Se utilizó una balanza granataria para control de peso en un ambiente controlado con agua y alimento. La STZ se pesó en una balanza analítica y posteriormente se disolvió en un buffer de citratos (ácido cítrico y citrato de sodio, pH = 4.0). La administración intraperitoneal se realizó con una jeringa de 1 ml. Se comprobó la inducción de hiperglucemia 72 horas después de la administración de la STZ a través de mediciones de glucosa en sangre periférica. Para medir la glucosa se tomó una gota de sangre de la punta de la cola de cada animal y se midió la concentración de glucosa con un glucómetro comercial y bandas reactivas; ambos de la marca OneTouch-Ultra (LifeScan Inc. Milpitas, CA USA). El criterio de inclusión como sujeto diabético fue una concentración de glucosa superior a 200 mg/dl.

C. ESTUDIO DE VIABILIDAD

Se estudiaron dos grupos experimentales: un grupo control, n = 3 (sin hiperglucemia) y un grupo de ra-

tas diabéticas, n = 3 (hiperglucemia). El estudio de viabilidad consistió en lo siguiente: 1. Medición directa de la concentración de glucosa en los sujetos de ambos grupos experimentales a través del glucómetro de bandas. 2. Estimación de espectros de corrimiento de ganancia y fase a través del sistema glucómetro inductivo experimental propuesto. La medición se realizó en la cola de los sujetos de ambos grupos experimentales a las frecuencias de 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 30 y 50 MHz. 3. Comparación de los datos de concentración de glucosa y espectros de corrimiento de ganancia y fase adquiridos. La Figura 3 ilustra la configuración experimental del sistema *in vivo*. El protocolo experimental se ajustó a los criterios internacionales para el cuidado y manejo de animales de laboratorio y fue aprobado por el Comité de Bioética Institucional.

III. RESULTADOS

A. Concentración de glucosa en sangre

El Cuadro 1 muestra los datos de concentración de glucosa en sangre que se obtuvieron en los sujetos de ambos grupos experimentales. Los datos sugieren la evaluación de dos grupos extremos con concentraciones de glucosa normales e hiperglucemia.

B. Espectros de corrimiento de ganancia y fase

La Figura 4 muestra los promedios de los espectros de corrimiento de ganancia y fase inductivo esti-

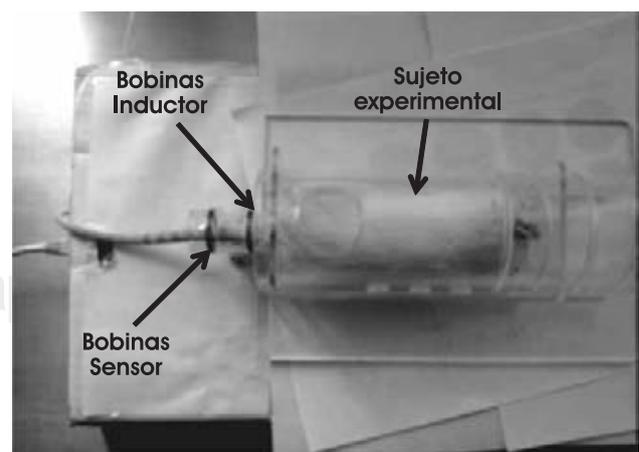


Figura 3. Configuración experimental de bobinas inductor y sensor de campo magnético para monitoreo de concentración de glucosa *in vivo*.

Cuadro 1. Concentración de glucosa en sangre.

Sujeto	Grupo control n = 3 (ml/dl)	Grupo hiperglucemia n = 3 (ml/dl)
1	103	> 600
2	106	> 600
3	109	517
Promedio	106	572
stdv	3	47

