

Agrupamiento de K-medias para estimación de insulino-resistencia en adultos mayores de Cuenca

Christian Vintimilla¹, Fabián Astudillo-Salinas¹, Erika Severeyn^{2,3}, Lorena Encalada⁴, Sara Wong^{1,2}

¹ Departamento de Ingeniería Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones, Universidad de Cuenca, Av. 12 de Abril y Agustín Cueva, Cuenca, Ecuador, 010201.

² Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada, Universidad Simón Bolívar, Venezuela.

³ Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar, Venezuela.

⁴ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Av. 12 de Abril y Paraíso, Cuenca, Ecuador, 010204.

Autores para correspondencia: xavier.vintimilla92@ucuenca.ec, {fabian.astudillos, lorena.encalada, sara.wong}@ucuenca.edu.ec, {severeynrika, swong}@usb.ve

Fecha de recepción: 16 de mayo 2017 - Fecha de aceptación: 18 de julio 2017

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is a prediabetic condition that requires early diagnosis. However, there is no consensus regarding the estimation method according to the population studied. In this paper, we analyze five methods of IR estimation using a K-means clustering algorithm on a population of 119 older adults from Cuenca who underwent an Oral Test of Tolerance to the Glucose (OTTG) of two points. The K-means clustering algorithm, with $K = 2$, was applied in one-dimensional experiments for the Homa-IR, Quicki, Avignon, Matsuda and a multidimensional experiment using the four observations of the OGTT (fasting and postprandial values of glucose and insulin). The population was divided into two clusters: C-N, with normal values and C-RI with IR. Clinical cutoff points for Homa-IR and Quicki were validated. The number of individuals classified in each C-RI was very different according to each method. Methods using fasting and postprandial values (Avignon and Matsuda) identify a larger population with IR and this group corresponds to the Elderly with a high abdominal circumference. The multidimensional method seems to provide less information than one-dimensional methods that include postprandial values. The variety of clusters obtained according to the IR estimation method indicate that it is necessary to carefully analyze these results from the clinical point of view to establish strategies for early diagnosis of IR in the Elderly population of Cuenca.

Keywords: K-means, unsupervised learning, insulin resistance, elderly, Homa-IR, Quicki.

RESUMEN

La Resistencia a la Insulina (RI) es una condición prediabética que requiere ser diagnosticada de forma temprana. Sin embargo, no existe consenso en cuanto al método de estimación según la población estudiada. En este trabajo se analizan cinco métodos de estimación de RI usando una clasificación de K-medias sobre una población de 119 Adultos Mayores de la ciudad de Cuenca quienes se sometieron a una Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (POTG) de dos puntos. El algoritmo de K-medias, con $K=2$, fue aplicado en experimentos unidimensionales para los métodos Homa-IR, Quicki, Avignon, Matsuda y se realizó un experimento multidimensional usando las cuatro observaciones de la POTG (valores de glucosa e insulina basal y postprandial). La población se dividió en dos clústeres: C-N, con valores normales y C-RI con RI. Se validaron los puntos de corte clínicos para Homa-IR y Quicki. La cantidad de individuos clasificados en cada C-RI fue muy diferente según cada método. Los métodos que usan valores basales y postprandiales (Avignon y Matsuda) identificaron una mayor cantidad de población con RI y este grupo correspondió a los Adultos Mayores con una circunferencia abdominal

elevada. El método multidimensional parece aportar menos información que los métodos unidimensionales que incluyen valores postprandiales. La pluralidad de los clústeres obtenidos según el método de estimación de RI, revelan que es necesario analizar detenidamente estos resultados desde el punto de vista clínico para establecer estrategias de diagnóstico precoz de RI en la población de Adultos Mayores cuencana.

Palabras clave: K-medias, aprendizaje no supervisado, resistencia a la insulina, adulto mayor, Homa-IR, Quicki.

