

ASSOCIAÇÃO ENTRE ACANTOSE NIGRICANS E OUTROS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE

Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity

Heloísa Marcelina da Cunha Palhares^{a*}, Paula Cunha Zaidan^a, Fernanda Cristina Mattos Dib^a, Adriana Paula da Silva^a, Daniela Cristina Silva Resende^a, Maria de Fátima Borges^a

RESUMO

Objetivo: Avaliar em um grupo de crianças e adolescentes com obesidade e sobrepeso a presença ou não de acantose *nigricans* e sua associação com alterações metabólicas.

Métodos: Estudo transversal envolvendo 161 indivíduos com excesso de peso, que foram divididos em dois grupos, segundo a presença ou não de acantose *nigricans*, e nos quais foram obtidas medidas antropométricas (índice de massa corporal, pregas cutâneas, circunferência abdominal), pressão arterial, análises laboratoriais (glicemia de jejum, insulina, perfil lipídico, triglicerídeos, ácido úrico, transaminases) e o índice *homeostasis model assessment*.

Resultados: O grupo com acantose *nigricans* representou 51,5% da amostra. A média de idade foi semelhante entre os grupos. O grupo com acantose *nigricans* apresentou maiores índice de massa corporal, escore Z do índice de massa corporal, percentual de gordura corporal, circunferência abdominal ($p < 0,0001$) e pressão arterial sistólica ($p = 0,006$) e diastólica ($p = 0,002$). Não houve diferença significativa na análise do perfil lipídico, exceto o colesterol de alta densidade, que foi menor ($p = 0,003$) no grupo com acantose. Já o ácido úrico ($p < 0,0001$), a glicemia de jejum ($p = 0,006$), a insulina ($p < 0,0001$), a transaminase glutâmica oxalacética ($p < 0,0001$) e o índice *homeostasis model assessment* ($p < 0,0001$) foram significativamente maiores no grupo com acantose *nigricans*.

Conclusões: Acantose *nigricans* em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade esteve associada à elevação dos índices de adiposidade corporal, pressão arterial, insulina e *homeostasis model assessment*, indicando-a como marcador clínico associado à síndrome metabólica.

Palavras-chave: Acantose *nigricans*; Obesidade pediátrica; Resistência à insulina; Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the presence or absence of acanthosis nigricans and its association with metabolic alterations in a group of obese and overweight children and adolescents.

Methods: A cross sectional study of 161 overweight children and adolescents, who were divided into two groups, according to presence or absence of acanthosis nigricans. Anthropometric measurements (body mass index, skinfolds, abdominal circumference), blood pressure, laboratory tests (fasting glycemia, insulin, lipid profile, triglycerides, uric acid, transaminases) and homeostasis model assessment index.

Results: The acanthosis nigricans group represented 51.5% of the sample. The mean age was similar between groups. The group with acanthosis nigricans presented higher body mass index, Z score of body mass index, body fat percentage, abdominal circumference ($p < 0.0001$), systolic ($p = 0.006$) and diastolic blood pressure ($p = 0.002$). There was no significant difference in the analysis of lipid profile, except for the high-density cholesterol, which was lower ($p = 0.003$) in the group with acanthosis. On the other hand, uric acid ($p < 0.0001$), fasting glycemia ($p = 0.006$), insulin ($p < 0.0001$), glutamic oxalacetic transaminase ($p < 0.0001$), and homeostasis model assessment index ($p < 0.0001$) were significantly higher in the group with acanthosis nigricans.

Conclusions: Acanthosis nigricans in overweight and obese children and adolescents is associated with elevation of body fat, blood pressure, insulin and homeostasis model assessment index, indicating that it is a clinical marker associated with the metabolic syndrome.

Keywords: Acanthosis nigricans; Pediatric obesity; Insulin resistance; Risk factors.

*Autor correspondente. E-mail: helomcp@terra.com.br (H.M.C. Palhares).

^aUniversidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

Recebido em 26 de abril de 2017; aprovado em 22 de setembro de 2017; disponível on-line em 12 de setembro de 2018.

