

Dispositivo de Monitoreo de Glucosa en Sangre No Invasivo mediante Infrarrojo Cercano

G. Silos Chincoya¹, G. G. Martínez Oliva¹, I. Chairez¹

¹Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.
chincogilberto@gmail.com

Abstract— This researching study aims to report the development of a prototype device that may provide the estimation of the blood glucose concentration levels non-invasively using near-infrared transmission spectroscopy techniques. The system works in three stages: signal acquisition, calibration, and estimation of blood glucose concentration levels. The acquisition of the signal used an optical sensor based on a transimpedance circuit to obtain the different intensity changes of the emitting source in terms of voltage. The calibration of the proposed device was carried out taking as reference, the values of a commercial device that performs invasive blood glucose monitoring, with the aim of obtaining greater precision. In the last stage, the Lambert-Beer Law is mainly used to estimate glucose concentration. The proposed device presents a relationship between optical signals and variations in blood glucose levels with an accuracy of 90% in average which is statistically representative considering the class of non-invasive technology used for developing the proposed device.

Palabras clave—Espectroscopía Cercana al Infrarroja, Glucosa, Ley de Lambert-Beer, Sensores Ópticos, Técnicas No Invasivas.

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una patología metabólica caracterizada por afectar la vía de entrada de la glucosa a la célula, de la cual existen dos tipos principales. La DM de Tipo 1 se produce por una respuesta autoinmune y causa la destrucción de las células beta del páncreas, productoras de insulina, un elemento fundamental para la regulación de glucosa en la sangre. La DM de Tipo 2 es causada por la producción limitada de insulina o por la incapacidad de utilizarla correctamente [1].

El monitoreo de la concentración de glucosa es una herramienta primordial para el cuidado de un paciente con diabetes ya que provee información importante para determinar la tendencia de las fluctuaciones en la glucosa sanguínea y, de esta manera, ser capaces de determinar las modificaciones en el estilo de vida, la cantidad de insulina que debe ser administrada o la frecuencia de la medición de los parámetros [2, 3]. La concentración de glucosa en sangre puede ser determinada por distintos métodos, los cuales son clasificados en técnicas invasivas, mínimamente invasivas y no invasivas [4].

La búsqueda por nuevos y avanzados métodos de instrumentación enfocados al control de glucosa en personas que padecen DM ha ido en aumento desde mediados del siglo pasado. El control continuo de la concentración de glucosa apenas puede resolverse con soluciones invasivas, pero actualmente se consideran como el método más eficaz.

No obstante, el eventual desarrollo de propuestas menos invasivas y más precisas representan un avance significativo hacia la limitación de los efectos negativos de la DM en la calidad de vida del paciente. De acuerdo con [5], este tipo de censado puede reducir el dolor asociado con el uso de agujas de los sistemas que se encuentran actualmente en el mercado. De esta manera, la reducción del dolor tendría un efecto inverso en la frecuencia del monitoreo, aportando a un mayor y mejor cuidado del paciente, así como reducción de costos. Los métodos no invasivos que utilizan principios ópticos son los más estudiados actualmente y se encuentran aún en desarrollo, por lo tanto, es un campo prometedor dentro de la instrumentación biomédica. Ejemplos recientes de la aplicación de espectroscopía del rojo cercano se muestran en la Tabla I.

TABLA I
COMPARACIÓN DE LONGITUD DE ONDA UTILIZADA EN PROTOTIPOS NO INVASIVOS DE MEDICIÓN DE GLUCOSA

Referencia	Año	Longitud de onda (nm)
Haider, et al.	2017	650
Asekar, et al.	2018	940
López, et al.	2020	900 – 1110

En estos estudios, se realizó la medición *in-vivo* sobre la piel del dedo utilizando diferentes longitudes de onda dentro del espectro de rojo cercano. Las diferencias entre estos estudios radican en los errores obtenidos y los materiales usados. La principal contribución de este estudio es el desarrollo de un sistema de monitoreo de glucosa utilizando un instrumento electroóptico que trabaja en el espectro del rojo cercano.