1. INTRODUCCIÓN

La Sensibilidad a la Insulina (SI) está definida como la capacidad de las células para reaccionar ante la presencia de la insulina. La baja SI es la inactividad de reacción de las células del páncreas ante la presencia de la insulina, que conlleva al aumento no controlado de los niveles de glucosa en la sangre (hiperglucemia), y causa también la sobreproducción hepática de insulina conocida como hiperinsulinemia (Kahn, 1978). La SI es la respuesta normal de los tejidos a su acción en tanto que la Resistencia a la Insulina (RI) es la respuesta biológica disminuida a los efectos biológicos de esta hormona (Morales & Fornieri, 2007). La RI es una condición que puede favorecer la aparición de la diabetes y de enfermedades cardiovasculares.

El método de referencia, *gold standard*, para medir la SI es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico; sin embargo, es un método sumamente invasivo, complicado y costoso por lo cual se reserva para fines de investigación clínica. La práctica más común para estimar la SI es mediante métodos indirectos, los cuales se dividen en dos tipos, aquellos que contemplan los valores de glucosa e insulina durante la Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (POTG), entre estos se encuentran el Matsuda y el Avignon. Por otro lado, están los métodos que involucran sólo los datos de glucosa e insulina en la etapa basal, como el Homa-IR, y el Quicki, estos métodos no contemplan el proceso de metabolización de glucosa (Severeyn, Wong, Passariello, Cevallos & Almeida, 2012). El Homa-IR es el método estándar usado rutinariamente en clínica, aunque su desempeño es limitado dado que en pacientes con alteración del metabolismo de los azúcares puede dar falso negativo si en los valores en ayunas no reflejan las alteraciones metabólicas.

La mayor limitación de los métodos indirectos para estimar la SI es la ausencia o validación de los puntos de corte para el diagnóstico de RI, ya que los puntos de corte han sido determinados en poblaciones específicas. Estos métodos por ejemplo no han sido evaluados en una población de Adultos Mayores.

La clasificación no supervisada con el algoritmo de agrupamiento de k-medias ha sido utilizada en un trabajo previo para clasificar 40 sujetos con Síndrome Metabólico, Deportistas y Sedentarios (Altuve, Severeyn & Wong, 2015); en este trabajo se tomó como referencia las observaciones unidimensionales (Homa-IR) y observaciones multidimensionales durante una POTG. Luego se agruparon los sujetos empleando clústeres, con el objetivo de relacionar los grupos con su SI, los resultados indicaron que es probable diagnosticar RI usando un punto de corte de HOMA-IR diferente al usado en la clínica.

Teniendo en cuenta que la población Adulta Mayor está en aumento tanto en el Ecuador como a nivel global es importante proponer estrategias de diagnóstico precoz de condiciones pre diabéticas. En este trabajo se propone el uso del algoritmo de agrupamiento no supervisado de k-medias, para analizar cinco métodos de estimación de SI y sus puntos de corte para diferenciar entre Adultos Mayores con RI.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Base de datos

La base de datos está compuesta por 119 Adultos Mayores, no diabéticos, 42 hombres (71.45 ± 6.69

años) y 77 mujeres (71.87 ± 6.75 años) reclutados en el proyecto DIUC-PROMETEO denominado: Variabilidad de la frecuencia cardíaca y sensibilidad a la insulina en la población Adulta Mayor de Cuenca, Ecuador (Parra, Andrade, Cruz, Solano-Quinde, Palacio-Baus *et al.*, 2015). A cada sujeto se le realizó una hematología, un perfil lipídico, medidas antropométricas y una POTG de dos puntos.

En la POTG de dos puntos, se toma una muestra de sangre en ayunas, para medir la glucosa e insulina basal, luego el sujeto ingiere 75 gramos de glucosa y después de dos horas se toma una nueva muestra de sangre para medir la glucosa e insulina postprandial. La Tabla 1 presenta las medidas antropométricas y los valores de la POTG de la población de Adultos Mayores.

Tabla 1. Medidas antropométricas y valores de la POTG.