INTRODUÇÃO

A obesidade infantil é uma doença crônica e de etiologia multifatorial cada vez mais prevalente.¹ O Brasil apresenta 14,1% de prevalência de obesidade infantil — percentual baseado em dados de uma metanálise referente ao período de janeiro de 2008 a maio de 2014 —,² e, segundo o *World Obesity Federation*, no período de 2009 a 2011, a prevalência de sobrepeso e obesidade infantil foi de 26,7% no sexo masculino e 34,6% no sexo feminino.³ A maior prevalência da obesidade infantil associa-se ao aumento das alterações metabólicas, consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes melito tipo 2.⁴

A síndrome metabólica é definida como um grupo de distúrbios que inclui, além da obesidade, a resistência à insulina — com papel central no desenvolvimento da mesma — a dislipidemia, a hipertensão arterial e outras alterações metabólicas associadas com doença cardiovascular.⁵ Os fatores individuais que compõem a síndrome metabólica agregam risco de doença cardiovascular, e a síndrome nada mais é do que a soma desses riscos individuais. Ainda que haja controvérsias acerca da classificação da síndrome metabólica, o que se observa é que os fatores de risco cardiometabólicos já estão presentes desde a faixa etária pediátrica.^{5,6}

A prevalência da resistência insulínica na infância ainda é pouco conhecida⁷ e há grande dificuldade em diagnosticá-la, devido à inexistência de um único método capaz de estimar o grau de sensibilidade individual à insulina.⁸ Em relação à resistência insulínica, o padrão-ouro tem sido a execução do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico,⁸ mas é um teste de difícil execução, sobretudo na faixa etária pediátrica. Outros indicadores têm sido utilizados, como o HOMA-IR (*homeostasis model assessment – insulin resistance*) e o teste de tolerância oral à glicose. O que se questiona é que raramente ocorrerá hiperglicemia na infância e, por isso, o consenso é a avaliação dos níveis de insulina para avaliar resistência insulínica, porém, dados apontam a necessidade do estabelecimento de curvas de referência para avaliá-la mais adequadamente.⁹

Clinicamente, os pacientes podem apresentar, além da obesidade, outros sinais de resistência insulínica, como aumento da circunferência abdominal e acantose *nigricans* (AN), um achado muito frequente e que vem sendo associado à hiperinsulinemia e à obesidade na infância. Aparentemente, os únicos fatores preditivos para AN são o hiperinsulinismo e a severidade da obesidade, e não a idade ou o estadió puberal.¹⁰ No entanto, estudos em crianças e adolescentes são escassos. A área mais afetada pela AN em crianças é o pescoço (93-99%), seguida pela região axilar (73%).¹¹ O presente estudo avaliou em um grupo de crianças e adolescentes com obesidade e sobrepeso a presença ou não de AN e sua associação com alterações metabólicas.

MÉTODO

Realizou-se estudo transversal, sendo avaliados 1.125 crianças e adolescentes (5 a 19 anos) em escolas públicas e particulares do município de Uberaba, Minas Gerais. Após avaliação antropométrica, 364 crianças e adolescentes foram classificados como portadores de excesso de peso e encaminhados para avaliação no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), no período de fevereiro de 2013 a julho de 2014. Compareceram 172 indivíduos e, após exclusão por doença crônica (osteogênese imperfeita – 1 indivíduo) ou não aceite de participação na pesquisa (10 indivíduos), a amostra final constituiu-se de 161 crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 (G1), constituído por 83 crianças e adolescentes com AN, e grupo 2 (G2), constituído por 78 crianças e adolescentes sem AN.

