

Associação de síndrome metabólica com *acantose nigricans* em crianças pré-púberes

Association of metabolic syndrome with *acanthosis nigricans* in prepubertal children

Resumo

Objetivo: *Acantose nigricans* é condição associada à hiperinsulinemia, tendo esta papel fisiopatológico na síndrome metabólica. No contexto prevalente de obesidade infantil, *acantose nigricans* seria bom indicativo da síndrome, devido a sua praticidade. Este trabalho teve como objetivos comparar crianças pré-púberes com e sem *acantose nigricans* em relação aos componentes da síndrome metabólica, resistência insulínica e leptina, bem como avaliar a associação desses com *acantose nigricans*.

Métodos: Estudo de corte transversal comparando grupos com e sem *acantose nigricans* quanto a: frequência de hipertrigliceridemia, HDL baixo, hiperinsulinemia, síndrome metabólica; médias de idade, escore Z de IMC, circunferência da cintura, triglicérides, HOMA-IR, leptina, e medianas de pressão arterial sistólica e diastólica, HDL, insulina. Avaliou-se associação de idade, sexo, circunferência da cintura, HDL, triglicérides, HOMA-IR, e leptina com *acantose nigricans*, por regressão logística multivariada.

Resultados: De 272 crianças (65 eutróficas, 43 sobrepeso, 164 obesas), idade 93 ± 17 meses, 69 (25,4%) tinham *acantose nigricans*. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados quanto a frequência de hipertrigliceridemia, HDL baixo, hiperinsulinemia, e síndrome metabólica. Os grupos se diferenciaram quanto às médias de idade, escore Z de IMC, circunferência da cintura, triglicérides, HOMA-IR, e leptina, e quanto às medianas de pressão arterial sistólica e diastólica, HDL, e insulina. Apenas circunferência da cintura e HOMA-IR associaram-se com *acantose nigricans* de forma independente das outras variáveis.

Conclusões: Os grupos com e sem *acantose nigricans* diferiram quanto a vários componentes da síndrome metabólica, e houve associação de circunferência da cintura e de HOMA-IR com *acantose nigricans*, demonstrando que esta é marcador, tanto da síndrome, quanto de resistência insulínica.

Palavras-chave: *Acantose nigricans*; criança; doenças cardiovasculares; insulina; obesidade.

Alícia Sales Carneiro¹
Ana Paula Neves Bordallo²
Cecília Noronha Miranda Carvalho⁴
Clarice Borschiver Medeiros²
Cláudia Braga Monteiro³
Daniel Luis Schueftan Gilban²
Fernanda Mussi Gazolla²
Isabel Rey Madeira⁵
Marcos Antônio Borges⁶
Maria Alice Neves Bordallo⁷
Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues⁸
Paulo Ferrez Collett-Solberg⁹

- 1 Graduada em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM-UERJ)
- 2 Mestrado - Médico(a) Endocrinologista Pediatra da UDA de Endocrinologia e Metabologia do HUPE-UERJ
- 3 Doutorado - Médica Endocrinologista Pediatra da UDA de Endocrinologia e Metabologia do HUPE-UERJ
- 4 Doutorado - Professora associada do Departamento de Nutrição Aplicada do Instituto de Nutrição (INU) da UERJ
- 5 Doutorado - Professora adjunta do Departamento da Pediatria da FCM-UERJ
- 6 Graduação em Ciências Biológicas - Biólogo da UDA de Endocrinologia e Metabologia do HUPE-UERJ
- 7 Doutorado - Professora associada da Unidade Docente Assistencial (UDA) de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Medicina Interna (DMI) da FCM-UERJ
- 8 Doutorado - Professora adjunta do Departamento de Tecnologia da Informação e Educação em Saúde (DTIES) da FCM-UERJ
- 9 Doutorado - Professor adjunto da UDA de Endocrinologia e Metabologia do DMI da FCM-UERJ2

Abstract

Objective: Acanthosis nigricans is associated with hyperinsulinemia, which has pathophysiological role in metabolic syndrome. Given the prevalence of childhood obesity, acanthosis nigricans would be a good and easily accessible marker for the syndrome. This work aims to compare prepubertal children with and without acanthosis nigricans in relation to components of the metabolic syndrome, insulin resistance and leptin; evaluate association of these with acanthosis nigricans.