Características	Media \pm SD	Rango
Peso (kg)	68.03 ± 10.51	[45 - 90]
Altura (m)	1.53 ± 0.098	[1.02 - 1.76]
Circunferencia Abdominal (cm)	93.74 ± 11.14	[69 - 130]
Insulina Basal(μ UI/mL)	10.67 ± 8.08	[2.00 - 43.60]
Glucosa Basal (mg/dl)	90.51 ± 25.17	[61.30 - 241.10]
Insulina Postprandial(μ UI/mL)	58.11 ± 44.66	[4.30 - 285.00]
Glucosa Postprandial (mg/dl)	102.31 ± 32.20	[31.10 - 221.60]

2.2. Cuantificación de la SI a partir de la POTG

Los métodos utilizados para la cuantificación de la SI sirven para establecer de manera aproximada si un sujeto presenta o no RI. En la Tabla 2, se describen los métodos para estimar la SI usados en este trabajo: Homa-IR, Quicki, Avignon y Matsuda (Brown & Yanovski, 2014; Severeyn *et al.*, 2012) como quinto método se considera el Multi-dimensional basado en las observaciones de glucosa e insulina de la POTG (Altuve *et al.*, 2015).

Un estudio previo indica el punto de corte para el método de Homa-IR, valor definido en 2.5 (Friedrich, Thuesen, Jørgensen, Juul, Spielhagen *et al.*, 2012). En otro estudio realizado sobre 5518 sujetos mayores de 18 años propone como punto de corte para el índice de Quicki, un valor de 0.343 para hombres con SM y de 0.331 en mujeres con SM (Motamed, Miresmail, Rabiee, Keyvani, Farahani *et al.*, 2016). Para los métodos de Avignon y Matsuda no existen puntos de corte de referencia. La Tabla 3 presenta los valores de referencia para la glucosa e insulina en niveles basales y postprandiales (Kahn, 2003).

Tabla 2. Métodos para cuantificar la Sensibilidad a la Insulina, (I_0 : Insulina basal, I_{120} : Insulina postprandial, G_0 : Glucosa Basal y G_{120} : Glucosa Postprandial).

Método	Fórmula	Descripción
Homa-IR	$\frac{G_0 I_0}{405}$	Usan los valores de glucosa e insulina basal.
Quicki	$\frac{1}{\log G_0 + \log I_0}$	
Avignon	$Sib = \frac{0.137 * Sib + Si2h}{2 * Peso}$ $Sib = \frac{10^8}{I_0 G_0 * 150 \text{ mL/kg}}$ $Si2h = \frac{10^8}{I_{120} G_{120} * 150 \text{ mL/kg}}$	Usan los valores de glucosa e insulina basal; y, glucosa e insulina a los 120 minutos.

Matsuda-Modificado	$\frac{10000}{\sqrt{I_0 * G_0 * \left(G_0 + G_{120}/2\right) * \left(I_0 + I_{120}/2\right)}}$	
Multidimensional	G_0 : (mg/dL) I_0 : (μ UI/mL) G_{120} : (mg/dL) I_{120} : (μ UI/mL)	Utiliza los valores de los dos puntos de glucosa y dos puntos de insulina

Tabla 3. Valores normales o alterados de glucosa basal, insulina basal, glucosa postprandial e insulina postprandial.

Parámetros	Valor Normal
Glucosa basal (G_0)	<100 mg/dL
Glucosa postprandial (G_{120})	<140 mg/dL
Insulina basal (I_0)	<20 μ UI/mL
Insulina postprandial (I_{120})	<60 μ UI/mL

2.3. Algoritmo de *K-medias* y experimentos

El algoritmo de *k-medias*, agrupa o predice los datos con un aprendizaje no supervisado. El usuario especifica el número de agrupaciones *k*. Cada agrupación tiene un vector medio (centroide). La distancia Euclídea se utiliza para encontrar el clúster más cercano al objeto. El agrupamiento se realiza iterativamente para asignar el objeto al clúster más cercano. La media μ_C con n_C el número de objetos del clúster *C* contiene los valores medios de sus objetos y se define para el atributo $i = \sum_{j=1}^{n_C} X_{ij} / n_C$. La iteración continúa hasta que los objetos que cambian los clústeres estén por debajo de un umbral especificado por el usuario. Los objetos cambian de clúster mientras el agrupamiento de *k-medias* tiene complejidad $O(tkn)$, donde *t* es el número de iteraciones. Típicamente $k, t \ll n$, de manera que los *k-medios* son esencialmente lineales en el número de objetos *n* (Andreopoulos, An, Wang & Schroeder, 2009). Los *k-medios* pueden terminar en un óptimo local, más que global. La finalidad del algoritmo es dividir *M* observaciones (número de objetos) de *N* dimensiones (atributos de un objeto) en *k* grupos.