II. METODOLOGÍA

A. Principio de funcionamiento del dispositivo

El dispositivo propuesto utiliza un principio de transmisión óptica teniendo en cuenta que los fotones incidentes se encuentran en la región del infrarrojo cercano del espectro electromagnético. Por lo tanto, la intensidad del haz de luz que entra en la muestra (I_0) de estudio se compara con la intensidad del haz de luz que sale de la muestra (I). La relación (I/I_0) se evalúa para obtener una indicación de que fracción de luz interactúa con la muestra. La relación evaluada se conoce como la transmitancia y está definida como:

$$\%T = (I / I_0) * 100\% \quad (1)$$

Utilizando la relación de transmitancia, la absorbancia es una medida directa de la cantidad de luz absorbida por la muestra:

$$A = 2 - \text{Log}(\%T) \quad (2)$$

La ley de Lambert-Beer proporciona una formulación matemática que permite el cálculo de la absorbancia de una muestra a partir de la concentración y espesor de la misma según la siguiente relación:

$$A = a C L \quad (3)$$

Donde la variable a ($\text{m}^2/\text{L}/\text{mol}$) se refiere como el coeficiente de extinción molar; C (mol/L) es la concentración; y L (m) caracteriza el espesor de la muestra. Este principio se ha intentado en diversos dispositivos no invasivos de monitorización de glucosa. La particularidad de este estudio es la aplicación de la espectroscopía de infrarrojo cercano que parece ser una alternativa para obtener la medición precisa de la concentración de glucosa en sangre.

B. Espectroscopía Cercano al Infrarrojo

La molécula de glucosa $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ contiene varios grupos hidroxilo y metilo. Son principalmente grupos funcionales de hidrógeno cuya absorción se produce en la región del infrarrojo cercano [9]. Para la glucosa, la primera absorción armónica está en la región espectral 1500-1800 nm y la segunda absorción armónica está en 1100-1300 nm. Basado en estas características de la glucosa, una fuente de luz de onda infrarroja cercana se utiliza para iluminar el tejido de interés teniendo en cuenta que representa un medio continuo. Para el proceso de medición, se utiliza un rango de longitud de onda correspondiente a 1050-2450 nm [10]. La espectroscopía de infrarrojo cercano es un tipo de espectroscopia vibratoria que utiliza longitudes de onda dentro de un rango de 750-2500 nm [11]. Debido a su alcance, es adecuado porque tiene la máxima penetración de tejido y una gran limitación en el daño de los fotones. Por lo tanto, se considera una técnica factible y prometedora para obtener la predicción no invasiva de la concentración de glucosa en sangre [12, 13]. Sin embargo, se ha demostrado que la absorción de agua es predominante en longitudes de onda superiores a 1000 nm, lo que reduce la penetración del tejido. Por esta razón, se consideró el concepto de la "Ventana Fototerapéutica", cediendo a reducir el rango de longitud de onda a 650-1000 nm. Además, se consideran los 850 nm para el desarrollo de dispositivos ópticos biomédicos para sistemas biológicos debido a que la excitación de otras biomoléculas se minimiza en esta longitud de onda específica [12]. Debido al argumento anterior, se considera que esta región es adecuada para la medición no invasiva de las características tisulares del cuerpo humano porque existe una mayor penetración del tejido. Debe tenerse en cuenta que la proporción normal de glucosa en sangre y tejido es muy baja en relación con el contenido de agua. De hecho, las variaciones espectrales debidas a la concentración de glucosa son extremadamente pequeñas. Se ha demostrado que es una técnica de bajo costo que puede lograr una gran sensibilidad [14]. Se debe tener en cuenta esta característica desafiante si se pretende proponer, desarrollar y validar un dispositivo no invasivo de concentración de glucosa.