A medida do peso foi obtida por meio de balança eletrônica digital, tipo plataforma, colocada em superfície lisa, com capacidade para até 150 kg e precisão de 100 g (Filizola®, São Paulo, Brasil). Os indivíduos estavam com roupas leves, sem sapatos, posicionados no plano vertical, no centro da balança e sem se movimentar. A altura foi aferida em posição ereta, com pés unidos em paralelo, descalços, utilizando-se estadiômetro de parede, modelo E150A, graduado até 220 cm e divisão em milímetros (Tonelli®, Criciúma, Brasil). A medida da altura foi realizada por três vezes seguidas, calculando-se a média dos valores para a obtenção do resultado final. Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) fazendo a divisão do peso (kg) pela altura² (m²) (kg/m²). Para a classificação do estado nutricional dos indivíduos foi utilizado o escore do índice de massa corporal (Z-IMC),¹² calculado com o auxílio do *software* WHO-*Anthro Plus* 2007 (Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça). Os indivíduos foram categorizados em sobrepeso (+1 ≤ Z-IMC < +2) e obeso (Z-IMC ≥ +2).

O exame físico constou de avaliação detalhada da pele, quanto a sinais clínicos de resistência insulínica, evidenciados pela presença de AN, avaliada de forma visual na região do pescoço, das axilas, dos cotovelos e da região inguinal.

Foi realizada a medida da circunferência abdominal (CA), com o indivíduo em posição vertical, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, ao final de uma expiração normal, com fita métrica inextensível graduada em milímetros.

A mensuração das pregas cutâneas foi realizada com pliometro científico (Cescorf®, Porto Alegre, Brasil) com sensibilidade 0,1 mm, amplitude de leitura 85 mm e pressão ± 10 g/mm².¹³ Foram mensuradas as pregas cutâneas bicipital, tricipital, suprailíaca e subescapular. O percentual de gordura corporal (%) foi calculado usando as pregas cutâneas tricipital

e subescapular, baseado no somatório das pregas cutâneas como critério para escolha de equação e calculado por meio das equações de Slaughter.¹⁴

Realizou-se a aferição da pressão arterial (PA) no braço direito, na altura do coração e na palma da mão voltada para cima, com o indivíduo sentado e em repouso. Utilizou-se estetoscópio, esfigmomanômetro e manguitos apropriados para a faixa etária e circunferência do braço. Foram obtidas três medidas com intervalo mínimo de dois minutos entre elas e calculada a média dos valores encontrados, e classificadas conforme critérios do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*¹⁵ dos Estados Unidos, que são os recomendados nacionalmente na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁶ Segundo esses critérios, foram considerados níveis pressóricos elevados se \geq percentil 95 (P95) para idade, gênero e altura.

O estadiamento puberal foi classificado de acordo com a presença de caracteres sexuais secundários em ambos os gêneros, seguindo os critérios propostos por Marshall e Tanner.^{17,18} Quanto aos exames laboratoriais, após 10 a 12 horas de jejum, foi coletada amostra de sangue por punção venosa periférica para a dosagem dos seguintes exames: glicemia, insulina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), gama glutamiltransferase (gama GT) e ácido úrico.

As concentrações séricas de colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, ácido úrico e gama GT foram dosadas empregando-se o método colorimétrico enzimático¹⁹, e a glicemia, o método enzimático com hexoquinase.¹⁹ Para a dosagem das enzimas hepáticas TGO e TGP utilizou-se o método enzimático,¹⁹ e todas essas amostras foram processadas no aparelho COBAS 6000-módulo C501 (Roche Diagnóstica – São Paulo, Brasil). As concentrações séricas do LDL-colesterol foram calculadas por meio da equação de Friedewald.²⁰

A insulina de jejum foi determinada pelo método de eletroquimioluminescência e processada no equipamento COBAS 6000-módulo C601 (Roche Diagnóstica – São Paulo, Brasil). Realizaram-se duas análises comparativas para avaliar hiperinsulinemia: o ponto de corte segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância,¹⁶ considerada alterada quando maior que 15 mUI/mL; e os critérios segundo Almeida et al.,⁹ sendo considerada alterada a média dos valores descritos de insulina por sexo e faixa etária somada a 2 desvios padrões.