Se diseñaron y realizaron los siguientes experimentos:

1. *Experimentos unidimensionales*: correspondiente a los cuatro métodos estudiados (Homa-IR, Quicki, Avignon y Matsuda). Cada método fue aplicado a las 119 observaciones, con dimensión $N = 1$ y agrupación $K = 2$.
2. *Experimento multidimensional*: usando el algoritmo de *k-medias* con las observaciones correspondiente a $N = 4$ dimensiones, correspondientes a los valores de Glucosa e Insulina basales G_0, G_{120} y Postprandiales (I_0, I_{120}). Estas variables fueron normalizadas para tener media = 0 y varianza.

Para cada experiencia, el algoritmo fue ejecutado 10 veces usando diferentes inicializaciones para evitar los mínimos locales. Luego, se selecciona el cuadrado de las distancias de cada punto al centroide dentro del grupo (distancia Euclídea) y se elige la menor. El máximo de iteraciones para el algoritmo de *k-medias* se estableció en 100. En la Figura 1 se observan las asignaciones de cada uno de los experimentos unidimensionales a los grupos C-N y C-RI y sus los valores de corte entre los clústeres.

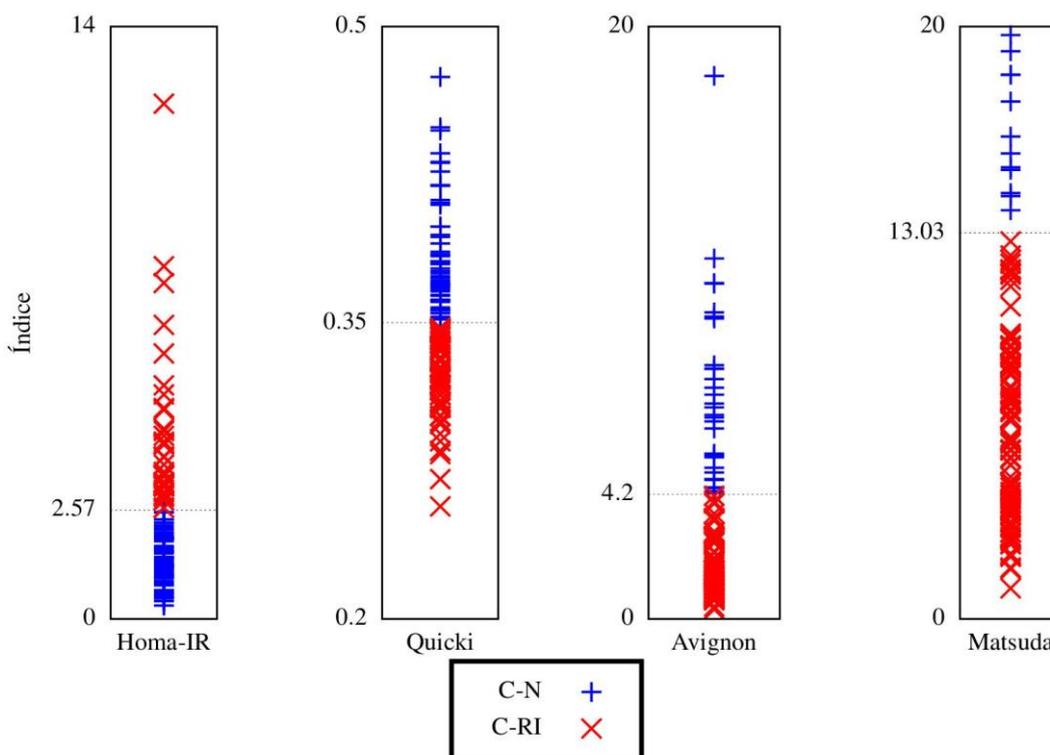


Figura 1. Distribución de clústeres C-N y C-RI y puntos de corte para cada experimento unidimensional.