Methods: Cross-sectional study comparing groups with and without acanthosis nigricans regarding: frequency of hypertriglyceridemia, low HDL, hyperinsulinemia, metabolic syndrome; average of age, Z-score of BMI, waist circumference, triglycerides, HOMA-IR, leptin, and median of systolic and diastolic blood pressure, HDL, insulin. The association of age, gender, waist circumference, HDL, triglycerides, HOMA-IR, and leptin with acanthosis nigricans was assessed by multivariate logistic regression.

Results: It was studied 272 children (65 eutrophic, 43 overweight, 164 obese), age 93 ± 17 months, 69 (25,4%) with acanthosis nigricans. There was statistically significant difference between the groups in relation to frequency of hypertriglyceridemia, low HDL, hyperinsulinemia, and metabolic syndrome. The groups differed in mean of age, Z-score of BMI, waist circumference, triglycerides, HOMA-IR, and leptin, and in the median of systolic and diastolic blood pressure, HDL, and insulin. Only waist circumference and HOMA-IR were associated with acanthosis nigricans, after adjusting for the other variables.

Conclusions: Groups with and without acanthosis nigricans differ in relation to components of metabolic syndrome, and there was association between waist circumference and HOMA-IR with acanthosis, demonstrating that acanthosis nigricans is marker of the syndrome and of insulin resistance.

Keywords: Acanthosis nigricans; child; cardiovascular diseases; insulin; obesity

Correspondência:

Isabel Rey Madeira.

Telefone: 21999948572.

Fax: 2122348184.

Email: isamadeira@oi.com.br.

Recebimento 29.11.2015

Aprovação 31.03.2016

Introdução

A *acantose nigricans* é uma condição dermatológica acastanhada, simétrica e de aspecto aveludado, que se manifesta, principalmente, em regiões flexurais, como, por exemplo, cervical, axilar e inguinal, podendo também acometer região umbilical, mucosa oral, aréola mamária e região submamária. A lesão está intimamente associada à hiperinsulinemia, que agindo sobre os receptores de insulina, tem ação proliferativa sobre os queratinócitos e os fibroblastos da pele, formando, assim, a lesão.¹

A hiperinsulinemia, bem como a resistência insulínica, exerce um papel

importante no desenvolvimento da síndrome metabólica.² Essa síndrome agrega os seguintes fatores de risco para doença cardiovascular: obesidade, dislipidemia, distúrbio do metabolismo da glicose e hipertensão arterial.³ Esses fatores de risco já estariam atuando desde a infância. Nessa faixa etária, a obesidade tem papel central na fisiopatologia da síndrome metabólica.²

Níveis séricos elevados de insulina e resistência insulínica são encontrados em indivíduos obesos, inclusive crianças.⁴ A resistência insulínica é quantificada, na prática, utilizando-se modelos como o *homeostatic model assessment*

for insulin resistance (HOMA-IR), que é validado também em crianças.⁵

A fisiopatologia da obesidade está relacionada ao desequilíbrio energético entre ingestão e gasto. Fatores neuroendócrinos têm sido envolvidos nesse desequilíbrio, como as adipocitoquinas, que são proteínas produzidas pelo tecido adiposo visceral. Uma dessas adipocitoquinas, a leptina, está relacionada à regulação do peso, pois age no sistema nervoso central sinalizando para menor ingestão alimentar.⁶ Em obesos, seus níveis encontram-se elevados.⁷ A literatura aponta a importância da leptina como possível moduladora

de processos no metabolismo da glicose e da resistência insulínica em adultos e mesmo em crianças.⁸

No atual contexto de prevalência crescente de obesidade infantil,⁹ a *acantose nigricans* seria um bom indicativo da síndrome metabólica na faixa etária pediátrica, devido a sua facilidade diagnóstica,⁴ pois vários estudos demonstram que a lesão dermatológica, mesmo em crianças, se associa com resistência insulínica.¹⁰⁻¹³

O objetivo da presente pesquisa é estudar um grupo de crianças pré-púberes, comparando os grupos com e sem *acantose nigricans* quanto a hiperinsulinemia, resistência insulínica, componentes da síndrome metabólica, índice de massa corpórea e leptina.

Métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal, no Ambulatório de Pesquisa em Obesidade Infantil da Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, com crianças referidas do Ambulatório de Pediatria Geral do mesmo hospital.

Foram convidadas a participar da pesquisa todas as crianças pré-púberes em idade escolar, segundo avaliação clínica pelo o critério de Tanner,¹⁴ com obesidade ou sobrepeso, saudáveis sobre outros aspectos e que não estivessem participando em algum programa para perda de peso. O estudo também incluiu uma amostra aleatória de crianças eutróficas, saudáveis, impúberes, da mesma faixa etária e provenientes do mesmo ambulatório.

Foi realizada avaliação clínica, com anamnese e exame físico detalhados. A pesagem das crianças foi sem sapatos e com roupas leves, em balança da marca Filizola (Campo Grande, MGS, Brasil), com resolução do peso de 100g;

ao passo que as estaturas foram medidas sem sapatos, em estadiômetro de parede do tipo Halpender-Holtain da marca Tonelli (Criciúma, SC, Brasil), com resolução de 1mm. A medida da circunferência da cintura foi tomada com a criança despida, a uma altura logo acima da borda lateral mais alta do ilíaco direito, ao final de uma expiração normal, segundo as recomendações do NHANES III estadunidense,¹⁵ com fita antropométrica milimetrada, modelo Gulik (Mabbis, Curitiba, PR, Brasil).

A medida da pressão arterial foi tomada no braço direito, com a criança sentada, em repouso, com esfigmomanômetro da marca Tycos (*Welch Allyn Company, Arden, Minnesota, USA*), usando-se manguitos de tamanhos adequados. O método empregado foi o auscultatório, com as pressões sistólica e diastólica correspondendo às fases I e V de Korotkoff, seguindo as recomendações de Hoekelman.¹⁶

Os exames laboratoriais realizados foram dosagens séricas de glicose, colesterol total e HDL-colesterol, triglicérides, insulina e leptina. Para os quatro primeiros, foram utilizados métodos laboratoriais automatizados rotineiros, no laboratório geral do hospital do estudo.

A bioquímica foi realizada no equipamento Konelab, com o *kit* BT 3000 Winer, que utiliza: para glicose, o método enzimático GOD-PAP (oxidase); para colesterol, o método enzimático CHOP-POD (estearase-oxidase); para triglicérides, o método enzimático GPO/PAP (oxidase); e para HDL-colesterol, o método colorimétrico sem precipitação (enzimático colorimétrico) (Winterlab, Rosário, Santa Fé, Argentina).

A insulina foi dosada no laboratório de endocrinologia do hospital do estudo, no equipamento GAMA-C¹², por meio de um *kit* que utiliza o método

Coat-A-Count, um radioimunoensaio fase sólida marcado com 125I (DPC, Los Angeles, CA, USA). O coeficiente de variação intraensaio foi de 3,1% a 9,3%, e o interensaio de 4,9% a 10,0%.

A leptina foi dosada por radioimunoensaio, no mesmo laboratório, no equipamento GAMA-C12, com *kits* que utilizam o método de duplo anticorpo PEG (*Linco Research, St. Charles, MO, USA*), em soro adequadamente armazenado para tal. O *kit* para leptina utiliza leptina humana marcada com 125I e um antissor de leptina humana. O coeficiente de variação intraensaio para a leptina foi de 3,4% a 8,3%; e o interensaio, de 3,0% a 6,2%.