O índice HOMA-IR foi utilizado para avaliar a resistência insulínica, sendo obtido por meio do cálculo do produto da insulina (microU/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5.²¹ O ponto de corte utilizado foi maior ou igual

a 2,5 para pré-púberes²² e maior ou igual a 3,43 para púberes, de ambos os gêneros.²³

Na análise estatística, os indivíduos foram divididos em dois grupos, de acordo com a variável presença (G1) ou não (G2) de AN. Os dados foram submetidos à análise descritiva baseada em frequências absolutas e percentuais e medidas de centralidade e dispersão. Foi utilizado o teste de Kolmogorov Smirnov com correção de Liliefors para verificar a normalidade das variáveis, enquanto a homogeneidade das variâncias entre os grupos foi verificada pelo teste de Levene.

Nas comparações entre os dois grupos, foi utilizado o teste *t* de Student quando os dados apresentavam distribuição normal e homogeneidade das variâncias e o teste de Mann-Whitney quando essas condições não foram satisfeitas. Para a comparação ou a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado.

De acordo com as distribuições das variáveis, os coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearman foram utilizados para investigar a associação entre as variáveis segundo os grupos analisados.

O nível de significância para realização de todos os procedimentos inferenciais foi de 5%. O programa computacional STATISTICA, Statsoft, versão 10 foi utilizado para realização dos procedimentos estatísticos (StatSoft South America, São Caetano do Sul, Brasil).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFTM, sendo o protocolo nº 2479. As crianças, os adolescentes e seus responsáveis foram esclarecidos sobre o projeto de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

O G1 (com AN, n=83) constituiu-se de 27 indivíduos do sexo masculino e 56 do feminino, equivalendo a 51,5% da amostra total, e o G2 (sem AN, n=78) representou 48,4% da amostra, sendo 31 indivíduos do sexo masculino e 47 do feminino. A média de idade foi semelhante entre os grupos ($p=0,70$); o gênero e o estadiamento puberal também não apresentaram diferença estatística significativa entre eles ($p=0,34$ e $p=0,50$, respectivamente). Esses dados clínicos e os dados laboratoriais foram representados na Tabela 1.

A análise estatística dos dados antropométricos demonstrou diferença significativa entre o G1 e o G2 com relação ao IMC ($p<0,001$), ao Z-IMC ($p<0,001$), à porcentagem de gordura corporal ($p<0,001$) e à CA ($p<0,001$), confirmando que pacientes com acantose apresentavam índices de adiposidade maiores (Tabela 1).

Na análise da média dos valores pressóricos houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto para a pressão arterial sistólica (PAS – $p=0,006$) quanto para a pressão arterial diastólica (PAD – $p=0,002$), com maiores níveis pressóricos no G1. Entretanto, na classificação quanto aos níveis pressóricos acima do P95 não houve diferença da frequência de alteração pressórica entre os grupos (PAS: $p=0,18$ e PAD: $p=0,21$). Percentualmente, o G1 teve 10,8% dos indivíduos com PAS acima do P95 e 12,1% com PAD acima do P95, e no grupo sem AN a relação foi de 5,2 e 6,4% de frequência de valores acima do P95, respectivamente.

Quanto aos dados laboratoriais, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao perfil lipídico, exceto em relação ao HDL-colesterol, que apresentou média menor no G1 do que no G2 ($p=0,003$) (Tabela 1).

Ainda que nenhuma criança tenha sido diagnosticada com diabetes melito tipo 2 neste estudo, a glicemia de jejum e a insulina foram significativamente maiores no G1 quando comparadas

as do G2 ($p=0,006$ e $p<0,0001$, respectivamente). Da mesma forma, o índice HOMA-IR foi maior no G1 ($p<0,0001$) (Tabela 1) — estava alterado em 54,2% dos indivíduos deste grupo e em 32% dos integrantes do G2. As concentrações basais de insulina variaram de 4,63 a 117,2 microUI/mL no G1 e de 3,1 a 35,2 microUI/mL no G2; e estavam acima de 15 microUI/mL em 50,60% das crianças e dos adolescentes do G1 e em 21,8% dos indivíduos do G2. Utilizando os critérios de Almeida et al.,⁹ a frequência de níveis alterados de insulina ocorreu em 66,2% do grupo com AN e em 50% do grupo sem AN.