3. RESULTADOS

Agrupamiento de *k-medias*

La clasificación con el algoritmo de *k-medias* dividió a la base de datos de 119 sujetos en $K = 2$ grupos, los cuales denominaremos C-N, para el clúster con valores dentro de lo considerado normal y C-RI para el clúster susceptible de presentar características de RI, de acuerdo a los puntos de corte obtenidos para cada método como se indica en la Tabla 4. En la Tabla 5 se presentan las características de cada clúster (G-N, G-RI) según sus valores de glucosa e insulina basales (G_0, I_0) y postprandiales (G_{120}, I_{120}) y cintura abdominal. El *test* de Wilcoxon se usó para determinar la diferencia entre grupos. Se consideró un p valor ≤ 0.01 como significativo.

Tabla 4. Número de Adultos Mayores (AM) por clústeres (C-N y C-RI) y puntos de corte para Homa-IR, Quicki, Matsuda y Avignon.

Método	Nro. AM C-N	Nro. AM C-RI	Punto de Corte	p
Homa-IR	80	39 (32.8%)	≤ 2.57	1.056e-18
Quicki	59	60 (50.4%)	≥ 0.35	5.213e-21
Matsuda	24	95 (79.8%)	≥ 13.03	4.470e-14
Avignon	31	88 (73.4%)	≥ 4.20	1.515e-16
Multidimensional	86	33 (27.8%)	--	4.2559e-13

Tabla 5. Valores de Glucosa (mg/dL), Insulina (μ UI/mL) y Circunferencia Abdominal (cm) para cada clúster (C-N y C-RI) según cada método.

Método	valores	C-N	C-RI	p
--------	---------	-----	------	-----

		(media ± SD)		(media ± SD)		
Homa-IR	G ₀	84.86	15.95	102.12	35.11	0.001
	I ₀	6.62	2.67	18.97	9.08	0.000
	G ₁₂₀	96.31	29.37	114.62	29.37	0.005
	I ₁₂₀	40.63	24.20	93.96	24.20	0.000
	CA	92.88	11.52	95.49	10.23	N.S.
Quicki	G ₀	83.16	15.30	97.75	30.49	0.000
	I ₀	5.51	1.98	15.74	8.60	0.000
	G ₁₂₀	96.47	28.27	108.05	34.93	0.027
	I ₁₂₀	36.35	21.46	79.50	50.96	0.000
	CA	94.72	11.11	92.74	11.18	N.S.
Matsuda	G ₀	79.53	11.89	93.29	26.87	0.004
	I ₀	3.99	1.66	12.35	8.18	0.000
	G ₁₂₀	96.47	28.27	108.05	34.94	0.000
	I ₁₂₀	36.35	21.46	79.50	50.96	0.000
	CA	88.19	6.50	95.14	11.65	0.003
Avignon	G ₀	80.55	12.17	94.03	27.58	5.55E-03
	I ₀	6.27	7.31	12.22	7.80	8.96E-09
	G ₁₂₀	79.39	23.02	110.39	31.15	5.35E-07
	I ₁₂₀	18.78	8.87	71.96	43.96	7.78E-15
	CA	88.05	7.89	95.74	11.46	4.08E-04
Multidimensional	G ₀	85.16	16.26	100.70	34.61	1.22E-02
	I ₀	8.21	6.11	15.34	9.30	1.18E-13
	G ₁₂₀	88.58	21.85	128.44	32.73	6.25E-05
	I ₁₂₀	34.90	18.32	102.25	46.79	4.26E-13
	CA	95.36	9.76	93.11	11.62	N.S.

En la Tabla 6, se presenta una síntesis de las características de los clústeres, según el siguiente criterio N indica un valor normal, A un valor alterado y E un valor elevado, según las bandas de criterio clínico.

Tabla 6. Características obtenidas para los métodos de SI. (I₀: Insulina basal, I₁₂₀: Insulina postprandial, G₀: Glucosa Basal y G₁₂₀: Glucosa Postprandial), Normal (N), Elevado (E) y alterado (A).

	clúster	G ₀	I ₀	G ₁₂₀	I ₁₂₀
Homa-IR	C-N	N	N	N	N
	C-RI	A	E	N	A
Quicki	C-N	N	N	N	N
	C-RI	E	E	N	A
Matsuda	C-N	N	N	N	N
	C-RI	N	E	N	A
Avignon	C-N	N	N	N	N
	C-RI	N	E	N	A
Multidimensional	C-N	N	N	N	N
	C-RI	A	E	E	A

Los puntos de corte obtenidos con el Homa-IR (≤ 2.57) y con el Quicki (≥ 0.35) son bastante cercanos a los reportados por otros estudios (Friedrich *et al.*, 2012; Motamed *et al.*, 2016).