Para a classificação do estado nutricional, utilizaram-se os padrões de índice de massa corpórea (IMC) por idade propostos pela Organização Mundial de Saúde. O critério estabelecido para sobrepeso é o escore Z de IMC (ZIMC) para idade acima de +1 até +2 inclusive; para obesidade, é o escore Z maior que +2,17 e para eutrofia, é o escore Z de IMC para idade de -1 inclusive até +1 inclusive.

A definição empregada para síndrome metabólica foi adaptada do Internacional Diabetes Federation para crianças acima de 10 anos, que exige a presença de circunferência da cintura aumentada e, pelo menos, mais dois dos seguintes critérios: glicemia de jejum alterada ou DM2, HDL-colesterol baixo, triglicérides altos e hipertensão arterial.¹⁸

A circunferência da cintura foi definida como aumentada quando maior ou igual ao percentil 90 para sexo e idade do NHANES III, na tabela que combina as etnias americano-europeia, afroamericano e mexicanoamericano.¹⁵

A hipertensão arterial foi definida segundo os critérios do grupo de trabalho do programa educacional sobre hipertensão arterial em crianças

e adolescentes americanos,²¹ que são os recomendados nacionalmente na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).²⁰

Os pontos de corte adotados para glicemia, HDL-colesterol, triglicérides e insulina, todos em jejum, foram os recomendados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da SBC: glicemia aumentada valores de 100mg/dL; HDL-colesterol baixo valores menores que 45mg/dL; triglicérides aumentados valores maiores ou iguais a 130mg/dL; insulina aumentada valores maiores ou iguais a 15µIU/mL.²⁰

O HOMA-IR foi calculado multiplicando-se o valor da glicose de jejum (mmol/L) pelo da insulina de jejum (µIU/mL) e dividindo-se por 22,5.²¹

Os dados coletados foram inseridos em planilhas do Excel versão 7 (MapInfo Corporation, Troy, NY, USA). As análises estatísticas foram realizadas no programa Epi Info, versão 6.0 (CDC, Atlanta, GA, USA).

As variáveis categóricas estudadas foram hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo, hiperinsulinemia e síndrome metabólica. As variáveis contínuas estudadas foram idade, ZIMC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), triglicérides, HDL-colesterol, insulina, HOMA-IR e leptina.

Foram calculadas, para o grupo completo, as frequências das variáveis categóricas estudadas e as médias ou as medianas das variáveis contínuas, quando a distribuição não era normal.

O grupo completo foi subdividido em dois grupos segundo a presença ou ausência de *acantose nigricans*. Foram comparadas as frequências das variáveis categóricas estudadas, entre os grupos com e sem *acantose*

Tabela 1 – Comparação entre grupos de crianças pré-púberes com e sem Acantose nigricans quanto às frequências das variáveis categóricas

Variáveis categóricas	Com acantose (n=69)	Sem acantose (n=203)	Valor de p
Hipertrigliceridemia	39,1% (27)	10,3% (21)	0,0001
HDL baixo	65,2% (45)	46,7% (95)	0,008
Hiperinsulinemia	36,2% (25)	8,37% (17)	0,0001
Síndrome metabólica	31,8% (22)	5,4% (11)	0,0001

Tabela 2 – Comparação entre grupos de crianças pré-púberes com e sem Acantose nigricans quanto às médias ou medianas das variáveis contínuas

Variáveis contínuas	Com acantose (n=69)	Sem acantose (n=203)	Valor de p
Idade (meses) ¹	98±17	92±17	0,006
Escore Z de IMC ¹	3,6±1,4	1,7±1,6	0,0001
Circunferência da cintura (cm) ¹	80,7±10,1	65,2±10,4	0,001
PAS (mmHg) ²	100(90-100)	90(80-90)	0,0001
PAD (mmHg) ²	60(50-60)	50(50-60)	0,0002
Triglicérides (mg/dL) ¹	112,8±52	84,1±45,2	0,0001
HDL (mg/dL) ²	41(34 - 46)	45(38 - 52)	0,0005
Insulina (µIU/mL) ²	11 (6,8- 16,9)	4,9 (2,9 - 8,4)	0,0001
HOMA-IR	2,2 (1,3 - 3,8)	1,0 (0,6 - 1,7)	0,0001
Leptina (ng/mL) ¹	21,1±12	11,1±13,1	0,0001

¹ Médias e desvios-padrão; ² medianas e valores mínimo e máximo.

