

Detección no invasiva de niveles de glucemia a través de espectroscopia de inducción magnética: estudio de viabilidad en pacientes diabéticos

Cap. 1/o. P.M. Olivia Eugenia **Rodríguez-Rodríguez,*** Cap. 1/o. P.M. Martha Elena **Florencia-Emilio,*** Becaria de la Rep. de El Salvador Ana Raquel **Castillo-Regalado,*** Tte. Cor. M.C. Salvador **Polo-Soto,**** Tte. Cor. M.C. Sergio **Martínez-Salas,**** Cap. 1/o. I.C.E. César Antonio **González-Díaz****

Escuela Médico Militar-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea-Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

RESUMEN

Introducción. El presente estudio evalúa la viabilidad de la Espectroscopia de Inducción Magnética (EIM) como técnica no invasiva para la determinación de niveles de glucemia en tejido biológico.

Material y método. Se realizaron mediciones de la concentración de glucosa en pacientes diabéticos normo e hiperglucémicos utilizando un glucómetro comercial de bandas reactivas. Los valores de glucemia se asociaron con mediciones de EIM realizadas en el volumen del dedo índice del paciente. Las mediciones de EIM se realizaron empleando un espectrómetro inductivo experimental cuyo mesurado es el corrimiento de fase inductivo a múltiples frecuencias. La viabilidad de la técnica de EIM como método de medición de la concentración de glucosa se evaluó utilizando análisis de correlación lineal y técnicas de exploración multivariada.

Resultados. Los resultados indican que es posible identificar diferentes niveles de glucemia a través de mediciones del corrimiento de fase inductivo a frecuencias específicas inferiores a 1 MHz.

Conclusión. Aún se requieren estudios futuros relativos al análisis de patrones característicos del espectro de corrimiento de fase inductivo asociados a la concentración de glucosa.

Palabras clave: Viabilidad, niveles de glucemia, técnica no invasiva, tejido biológico.

Non-invasive detection of blood glucose levels by magnetic induction spectroscopy: feasibility study in diabetic patients

SUMMARY

Introduction. This work describes a viability study of Magnetic Induction Spectroscopy (MIS) as a non invasive technique to determine different glucose levels in biological tissue.

Material and method. Glucose concentrations were measured in euglycemic and hyperglycemic diabetic patients by a commercial glucometer device. The glycemic values were associated to MIS measurements taken in a volume of the patient's finger. The MIS measurements were developed by an experimental inductive spectrometer which detects the inductive phase shift at multiple frequencies. The viability of the MIS technique to determine glucose concentrations was evaluated by lineal correlation and multivariate exploration techniques.

Results. The results show the possibility to identify different glycemic levels by inductive phase shift measurements at specific frequencies below 1MHz.

Conclusion. Further studies regarding the analysis of the characteristic inductive phase shift patterns associated to the glucose concentration are warranted.

Key words: Viability, glucose levels, noninvasive technique, biological tissue

*Escuela Médico Militar-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. México. **Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Laboratorio Multidisciplinario de Investigación-Area de Bioingeniería. México.

Correspondencia:

Cap 1/o. I.C.E. César Antonio González Díaz

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Cda. de Palomas s/n esq. c/Periférico, Col Lomas de San Isidro, C.P. 11200, México, D.F. Correo electrónico: c.cesar.gonzalez@gmail.com

Recibido: Mayo 12, 2009.

Aceptado: Octubre 25, 2009.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema relevante de salud pública, de acuerdo con la información disponible, en 1995 el país ocupaba el décimo lugar mundial con 4 millones de enfermos, y se estima que para el 2025 ocupará el séptimo con 12 millones.¹

Las limitaciones actuales en el tratamiento de la DM2 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 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 recalibración continua que implica pinchazos en los dedos muchas veces dolorosos, así como la demanda de consumibles de costo elevado no accesible a todos los segmentos económicos de la población.²