Al analizar las poblaciones según los valores promedios de glucosa e insulina se desprende de la Tabla 1 lo siguiente:

- 1) El Homa-IR y el Quicki diferencian los clústeres según los valores de G₀, I₀ alterados y elevados respectivamente, y el C-RI también presenta I₁₂₀ alterado, aunque este valor no es considerado

por el método. Sin embargo, los valores aumentados de I_{120} son de esperarse si los basales son alterados (Velásquez, Severein, Herrera, Encalada & Wong, 2017), esto podría indicar que el sujeto lleva algún tiempo desarrollando RI; por tanto, tiene continuamente valores alterados de insulina. Del mismo modo, el Quicki diferencia los clústeres según los valores elevados de G_0 , I_0 y el C-RI, también presenta I_{120} alterado, aunque este valor no es considerado en el método.

- 2) Matsuda y Avignon diferencian los clústeres por sus valores de I_{120} alterados y valores de I_0 elevados, aunque también se observan que todos los valores de la POTG son superiores para el clúster C-RI. Pareciera que el agrupamiento para estos métodos incluye como C-RI a aquellos individuos que presentan valores alterados de I_{120} , estos individuos no necesariamente presentan valores basales alterados, y en los métodos anteriores (Quicki y Homa-IR) no son detectados como C-IR. Los métodos que toman en cuenta los valores de I_{120} e G_{120} pudieran ser más efectivos detectando grupos con riesgo a padecer de IR.
- 3) Usando 4 observaciones se evidencia que este método está separando los clústeres en base a G_0 y I_{120} alterados; adicionalmente, éste es el único método en donde para el clúster G-RI presenta valores elevados.

El k-medias permite separar en dos clústeres; según los valores elevados de glucosa e insulina usando métodos de estimación de SI, o directamente las variables medidas de la POTG. Lo interesante es que para cada método la cantidad de individuos que podrían diagnosticarse como insulino-resistentes o con RI es diferente, desde el 27.8% para el método multidimensional hasta 79.8% para el Matsuda (Tabla 4).

Los métodos que incluyen todos los valores de glucosa e insulina ubican un mayor número de individuos en el grupo con valores alterados o valores más altos (C-RI). Esto pudiera deberse a que estos métodos al incluir los valores basales y postprandiales, detectan aquellos casos en donde los valores basales se encuentran normales, pero tienen valores postprandiales alterados. Estos casos en particular, son personas que tienen una disfunción metabólica que todavía no se ve reflejada en los valores basales, hay estudios que indican que los valores basales son los últimos en alterarse cuando se presenta la resistencia a la insulina (Velásquez *et al.*, 2017).

Adicionalmente, para estos dos métodos se observa que los individuos con RI presentan circunferencias abdominales mayores que los individuos del C-N, lo cual no se observa con los métodos que solo toman en cuenta los valores basales, ni con el método multidimensional. Lo cual puede indicar que los métodos de SI que usan los valores de glucosa e insulina postprandial podrían detectar valores alterados de circunferencia abdominal; por tanto, aportan información fisiológica adicional que no se observa en la clasificación realizada por los métodos que solo toman en cuenta valores basales de glucosa e insulina.

4. CONCLUSIONES

El método de *K-medias* ha permitido estudiar cinco métodos para estimar la SI en una población adulta mayor. Los agrupamientos obtenidos usando los métodos empleados en clínica como el Homa-IR y el Quicki, presentan valores de corte similares a otros reportados en la literatura. Esto constituye un hallazgo importante para la evaluación de la población adulta mayor de Cuenca, ya que valida estos límites. Los métodos que usan valores basales y postprandiales identifican una mayor cantidad de población con RI y este grupo (C-RI) corresponde a los Adultos Mayores con una circunferencia abdominal elevada, lo cual describe una dislipidemia frecuente en sujetos con RI (Kawada, Andou & Fukumitsu, 2016); y, por tanto, una población con riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares. El método multidimensional, aunque separa dos clústeres bien definidos, parece aportar menos información que los métodos que incluyen información postprandial.