Tabela 3 – Análise de regressão logística tendo como variável dependente Acantose nigricans

Variáveis	OR ¹	IC ² 95%	Valor de p
Idade	1,02	(0,99-1,05)	0,11
Sexo	0,77	(0,27-2,23)	0,63
Circunferência da cintura	13,49	(4,22-43,08)	0,001
Triglicérides	0,91	(0,55-1,51)	0,72
HDL	0,89	(0,32-2,46)	0,82
HOMA-IR	5,52	(1,71-17,81)	0,003
Leptina	1,06	(0,98-1,05)	0,40

¹ Razão de chances; ² intervalo de confiança.

nigricans, utilizando-se o qui-quadrado de Pearson, exceto para hipertensão arterial, quando se utilizou o teste exato de Fisher. Os dois grupos foram também comparados em relação às médias das variáveis contínuas estudadas,

utilizando-se ANOVA.

Por fim, foi realizada regressão logística, tomando-se como variável dependente *acantose nigricans*. Na construção do modelo de regressão logística, foram selecionadas as variáveis

independentes com valores de p menores que 0,05 na análise univariada, a saber: idade, sexo, circunferência da cintura, triglicerídeos, HDL-colesterol, HOMA-IR e leptina.

Considerou-se significância estatística um valor de p menor que 0,05. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE-UERJ, em que está cadastrado sob o número 173-CEP/HUPE-CAAE 0020.0.228.000-07. Foram assinados termos de consentimento livre e esclarecido pelos responsáveis legais e termos de assentimento pelas crianças maiores de 7 anos de idade.

Resultados

A tabela 1 mostra a comparação entre grupos com acantose e sem acantose quanto às frequências das variáveis categóricas; a tabela 2 mostra a comparação entre grupos com acantose e sem acantose quanto às médias ou medianas das variáveis contínuas; e a tabela 3 mostra a regressão logística, tomando-se como variável dependente a *acantose nigricans*, com a razão de chances da acantose para cada variável estudada.

Houve diferença entre os grupos estudados quanto à frequência de hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo, hiperinsulinemia e síndrome metabólica ($p < 0,001$). Os grupos diferenciaram-se quanto às médias de idade, escore Z de IMC, circunferência da cintura, triglicerídeos, HOMA-IR e leptina ($p < 0,001$), e quanto às medianas de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, HDL-colesterol e insulina.

Dessa forma, foi encontrada frequência maior de hiperinsulinemia e de síndrome metabólica, bem como de alguns de seus componentes, no grupo com *acantose nigricans*. Nesse grupo, também foram maiores as médias de escore Z de IMC, circunferência da cintura, triglicerídeos, HOMA-IR e

leptina, e as medianas de PAS, PAD e insulina, sendo menores as medianas de HDL-colesterol.

Na regressão logística, apenas circunferência da cintura (OR 13,49; IC 4,22-43,08; $p < 0,001$) e HOMA-IR (OR 5,52; IC 1,71-17,81; $p < 0,003$) associaram-se com *acantose nigricans* de forma independente.

Discussão

O grupo com *acantose nigricans* apresentou as maiores frequências de hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo, hiperinsulinemia e síndrome metabólica, quando comparado ao grupo sem acantose. A presença de todos esses fatores de risco para doenças cardiovasculares, conforme observado, chama a atenção em se tratando de crianças em idade tenra. Além disso, o grupo com acantose também apresentou maiores médias de idade, escore Z de IMC, circunferência da cintura, HOMA-IR, e leptina, e maiores medianas de PAS, PAD, triglicerídeos e insulina, com menores medianas de HDL-colesterol e com diferença estatisticamente significativa, indicando que o grupo está mais gravemente acometido.