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 solutos.²

El método de bioimpedancia se basa en la medida de las propiedades eléctricas del tejido subcutáneo influenciadas por cambios en el balance electrolítico que causan reacciones específicas en sangre y 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 sistema.³ Modelos con estos inconvenientes son el GlucoWatch® G2 TM Biographer y el Sistema de Monitorización Continua de Glucosa.⁴

Estudios teóricos y experimentales recientemente desarrollados por nuestro grupo demuestran que cambios en la proporción del contenido electrolítico en diferentes tipos de tejido son posible detectarse a través de cambios en las curvas de EIM, tales cambios se observan como corrimientos de fase inductivo dependientes de las propiedades eléctricas del tejido asociadas a su contenido iónico.⁵

En un estudio reciente realizado en el Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, se evaluó con animales vivos un glucómetro inductivo experimental para la estimación indirecta y no invasiva de la concentración de glucosa, se observaron a dos poblaciones de ratas Wistar, una a la que se le indujo hiperglucemia y el grupo control. Los resultados indican que las frecuencias de las ondas electromagnéticas muestran

sensibilidad entre 0.01 y 0.1 MHz.⁶ Asimismo, se 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 extracelulares, mecanismos de pérdidas de conductividad y difusión iónica. Tales factores han sido asociados con la impedancia característica de tejidos.⁷

Como una continuación de la línea de investigación que se realiza en el Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, en este estudio se propone un estudio preclínico para determinar la viabilidad de utilizar EIM como técnica no invasiva para la estimación indirecta de la concentración de glucosa. El método propuesto se basa en la medida indirecta de cambios en las propiedades eléctricas de un volumen de tejido en el dedo índice del paciente influenciado por cambios en la razón soluto/agua dependientes de la concentración de glucosa presente.

Métodos

Diseño experimental

Se seleccionó un grupo de 60 pacientes diabéticos de la Unidad de Especialidades Médicas del Servicio de Sanidad Militar. A todos los pacientes se les realizaron mediciones antropométricas, signos vitales, así como EIM en el dedo índice de la mano derecha a través de un espectrómetro inductivo prototipo configurado como glucómetro inductivo experimental. El mesurado estándar de referencia fue la concentración de la glucosa estimada indirectamente a través de un glucómetro comercial de bandas reactivas (OptiumX-ceed, Abbott). Se comparó la información relativa a las propiedades eléctricas del tejido proporcionada a través de EIM con respecto al mesurado de referencia.

Antropometría y signos vitales

Se realizaron mediciones en los pacientes voluntarios de las variables de talla utilizando un estadímetro, peso corporal con una báscula clínica, perímetro abdominal con una cinta métrica e I.M.C. utilizando el índice de Quetelet.⁸

En todos los casos, las frecuencias cardíaca y respiratoria del estado de reposo fueron auscultadas mediante un estetoscopio; las presiones sistólica y diastólica sanguíneas fueron medidas clínicamente mediante un esfigmomanómetro de columna de mercurio (Boum) con el voluntario en posición de sentado. La temperatura fue medida utilizando un termómetro de mercurio.

Glucómetro inductivo experimental

El prototipo experimental que se utilizó como glucómetro inductivo fue diseñado y construido en el área de Bioingeniería del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. El sistema se compone de cinco módulos:

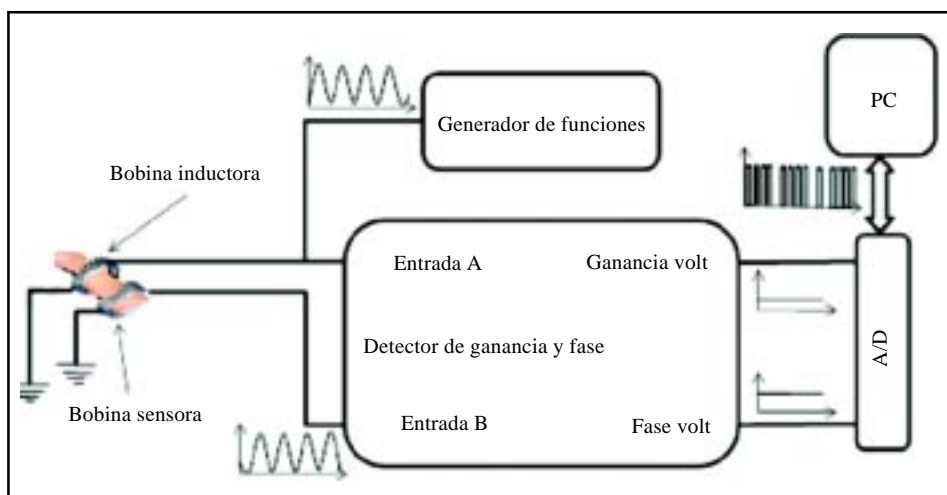


Figura 1. Diagrama a bloques de espectrómetro inductivo desarrollado en el Departamento de Bioingeniería del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la E.M.G.S. El sistema muestra la configuración del sistema y bobinas sensores como glucómetro inductivo experimental.

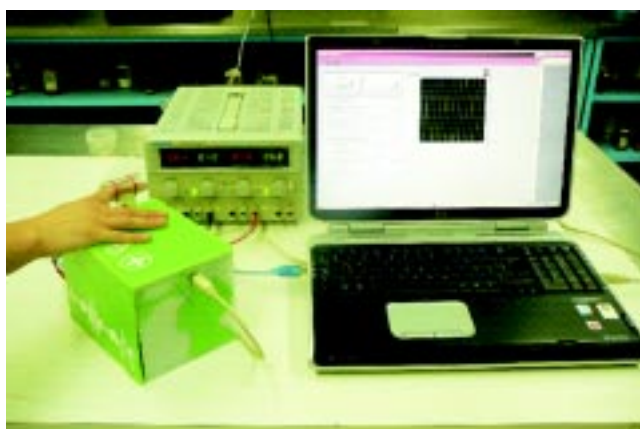


Figura 2. Montaje experimental del espectrómetro inductivo prototipo desarrollado en el Departamento de Bioingeniería del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la E.M.G.S. El sistema se encuentra configurado como glucómetro inductivo experimental empleando un arreglo de bobinas colocadas alrededor del dedo índice del paciente.

El sintetizador digital genera una corriente alterna de múltiples frecuencias a pasos preprogramados. El transceptor consta de una primera bobina generadora de campo magnético y una segunda bobina detectora de dicho campo perturbado por la influencia del volumen de tejido en estudio (dedo índice del paciente), el cual es colocado entre ambas bobinas (Figura 2). El detector de magnitud y fase estima el corrimiento de fase inductivo entre la bobina generadora y detectora de campo magnético. El convertidor A/D digitaliza la información proporcionada por el modulo detector de magnitud y fase. El sistema utiliza una PC como interfaz de control y plataforma para el procesamiento de los datos. A todos los pacientes se les realizó la medición de EIM con el glucómetro inductivo prototipo programado para emitir corrientes en el rango de frecuencias de 0.001-100MHz divididos en cinco décadas, se barrieron un total de 50 frecuencias.

Todos los análisis estadísticos de los datos se realizaron con el paquete estadístico STATISTICA versión 7.0.

Resultados

En el *cuadro 1* se presenta una descripción de las medidas antropométricas, signos vitales y glucemias de los pacientes voluntarios participantes en el estudio; se observa el valor promedio, los valores mínimos y máximos, así como

Cuadro 1. Descripción de variables antropométricas y signos vitales.

	N	Promedio	Mínimo	Máximo	Std.Dev.
Edad (años)	60	54.71	21.00	88.00	18.52
Peso (kg)	60	68.00	47.00	120.00	12.15
Talla (m)	60	1.58	1.42	1.80	0.10
PAM (mmHg)	60	92.66	73.33	110.00	8.50
FR (rpm)	60	18.76	14.00	25.00	2.05
FC (lpm)	60	75.01	60.00	95.00	8.28
Temp (C)	60	36.19	36.00	36.60	0.23
Glucosa (mg/dL)	60	176.68	52.00	500.00	101.48
Diametro dedo (cm)	60	5.57	4.50	6.50	0.55
Perim abdom (cm)	60	94.01	67.00	120.00	12.01
IMC	60	27.12	18.42	41.03	4.11

la desviación estándar registrados. La dispersión de los datos es adecuada para explorar valores de EIM en un amplio rango de glucemias.