C. Adquisición de la señal

Los principales componentes electrónicos para el desarrollo del dispositivo de monitorización de la concentración de glucosa son un emisor infrarrojo y un fotosensor receptor. Se eligió un TSFF5510, que es un diodo emisor infrarrojo a una longitud de onda de 870 nm. Se diseñó la instrumentación del dispositivo fotosensor, que se compone de un circuito de trans-impedancia que se encarga de convertir la respuesta óptica en energía eléctrica. El voltaje de salida medido depende de la cantidad de luz incidente en el fotodiodo, se optó por un fotodiodo tipo PIN de silicio BPW 34 especialmente adecuado para 400-1000 nm. La ganancia de corriente (I) a voltaje (V) se establece por el valor de la resistencia de realimentación R , que están relacionados de acuerdo con la ley de Ohm.

$$V = I R \quad (4)$$

El circuito de transimpedancia requiere que los condensadores de retroalimentación permanezcan estables y establezcan el ancho de banda deseado del circuito de adquisición. Las ecuaciones utilizadas para seleccionar los componentes R y C en el circuito transimpedancia. Son:

$$V = (V_M - V_m) / (I_M - I_m) \quad (5)$$

Aquí, el voltaje máximo y el voltaje mínimo que tolera la tarjeta de adquisición (V_M) y (V_m) respectivamente. La corriente máxima que soporta el fotodiodo y la corriente oscura del fotodiodo son (I_M) y (I_m), como complemento, el capacitor seleccionado se puede definir de acuerdo con el siguiente criterio:

$$C \leq I / (2 \pi R f) \quad (6)$$

Donde R se da en (5) y f es la frecuencia de adquisición de la señal. El voltaje de salida es digitalizado por un convertidor analógico-digital y la señal digital es procesada por un filtro de media móvil para eliminar el ruido. La frecuencia de muestreo es fija teniendo en cuenta el teorema de Nyquist y la lenta variación de la concentración de glucosa en sangre. Se aplican algoritmos basados en ecuaciones (1), (2), (3), para determinar la absorbancia, transmitancia y concentración de la muestra. La adquisición, procesamiento de digitalización y programación se llevaron a cabo utilizando el microcontrolador Arduino Due. El diagrama que muestra el proceso general del dispositivo no invasivo de detección del nivel de concentración de glucosa en sangre se muestra en la Fig. 1. Tomar en cuenta que la estrategia de diseño seleccionada simplificó la instrumentación electrónica analógica, lo que permite reducir los requisitos de mantenimiento, así como el consumo energético.

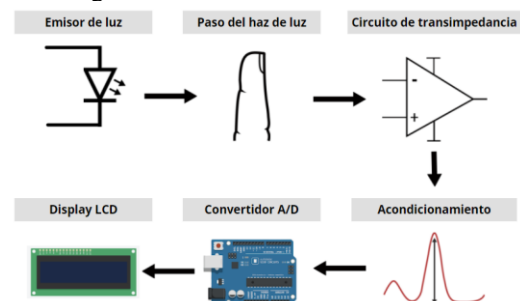


Fig. 1. Diagrama eléctrico general del sistema de adquisición de concentración de glucosa utilizando los componentes digitales y analógicos.

III. RESULTADOS

La Fig. 2. muestra la construcción del dispositivo propuesto donde se señalan la colocación relativa del emisor, el fotodetector, el acondicionador de señal y el procesamiento digital de señales.



Fig. 2. Construcción y operación del dispositivo.

A. Relación de voltaje y concentración de glucosa

El gráfico que se muestra en la Fig. 3. Se obtuvo mediante el dispositivo diseñado que relaciona la salida de voltaje del circuito con la concentración de glucosa que se preparó artificialmente con fines de calibración.

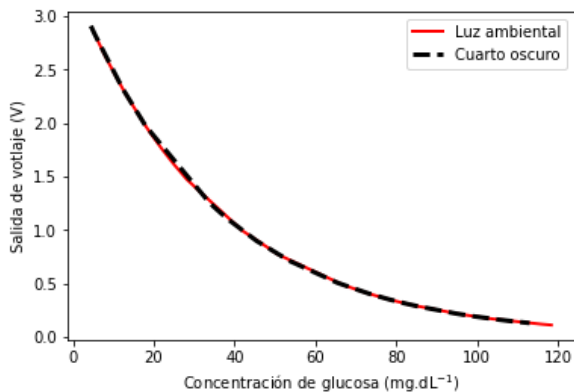


Fig. 3. Curva de respuesta entre el voltaje de salida y la concentración de glucosa en un ambiente oscuro y en un ambiente iluminado.