A maior frequência de hiperinsulinemia juntamente com a maior média de HOMA-IR bem como a maior mediana de insulina, com significância estatística, foram observadas no grupo com *acantose nigricans*, como era de se esperar, uma vez que a lesão dermatológica é decorrente de hiperinsulinemia.¹

O mesmo pode-se comentar em relação à associação de HOMA-IR com acantose, na regressão logística. Esses resultados estão em consonância com outros da literatura. Miura e cols. encontraram médias maiores de insulina e HOMA-IR em crianças japonesas obesas com média de idade de 10 anos com acantose em comparação com crianças sem acantose.¹⁰ Yamazaki e cols.

estudaram crianças japonesas obesas com média de idade 10 anos, encontrando correlação entre níveis de insulina e acantose,¹¹ enquanto Kobaissi e cols., ao estudar em crianças hispano-americanas com sobrepeso com média de idade de 11 anos, mostrou que a acantose se associa com a resistência insulínica.¹²

A mesma associação foi apontada por Copeland e cols. em crianças americanas nativas obesas, com média de idade de 12 anos.¹⁴ Já Nguyen e cols., ao estudar crianças afro-americanas e americano-europeias com média de idade de 8 anos, não encontraram diferença estatisticamente significativa ao comparar os que tinham com os que não tinham acantose, após ajuste por massa gorda e idade.²²

Quanto aos achados referentes às frequências, médias e medianas de lipídios séricos, pode-se dizer que se somam à hiperinsulinemia e à resistência insulínica como fator de risco para aterogênese nas crianças com acantose, pois é sabido, de longa data, que triglicerídeos são aterogênicos e que a fração HDL-colesterol é antiaterogênica.²³

O estudo de Miura, supracitado, também encontrou, como o presente estudo, médias maiores de circunferência de cintura em crianças com acantose.¹⁰ Alguns estudos em adultos, como de Despres e cols., mostram que a medida da circunferência da cintura é um bom indicador de gordura intra-abdominal e que se correlaciona mais que o IMC com o risco para doença cardiovascular aterosclerótica.²⁴ Em crianças, alguns trabalhos foram publicados, todos incluindo crianças púberes em sua casuística. Demonstra-se que a circunferência da cintura é um bom indicador de resistência insulínica nessa faixa etária;²⁵⁻²⁷ porém, um dos estudos mostrou que essa medida, embora de boa sensibilidade e especificidade, tem

baixo valor preditivo positivo.²⁶

Da mesma forma que na casuística de Miura e cols.,¹² em nossa pesquisa, os grupos com e sem acantose apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto às médias de leptina ($p < 0,001$), com maiores valores no primeiro grupo, embora a leptina não tenha se associado com acantose na regressão logística, apesar de a literatura apontar a importância da leptina como possível moduladora de processos no metabolismo da glicose e da resistência insulínica mesmo em crianças.⁸

Pode-se especular, a partir dos resultados do presente estudo, que a circunferência da cintura seria mais importante que a leptina como marcador de risco para doença cardiovascular em crianças. No entanto, diante da escassez de estudos em grupos de crianças em idade tenra, recomenda-se cautela na aplicação da circunferência da cintura como fator de risco cardiovascular em pré-púberes.

Quanto à pressão arterial, os grupos com e sem acantose diferiram apenas em relação às médias de PAS e PAD.

Outros estudos, como de Orrego e cols.²⁸ e de Urrutia-Rojas e cols.,²⁹ mostraram aumento de prevalência de hipertensão arterial em crianças de 8 a 13 anos de idade, faixa etária superior a do presente estudo.