Se estimó el coeficiente de correlación de Pearson para todos los valores de corrimiento de fase inductivo determinados a través del espectrómetro inductivo prototipo con respecto a las concentraciones de glucosa estimadas con el glucómetro de bandas reactivas. Los resultados no mostraron correlación significativa entre dichas variables, por lo que se asume que no existe una dependencia lineal evidente entre la EIM y la concentración de glucosa sérica.

Un análisis con técnicas de exploración multivariada se orientó a buscar los factores que mejor caracterizan los patrones de las curvas de EIM asociadas a diferentes niveles de glucemia. Para el efecto se realizó una categorización de los datos para tres niveles de glucemia de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-015-SSA2-1994) para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.

Las concentraciones de glucosa para los tres niveles de glucemia categorizados fueron:

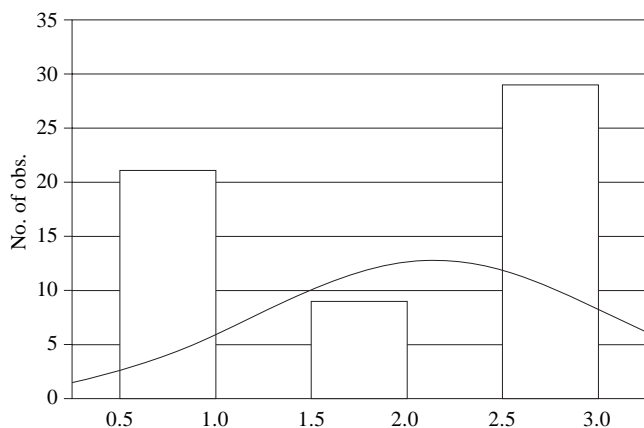
Nivel 1: [Glucosa] \leq 110 mg/dL.

Nivel 2: $110 < [\text{Glucosa}] < 140$ mg/dL.

Nivel 3: [Glucosa] \geq 140 mg/dL.

Un histograma de distribución de frecuencias muestra el total de pacientes que se agruparon atendiendo a la categorización planteada (Figura 3). Una gráfica de cajas muestra los valores promedios de concentraciones de glucosa sérica de todos los pacientes del estudio agrupados en tres niveles de glucemia de acuerdo con la categorización de referencia (Figura 4).

Una gráfica de los promedios de corrimiento de fase inductivo para los tres niveles de glucemia seleccionados



Nivel 1: [Glucosa] \leq 110 mg/dL, Nivel 2: $110 \text{ mg/dL} < [\text{Glucosa}] < 140 \text{ mg/dL}$, Nivel 3: [Glucosa] \geq 140 mg/dL.

Figura 3. Histograma de frecuencias de los valores de concentración de glucosa registrados en todos los pacientes voluntarios a través de glucómetro convencional de bandas reactivas y categorizadas en tres niveles de glucemia según la NOM-015-SSA2-1994.

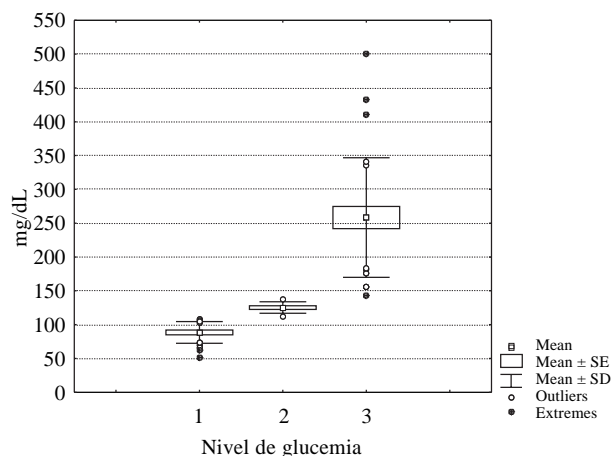


Figura 4. Valores promedios y dispersión de las concentraciones de glucosa registradas en todos los pacientes voluntarios a través de glucómetro comercial de bandas reactivas, los datos se encuentran categorizadas en tres niveles de glucemia atendiendo a la NOM-015-SSA2-1994.