Las diferencias de diagnóstico obtenidas según el método para la estimación de la SI usado, indican que es necesario explorar con más profundidad desde el punto de vista clínico, la relación de la SI con otros parámetros de laboratorio, como por ejemplo con la hemoglobina glucosilada. Todo esto para mejorar el diagnóstico de Adultos Mayores de nuestra región sensibles de padecer RI. Como trabajo

futuro, se analizarán clústeres obtenidos con $K = 3$, con esta información se desarrollará una aplicación de ayuda para el diagnóstico de la RI en la población Adulta Mayor de Cuenca (Vintimilla, Wong, Astudillo-Salinas, Encalada & Severeyn, 2017).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias al financiamiento de la Dirección de Investigación de la Universidad de Cuenca (DIUC).

REFERENCIAS

- Altuve, M., Severeyn, E., & Wong, S. (2015). *Unsupervised subjects classification using insulin and glucose data for insulin resistance assessment*. In: 2015 20th Symposium on Signal Processing, Images and Computer Vision (STSIVA) (pp. 1-7). IEEE.
<https://doi.org/10.1109/STSIVA.2015.7330444>
- Andreopoulos, B., An, A., Wang, X., & Schroeder, M. (2009). A roadmap of clustering algorithms: finding a match for a biomedical application. *Briefings in Bioinformatics*, 10(3), 297-314.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbn058>
- Brown, R. J., & Yanovski, J. A. (2014). Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatric Diabetes*, 15(3), 151-161.
<https://doi.org/10.1111/pedi.12146>
- Friedrich, N., Thuesen, B., Jørgensen, T., Juul, A., Spielhagen, C., Wallaschofski, H., & Linneberg, A. (2012). The association between IGF-I and insulin resistance. *Diabetes Care*, 35(4), 768-773.
<https://doi.org/10.2337/dc11-1833>
- Kahn, C. R. (1978). Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism*, 27(12), 1893-1902. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(78\)80007-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(78)80007-9)
- Kahn, C. R. (2003). Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and pathogenesis of diabetes. *Experimental Diabetes Research*, 4(3), 169-182.
- Kawada, T., Andou, T., & Fukumitsu, M. (2016). Waist circumference, visceral abdominal fat thickness and three components of metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 10(1), 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.08.013>
- Morales, E., & Fornieri, M. (2007). *Consideraciones clínicas sobre la importancia de la sensibilidad a la insulina, su resistencia y la intolerancia a la glucosa*. Revistaalad.com. Retrieved from <http://www.revistaalad.com/pdfs/0702revinsl.pdf>
- Motamed, N., Miresmail, S. J. H., Rabiee, B., Keyvani, H., Farahani, B., Maadi, M., & Zamani, F. (2016). Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(2), 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.11.019>
- Parra, F., Andrade, D., Cruz, J., Solano-Quinde, L., Palacio-Baus, K., Encalada, L., & Wong, S. (2015). Plataforma basada en ecgML para el estudio de las complicaciones cardiovasculares en el adulto mayor con síndrome metabólico. *Maskana*, 6(Supl.), 157-164. Retrieved from <https://www.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/709>
- Severeyn, E., Wong, S., Passariello, G., Cevallos, J. L., & Almeida, D. (2012). Methodology for the study of metabolic syndrome by heart rate variability and insulin sensitivity. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, 28(3), 272-277. <https://doi.org/10.4322/rbeb.2012.026>
- Velásquez, J., Severeyn, E., Herrera, H., Encalada, L., & Wong, S. (2017). *Anthropometric index for insulin sensitivity assessment in older adults from Ecuadorian highlands*. In E. Romero, N. Lepore, J. Brieva, & I. Larrabide (Eds.) (p. 101600S). International Society for Optics and

Photonics. <https://doi.org/10.1117/12.2257207>

Vintimilla, C., Wong, S., Astudillo-Salinas, F., Encalada, L., & Severeyn, E. (2017). An aide diagnosis system based on k-means for insulin resistance assesment in elderly people from the Ecuadorian highlands. Enviado a <http://sites.ieee.org/etcm-2017/>