Dessa forma, a presença da *acantose nigricans* pode ser uma importante ferramenta de diagnóstico complementar, poupando tempo e recursos financeiros para dosagens de glicemia, lipídios séricos e insulina. O achado clínico também indica um grupo de crianças em maior risco para doença cardiovascular na idade adulta, em que maiores esforços para combater os componentes da síndrome metabólica devem ser empregados. Nesse contexto, alguns grupos já vêm recomendando o rastreamento de rotina de *acantose nigricans* em crianças.³⁰

A peculiaridade desta pesquisa é a idade tenra do grupo estudado, que inclui apenas crianças pré-púberes, diferentemente da maioria dos trabalhos realizados sobre o tema. Particularmente, este estudo contribui para destacar a

importância de dois achados semiológicos (*acantose nigricans* e circunferência da cintura) de fácil verificação ao exame físico e de grande utilidade na atenção primária à saúde da criança.

Recomenda-se cautela ao identificar-se crianças em idade tenra supostamente em maior risco para doença cardiovascular. A abordagem para essas crianças deve manter o foco na promoção de estilo de vida saudável e na prevenção das doenças que compõem a síndrome metabólica.

Conclusões

No presente estudo com crianças pré-púberes, os grupos com e sem *acantose nigricans* diferiram quanto a vários componentes da síndrome metabólica, quanto ao HOMA-IR e quanto à leptina, e houve associação de circunferência da cintura e de HOMA-IR com acantose, demonstrando que essa alteração da pele é um bom marcador, tanto da síndrome quanto da resistência insulínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1-19.
2. Ten S, MacLaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
4. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MAN. O impacto da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e as adipocitoquinas em crianças pré-púberes. *J Ped (Rio J)* 2009; 85: 261-8.
5. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva receiver operating characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52: 1466-73.
6. Negrão AB, Licino J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44: 205-14.
7. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH. Decreased cerebrospinal fluid /serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-61.
8. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypo adiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005; 21: 55-62.
9. Stein AD. Overweight in children: a growing problem. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 218-20.
10. Miura N, Ikesaki A, Iwama S, Matsuoka H, Ito K, Sugihara S. Genetic factors and clinical significance of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. *Acta Paediatr* 2006; 95: 170-5.
11. Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int* 2003; 45: 701-5.
12. Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GDC, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1412-6.
13. Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Immohotichey P, Maddox J, Felton B, et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among native American children. *J Okla State Med Assoc* 2006; 99: 19-24.
14. Marchall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls and boys. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
15. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
16. Hoekelman RA. Exame físico de lactentes e crianças pressão arterial. In: Bickley LS, Hoekelman RA, editores. *Bates Propedêutica Médica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Coogan; 1999, p. 617-20.
17. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull of the World Health Organization* 2007; 85: 660-7.
18. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet* 2007; 369: 2059-61.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
20. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(supl VI): 1-36.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
22. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, Pathomvanich A, Uwaifo GI, Sebring NG et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001; 138: 474-80.
23. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a mark of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small dense LDL). *Circulation* 2000; 102: 179-84.
24. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
25. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148: 188-94.
26. Almeida CAN, Pinho AP, Ricco RG, Elias CP. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 181-5.
27. Moreira SR, Ferreira AP, Lima RM, Arsa G, Campbell CSG, Simões HB, et al. Predicting insulin resistance in children: anthropometric and metabolic indicators. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 47-52.
28. Orrego JPC, Mancilla CAB, Galarza RAR. Los niños con sobrepeso y acantosis nigricans presentan mayor riesgo de tener elevada la presión arterial. *Evid Pediatr* 2007; 3: 7-9.
29. Urrutia-Rojas X, Egbuchunam CU, Bae S, Menchaca J, Bayona, Rivers PA, et al. High blood pressure in school children: prevalence and risk factors. *BMC Pediatr* 2006; 6: 32-7.
30. Hardin DS. Screening for type 2 diabetes in children with acanthosis nigricans. *The Diabetes Educator* 2006; 32: 574-82.