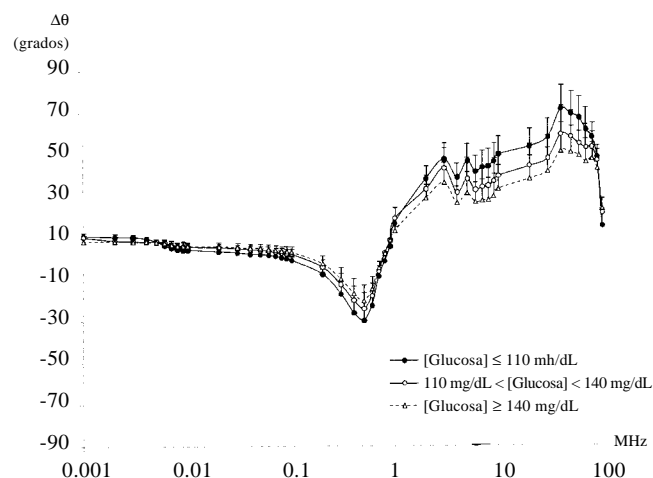
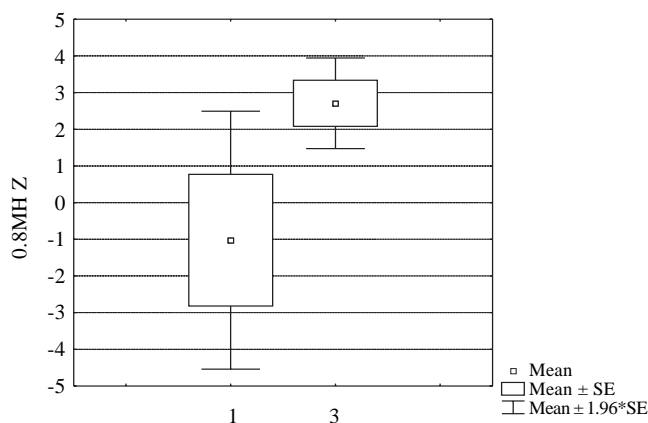


Figura 5. Espectros del corrimiento de fase inductivo. Valores promedio de los corrimientos de fase inductivos detectados en cada frecuencia con el glucómetro inductivo experimental. Los datos se presentan agrupados en tres niveles de glucemia, las barras representan desviaciones estándar.

muestra una tendencia de los datos a agruparse en tres patrones de curvas característicos (Figura 5). Un análisis de varianza de una vía para los tres niveles de glucemia a cada frecuencia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tres niveles de glucemia. Sin embargo, una prueba t para muestras independientes mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las medias de los niveles de glucemia 1 y 3 a la frecuencia de 0.8 MHz (Figura 6).

Con la finalidad de reducir dimensionalidad se realizó un análisis de componentes principales, el cual busca eliminar el mayor número de variables perdiendo la menor cantidad de información posible, es así que de 50 variables se obtienen tres componentes principales que mejor caracterizan la información de EIM, tales componentes princi-



Nivel 1: ≤ 110 mg/dL, Nivel 3: ≥ 140 mg/dL.

Figura 6. Valores promedio del corrimiento de fase inductivo medido a 0.8 MHz con el glucómetro inductivo experimental para los niveles de glucemia 1 y 3. Un prueba *t-Student* para muestras independientes indicó diferencias significativas entre los promedios de ambos niveles de glucemia ($t = -2.20$, $gl = 48$, $P = 0.032$).