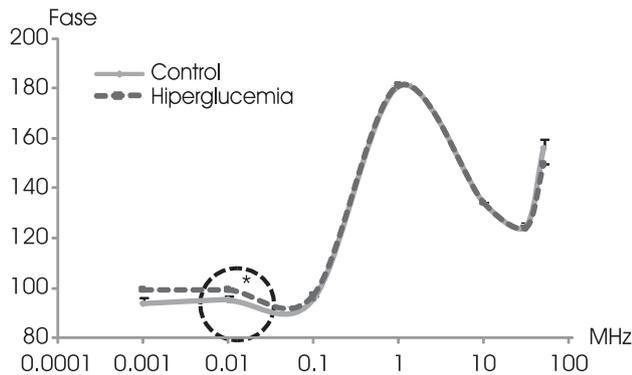
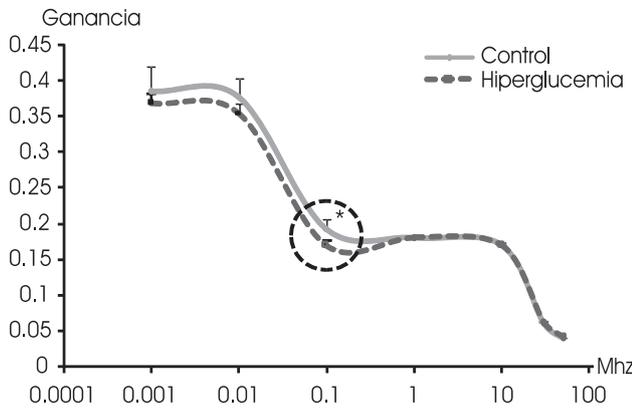


Figura 4. Promedios de los espectros de corrimiento de ganancia (Volts) y fase (Grados) inductiva estimados *in vivo*. Los datos fueron estimados en la cola de los sujetos de ambos grupos experimentales (* P < 0.05).

mados en la cola de los sujetos de ambos grupos experimentales. Los datos indican sensibilidad a la concentración de glucosa a ciertas frecuencias específicas. Los puntos con mayor sensibilidad fueron marcados en un círculo de línea punteada y corresponden a las frecuencias de 0.1 y 0.01 MHz para el caso de corrimiento de ganancia y fase respectivamente. Una prueba T de medias independientes para cada punto a las frecuencias más sen-

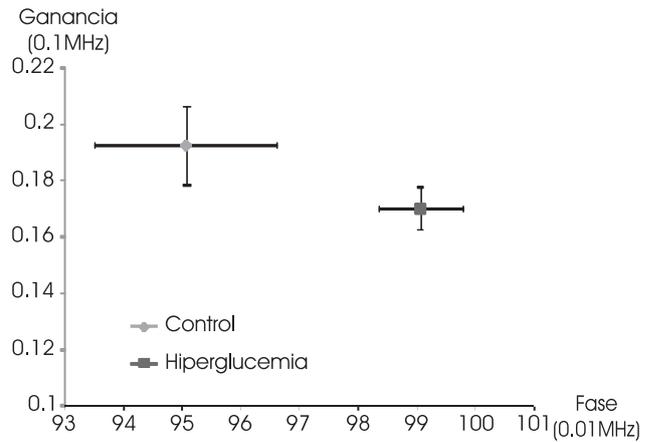


Figura 5. Promedios de ganancia y fase inductiva a 0.01 y 0.1 MHz.

sibles arroja diferencias estadísticamente significativas (P < 0.05), por lo que los datos se agrupan caracterizando dos condiciones diferenciables que pueden ser asociadas a concentraciones extremas de glucosa en sangre.

IV. DISCUSIÓN

Los valores promedio de las concentraciones de glucosa en sangre registradas a través del glucómetro de bandas convencional reflejan dos grupos experimentales agrupados en dos extremos: normal vs hiperglucemia, lo cual puede interpretarse como un desarrollo adecuado del procedimiento de inducción de hiperglucemia en el grupo de ratas diabéticas. De acuerdo con los datos reportados en el Cuadro 1, el grupo hiperglucemia presenta una variabilidad de concentraciones de glucosa sustantivamente mayor con respecto al grupo control, lo anterior se puede explicar por la variabilidad natural de los sujetos experimentales para metabolizar la STZ cuyo mecanismo de acción es destruir selectivamente las células β del páncreas a través de una acción citotóxica mediada por especies reactivas de oxígeno.