Se observa que el comportamiento de los datos recogidos coincide con los principios teóricos aplicados ya que la ley de Lambert-Beer establece que la concentración es proporcional a la energía absorbida e inversa a la energía transmitida. Esta relación hace que el circuito de transimpedancia reciba una menor proporción del haz de luz, lo que traduce en un comportamiento inverso entre la concentración y el voltaje de salida. Se realizaron varias pruebas en una habitación oscura y en una habitación con luz ambiental para observar el comportamiento de la medición de los niveles de glucosa del dispositivo propuesto.

B. Calibración

Para la calibración del dispositivo, se consideró el gráfico de Clark (Fig. 4). En este método, los niveles medidos de glucosa en sangre se trazan contra los niveles de glucosa en sangre de referencia [14]. El procedimiento implica

cuantificar las estimaciones de glucosa en sangre con precisión clínica. Por lo tanto, las pruebas de glucosa en sangre se realizaron en 20 persona sanas de una manera invasiva y no invasiva, antes y después de la ingesta de alimentos. Ambos resultados se compararon con el objetivo de obtener un valor de coeficiente de extinción molar y determinar con precisión la concentración de glucosa [15].

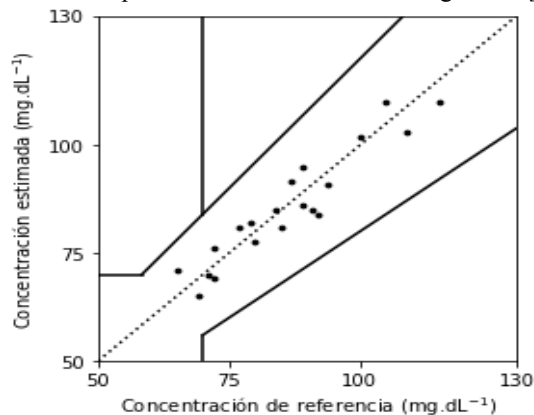


Fig. 4. Análisis de la gráfica de error de Clark realizado entre el dispositivo propuesto y el glucómetro comercial con el fin de medir la precisión.

C. Transición de Glucosa en Sangre

Se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa, donde la concentración de glucosa se registra antes y después de comer [16]. En la Fig. 5. Se registró la concentración media a lo largo del tiempo en una persona sana con el dispositivo no invasivo diseñado.

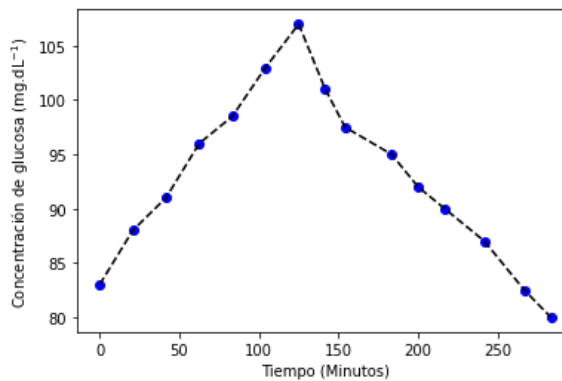


Fig. 5. Dinámica de los niveles de glucosa en una persona sana antes y después de la ingesta de alimentos.