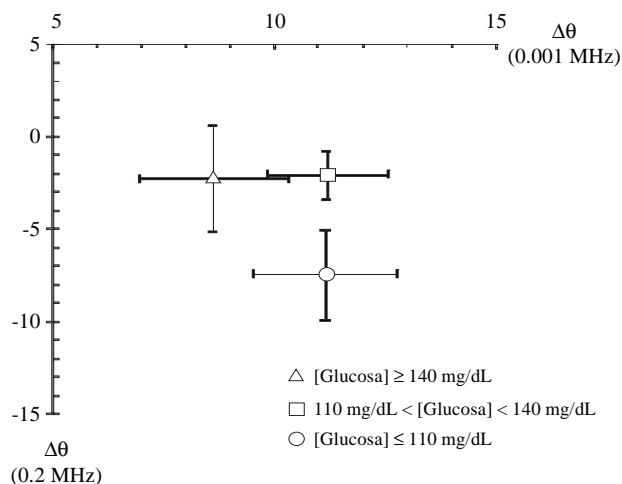


Figura 7. Diagrama de dispersión de componentes principales. La gráfica muestra el valor promedio y desviaciones estándar de los corrimientos de fase inductivos detectados a las frecuencias que caracterizan los dos primeros componentes principales del espectro evaluado. La grafica muestra un agrupamiento natural de los datos en tres regiones específica atendiendo a la categorización de tres niveles de glucemia.

pales se encontraron a las frecuencias de 0.2, 0.001 y 0.9 MHz, representando un valor porcentual del total de la información contenida en los datos de EIM de aproximadamente el 78.38, 10.29 y 4.03%, respectivamente.⁹ Por simplicidad se seleccionaron los dos primeros componentes principales que representan entre ambos aproximadamente 89% del total de la información y se graficaron en un diagrama de dispersión los valores promedio a sus respectivas frecuencias para cada nivel de glucemia, se incluyeron las barras de desviación estándar (Figura 7). La gráfica de componentes principales muestra un agrupamiento axiomático de los niveles 1 y 3, a diferencia del nivel 2 que muestra desviaciones estándar con tendencia a traslaparse con los datos del nivel 3.

Discusión

Los resultados de la prueba *t-Student* para medias independientes, así como el análisis de componentes principales muestran que los datos de EIM permiten identificar niveles de glucemia característicos a frecuencias inferiores a 1 MHz, tales resultados son consistentes con estudios experimentales previos reportados por nuestro grupo.^{6,10} La inducción de corrientes en tejido biológico a frecuencias bajas refleja las características estructurales relativas al espacio intersticial, por lo que la impedancia observada a esas frecuencias corresponde fundamentalmente al contenido extracelular.⁵

Está documentado que el balance electrolítico a través de la barrera hemática y el tejido cambia atendiendo a reacciones específicas celulares dependientes de la concentración de glucosa,³ en este sentido la tendencia a incrementar el corrimiento de fase inductivo a bajas frecuencias que se observa en la figura 4 indican que existe un cambio en la conductividad eléctrica intersticial dependiente de la concentración de glucosa, dicho cambio puede ser explicado debido a que en hiperglucemia la relación soluto/agua intersticial cambia y se incrementa la osmolaridad, por lo que existen cambios en las cargas iónicas tisulares. Se sabe que mientras más concentrada se encuentra una dilución electrolítica menor capacidad de conducción iónica poseerá, esto se debe a que la proximidad de los iones en solución inhibe su actividad y en consecuencia su habilidad de transmitir corriente.

Las reacciones específicas que explican los cambios en la concentración iónica extracelular dependientes de la concentración de glucosa se pueden explicar en parte; debido a que el transporte de glucosa a nivel de la membrana celular no ocurre de manera aislada sino que normalmente se realiza a través de proteínas transmembranales que introducen glucosa junto con iones de sodio, tal mecanismo promueve además cambios en el contenido de agua extracelular debido a la solvatación de dichas moléculas, lo que sugiere que la modificación del contenido iónico extracelular resulta del efecto sumatorio de estos mecanismos.

La extracción de la información que mejor representan las curvas características del corrimiento de fase inductivo para tres niveles de glucemia implicó un análisis de componentes principales cuya interpretación atiende a técnicas de exploración multivariada, por lo que la obtención de información relativa a la concentración de glucosa a través de EIM requiere un análisis completo del patrón de corrimiento de fase inductivo en un amplio rango de frecuencias, tal condición era de esperarse debido a las características de impedancia no lineales que presenta el tejido biológico como una función de la frecuencia.