La Figura 5 muestra que las frecuencias que mostraron mayor sensibilidad a la concentración de glucosa fueron 0.01 y 0.1 MHz que corresponden a la parte superior de la región de dispersión alfa y parte inferior de la región de dispersión beta respectivamente⁷, lo cual sugiere que algunos de los mecanismos macromoleculares que pueden estar interactuando con las corrientes inducidas en el volumen de tejido en estudio a tales frecuencias son la respuesta molecular de proteínas, estructuras intrace-

lulares, mecanismos de pérdidas de conductividad y difusión iónica⁷.

Hiperglucemia significa una cantidad excesiva de moléculas orgánicas (carbohidratos) disueltas en la sangre, tales moléculas representan polialcoholes con propiedades polares por su capacidad de formar puentes de hidrógeno. Por otra parte la glucosa requiere de un co-transportador para su introducción a la célula (proteína inducida por la señalización del receptor de insulina), y al introducirse a la célula siempre lo hace acompañada de sodio y agua, lo cual cambia su osmolaridad interna. Por lo anterior; los corrimientos de ganancia y fase inductiva detectados pueden explicarse en términos del efecto combinado de la interacción de corrientes inducidas en la estructura molecular de la glucosa y las diferentes proporciones iónicas dependientes de la osmolaridad celular (concentración soluto/agua), tales condiciones bioquímicas afectan las propiedades eléctricas conductivas del volumen de tejido en estudio e implícitamente la magnitud y fase del campo magnético compuesto detectado en la bobina sensor.

Un diagrama de Nyquiste permite observar el efecto combinado del traslape de las regiones de dispersión alfa y beta en el corrimiento de ganancia y fase inductivo a frecuencias específicas. La Figura 5 representa el mapeo de la interacción de la ganancia y fase inductiva a 0.01 y 0.1 MHz respectivamente. La misma figura muestra el agrupamiento de los datos correspondientes a ambos grupos experimentales en regiones diferentes, lo cual sugiere que la perturbación de un campo magnético inducido en un tejido con diferentes concentraciones de glucosa es influenciada por múltiples mecanismos de relajación tisular dependientes de frecuencia, sin embargo es necesario realizar estudios adicionales que permitan caracterizar sensibilidad y especificidad del mecanismo de interacción propuesto.

V. CONCLUSIÓN

La EIM ofrece viabilidad técnica para utilizarse en la detección no invasiva de concentraciones de

glucosa en un volumen de tejido. El ancho de banda en el que se observó sensibilidad se encuentra alrededor de 0.01 a 0.1 MHz. El fenómeno inductivo para estimar concentraciones de glucosa en tejidos está asociado a diversos mecanismos macromoleculares dependientes de frecuencia. El presente estudio aporta sustento experimental que permitirán diseñar estudios futuros teóricos y experimentales orientados a la determinación de sensibilidad y especificidad del concepto biofísico propuesto como mesurado indirecto de glucemia.

RECONOCIMIENTOS

El sustento teórico y experimental de este estudio está basado en la patente otorgada: Rubinsky B y González CA «Volumetric Induction Phase Shift Detection System for Determining Tissue Water Content Properties». (No. 7'638,341). EUA 2009. Y la solicitud de patente: González CA «Sistema no invasivo para la detección de la concentración de glucosa en tejidos biológicos a través de campos magnéticos de diferentes frecuencias». (MX/a/2008/013891, MX/E/2008/070610). IMPI México 2008.

BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Mexicana de Diabetes A.C. <http://www.fmdiabetes.com/v2/paginas/index.php>. (última visita: 14 junio 2008).
2. Investigación y desarrollo, periodismo de ciencia y tecnología. <http://www.invdes.com.mx/antiores/Junio2001/htm/diabem.html> (Última visita: 14 junio 2008).
3. Klonoff D. Noninvasive blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1997; 20: 433-443.
4. Hayashi Y et al. Dielectric spectroscopy study of specific glucose influence on human erythrocyte membranes. *J Phys D Appl Phys* 2003; 36: 369-374.
5. Gonzalez CA, Rubinsky B. Detection of brain oedema with frequency dependent phase shift electromagnetic induction. *Physiol. Meas.* 2006; 27: 539-552.
6. Bennett RA, Pegg AE. Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. *Cancer Res* 1981; 41: 2786-2790.
7. Grimnes S, Martinsen OG. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. Academic Press 2000; 3: 84.