D. Test Glucosa en Sangre

Una vez calibrado el dispositivo, los niveles de glucosa se probaron contra el dispositivo comercial FreeStyle Potium Neo™ y el dispositivo no invasivo propuesto en un grupo de 8 personas que no fueron incluidas en la etapa de calibración para observar la adaptabilidad del dispositivo en nuevos sujetos no vistos previamente; el examen se realizó en estado de ayuno. Los porcentajes de errores obtenidos según la Fig. 6. están en un rango de 6 – 14%, utilizando la expresión (7), donde G representa el nivel de concentración de glucosa.

$$E\% = 100(G_{\text{Equipo comercial}} - G_{\text{Equipo Propuesto}})/G_{\text{Equipo comercial}} \quad (7)$$

Con los resultados obtenidos analizando el gráfico de Clark (Fig. 4.) se observa que el 86% – 94% de los niveles de glucosa registrados por el dispositivo propuesto están dentro del rango aceptable en paciente con niveles regulares de glucosa.

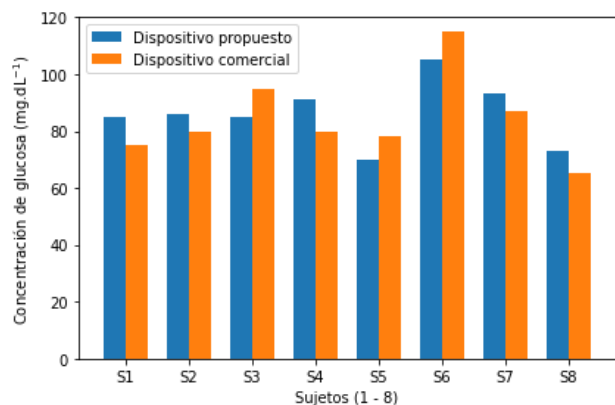


Fig. 6. Comparación de los resultados de los niveles de glucosa obtenidos utilizando el dispositivo propuesto y el dispositivo comercial.

IV. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, en la Fig. 3. muestra la comparación de ambos conjuntos de ensayos con y sin la interferencia de la luz ambiental. Ambas respuestas tienen la misma tendencia de respuesta que confirma que el dispositivo desarrollado no se ve afectado por la luz ambiental, así mismo, la Fig. 3. observamos el rango del dispositivo. Una vez realizada la calibración del dispositivo, se realizó pruebas de tolerancia a la glucosa Fig. 5. en donde muestra el aumento en el nivel de glucosa después de la ingesta de alimentos, lo que provoca un aumento de la insulina en la sangre, lo que permite que la concentración disminuya hasta alcanzar el estado basal. A partir con los datos de la Fig. 6. y la ecuación (7) se obtiene los errores y la precisión del dispositivo, sin embargo, una de las posibles razones de las desviaciones son las variaciones de los dedos humanos, como la diferencia considerable en el grosor de los dedos, limpieza de los dedos y tamaño microscópico de los tejidos al absorber la energía lumínica [17].

La Tabla II muestra un resumen de las principales características del dispositivo propuesto.

TABLA II
RESUMEN DEL DISPOSITIVO PROPUESTO NO INVASIVO

Parámetros	Valor
Precisión	86 – 94 %
Linealidad	87 %
Rango	0 mg. dL-1 – 120 mg. dL-1
Limitaciones	Presión arterial normal, niveles de glucosa y colesterol normal
Longitud de onda	870 nm

V. CONCLUSIONES

En este trabajo se realizó el diseño y construcción de un dispositivo medidor de glucosa no invasivo de bajo costo con una precisión del 86% - 94% por lo que se considera de

gran relevancia para la integración de nuevas técnicas de bioinstrumentación en el monitoreo de padecimientos metabólicos. La técnica propuesta utiliza un sistema de adquisición óptico cercano al infrarrojo que provee una relación de voltaje directa e inversamente proporcional con respecto a la concentración de glucosa en sangre que permite una medición precisa y repetible. Las limitaciones de este trabajo se deben únicamente al alcance de la población muestreada debido a que las pruebas fueron realizadas en personas sanas, por lo que se sugiere la elaboración de nuevos trabajos en donde se consideren individuos con algún tipo de diabetes puesto que la variación en los niveles de glucosa es mayor.