Conclusión

Los datos del corrimiento de fase inductivo obtenidos a través del glucómetro inductivo experimental mostraron via-

bilidad técnica para identificar dos niveles de glucemia extremos correspondientes a concentraciones de glucosa menores de 110 y mayores de 140 mg/dL, no obstante los casos de glucemia intermedios tienden a confundirse principalmente con los valores extremos superiores.

La EIM no permitió observar dependencia lineal entre la concentración de glucosa y el corrimiento de fase inductivo, por lo que la EIM no parece poseer características de especificidad asociada a valores continuos de concentración de glucosa sérica; sin embargo, una categorización de los datos y un análisis de componentes principales permitió extraer información relativa a diferentes niveles de glucemia, lo cual sugiere que el glucómetro inductivo experimental propuesto en este estudio tiene viabilidad técnica para estimar niveles de glucemia en rangos específicos.

Un estudio futuro de esta investigación deberá estar centrado en la clasificación y reconocimiento de patrones característicos para diferentes niveles de glucemia, la potencial aplicación del glucómetro inductivo experimental propuesto en este estudio se vislumbra en el monitoreo continuo y alarma de cambios en los niveles de glucemia con relevancia clínica, se estima que el procesamiento de los datos de EIM para permitir tal monitoreo deberá ser asistido por redes neuronales artificiales.

Reconocimientos

Los autores agradecen el apoyo del Ing. Marco Antonio García González por su apoyo durante la construcción del espectrómetro prototipo y su evaluación durante este trabajo. El concepto biofísico evaluado en este estudio está sustentado en la solicitud de patente "Rubinsky B. and González CA, Volumetric Induction Phase Shift Detection System

for Determining Tissue Water Content Properties" (número de aplicación: PCT/US2006/018384, PUB No US2008/0007275A1), y en 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", (I.M.P.I. Numero de solicitud: MX/E/2008/070610)

Referencias

1. Investigación y desarrollo, periodismo de ciencia y tecnología. <http://www.invides.com.mx/antiores/Junio2001/htm/diabem.html> (Última visita: 16 oct 2008).
2. Klonoff D. "Noninvasive Blood Glucose Monitoring", *Diabetes Care* 1997; 20: 433-43.
3. Hayashi Y, et al. "Dielectric Spectroscopy Study of Specific Glucose Influence on Human Erythrocyte Membranes". *J Phys D App Phys* 2002; 35: 1-6.
4. Mauras N, et l. Lack of accuracy of continous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: Results of the Diabetes Research in Children Network (Direct Net) Accuracy Study. *J Pediatr* 2004; 144(6): 770-5.
5. González CA, Rubinsky B. A theoretical study on magnetic induction frequency dependence of phase shift in oedema and haematoma, *Physiol Meas* 2006; 27: 829-38.
6. González C A, Campos JM y cols. Glucómetro Inductivo: estudio de viabilidad in vivo. Este artículo se encuentra en revisión por el comité editorial de la Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica. Enviado Octubre 2008.
7. Sverre G, Orjan M. Bioimpedance and bioelectricity basics, Cap. 4. Electrical properties of tissue. Academic Press, Marzo 2000.
8. Lopategui CE. Índice de masa corporal (Índice de Quetelet) www.saludmed.com/ctrlpeso/labs/bmi.html (Última visita 13 de Mayo de 2009).
9. Castillo AR, Florencia ME, Rodríguez OE. Viabilidad de un glucómetro inductivo en pacientes voluntarios diabéticos de la Unidad de Especialidades Médicas (UEM) y voluntarios sanos. Tesis Recepcional, Escuela Médico Militar, Mayo 2009.
10. González CA. Sistema No Invasivo para la Detección de la Concentración de Glucosa en Tejidos Biológicos a través de Campos Magnéticos de Diferentes Frecuencias" (I.M.P.I. Numero de solicitud: MX/E/2008/070610).