REFERENCIAS

- [1] Diabetes UK, “Newly diagnosed with diabetes”, 2019. [Online] Available: <https://www.diabetes.co.uk/newly-diagnosed.html>
- [2] A. Gani, A. V. Gribok, Y. Lu, W. K. Ward, R. A. Vigersky, and J. Reifman, “Universal glucose models for predicting subcutaneous glucose concentration in humans,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, vol. 14, no. 1, pp. 157–165, 2010, doi: 10.1109/TITB.2009.2034141.
- [3] Lu J.Y., Bao Y. “Introduction of Continuous Glucose Monitoring Technology”, *Continuous Glucose Monitoring*, Singapore: Springer, 2018, cap. 2, pp. 13-19, doi: 10.1007/978-981-10-7074-7_2.
- [4] O. S. Khalir, “Non-Invasive monitoring of diabetes: Specificity, compartmentalization, and calibration issues”, *Glucose Sens., Top. Fluoresc. Spectrosc.*, Boston: Springer, 2006, vol. 11, pp. 165–199, doi: 10.1007/0-387-33015-1_7.
- [5] S. Delbeck, T. Vahlsing, S. Leonhardt, G. Steiner, and H. M. Heise, “Non-invasive monitoring of blood glucose using optical methods for skin spectroscopy—opportunities and recent advances,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 411, no. 1, pp. 63–77, 2019, doi: 10.1007/s00216-018-1395-x.
- [6] H. Ali, F. Bensaali, F. Jaber, “Novel approach to non-invasive blood glucose monitoring based on transmittance and refraction of visible light”, in *IEEE Acces*, 2017, Vol. 5, pp. 9163-9174, doi: 10.1109/ACCESS.2017.2707384
- [7] M. S. Asekar, D. N. Sonawane, “Development of NIR spectroscopy based non-invasive blood glucose measuring device”, *International Conference for Convergence in Technology*, 2018, pp. 1-5, doi: 10.1109/I2CT42659.2018.9058309.
- [8] A. López-Vudoyra, C.A. Pascoe-Martínez, R. Y. Reyes-Encinas, D. Santamaría-Fuentes, M. G. Flores-Sánchez, “Construcción de un prototipo no invasivo para la medición de glucosa por espectroscopia de infrarrojo”, *Memorias del XLII Congreso Internacional de Ingeniería Biomédica*, 2020, Vol. 7, No. 1.
- [9] V. V. Tuchin, A. Chiou y S. Heinemman “Sensing Glucose and other Metabolites in Skin” de *Handbook of Biophotonics Vol. 2: Photonics for health Care*, Wiley-VCH, 2012, pp. 835-854.
- [10] R. Poddar, J. Andrews, P. Shukla y P. Sen, “Non-Invasive glucose monitoring techniques: A review and current trends”, 2008. [online] Available: <http://arxiv.org/pdf/0810.5755.pdf>
- [11] C. Pasquini, “Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications”, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2003, vol 14, No 2, p. 22.
- [12] Ruggiero, E., Alonso de Castro, S. Habtemariam, A. and Salassa, L., “Upconverting nanoparticles for the near infrared photoactivation for transition metal complexes: new opportunities and challenges in medicinal inorganic photochemistry”, *Dalton Trans*, The Royal Society of Chemistry, 2016, Vol. 45, pp. 13,012-13,020
- [13] Malin, S., Ruchti, T., Blank, T., Thennadil, S. and Monfre, S., “Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy”, *Clinical Chemistry*, 1999, Vol. 45, No. 9, pp. 1651-1658.
- [14] B. P. Kovatchev, L. A. Gonder-Frederick, D. J. Cox, and W. L. Clarke, “Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense freestyle navigator data,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, p.1922-1928, Jul. 2004.

- [15] S. Haxha y J. Jhoka “Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype”, IEEE Photonics Journal, 2016, Vol 8, No 6
- [16] Centers for Disease Control and Prevention, “Diabetes”, 2019. [Online] Available: <https://www.cdc.gov/diabetes/index.html>
- [17] J. Yadav, A. Rani, V. Singh, y B. M. Murari, “Prospects and limitations of non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy.” Biomed. Signal Process Control, 2015, Vol 18, pp. 214-227.