As concentrações séricas do ácido úrico ($p<0,001$) e da TGP ($p<0,001$) foram significativamente maiores no G1 (Tabela 1).

As correlações realizadas entre dados clínicos e laboratoriais do G1 e do G2 estão representadas nas Tabelas 2 e 3. Houve correlação significativa positiva entre IMC e CA com triglicerídeos somente no G1 (Tabela 2). E a análise de correlação da insulina e do HOMA-IR com níveis pressóricos e triglicerídeos também

Tabela 1 Caracterização clínica e laboratorial dos grupos com acantose e sem acantose.

	Presença de acantose (n=83)	Ausência de acantose (n=78)	p-valor
Idade (anos) ^a	11,7±2,9	10,8±3,1	0,07
Sexo (masculino/feminino) ^b	27/56	31/47	0,34
Estadio puberal (pré-púbere/púbere) ^b	31/52	33/45	0,5
IMC (kg/m ²) ^a	27,4±3,4	23,4±3,6	<0,0001
Escore Z-IMC ^c	2,5 (1,2-4,9)	1,88 (1,0-3,9)	<0,0001
% gordura corporal ^a	43,0±8,9	36,1±9,0	<0,0001
CA (cm) ^a	84,2±9,9	75,0±10,4	<0,0001
PAS (mmHg) ^a	109,8±10,1	105,6±9,4	0,006
PAD (mmHg) ^a	71,4±8,1	67,7±6,9	0,002
Colesterol total (mg/dL) ^c	164,3 (88,7-230,5)	158,9 (103,5-279,4)	0,87
HDL-colesterol (mg/dL) ^a	43,0±10,7	48,1±10,8	0,003
LDL-colesterol (mg/dL) ^a	102,8±28,4	99,4±32,5	0,48
Triglicerídeos (mg/dL) ^c	86,0 (41,0-286,0)	83,0 (31,0-445,0)	0,28
Relação TG/HDL-c ^c	2,2 (0,7-9,8)	1,82 (0,6-10,3)	0,054
Glicemia de jejum (mg/dL) ^a	89,2±10,5	84,1±12,5	0,006
Insulina (microUI/mL) ^c	15,1 (4,6-117,2)	11,3 (1,4-35,7)	<0,0001
HOMA-IR ^c	3,2 (0,8-28,7)	2,3 (0,3-7,1)	<0,0001
TGO (U/L) ^a	19,7±5,9	18,9±5,9	0,41
TGP (U/L) ^c	11,5 (1,1-72,0)	11,3 (3,1-35,2)	<0,0001
Gama GT (U/L) ^c	19,3 (0,2-55,9)	14,8 (5,7-38,0)	<0,0001
Ácido úrico (mg/dL) ^a	4,9±1,0	4,2±1,0	<0,0001

IMC: índice de massa corporal; Z-IMC: escore do índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; relação TG/HDL-c: relação triglicerídeos/HDL-colesterol; HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulin resistance*; TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; Gama GT: gama glutamiltransferase; ^ateste *t* de Student: valores expressos em média ± desvio padrão; ^bteste do qui-quadrado; ^cteste de Mann-Whitney: valores expressos em mediana (V_{min.} – V_{máx.}).

foi significativa somente no G1, assim como correlação significativa negativa com HDL-colesterol (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliaram-se alterações que estariam associadas à presença de AN nas crianças e nos adolescentes com obesidade e sobrepeso. O grupo com AN (G1) apresentou maior IMC, Z-IMC, CA, % gordura corporal, PA, insulina, HOMA-IR, TGO, gama GT e ácido úrico e menor HDL-colesterol. Além disso, houve correlação entre HOMA-IR, insulina e níveis pressóricos. O estudo ERICA²⁴ demonstrou prevalência de síndrome metabólica de 2,6% em adolescentes brasileiros de 12 a 17 anos, e a frequência de seus componentes observada, em ordem decrescente, foi: CA elevada, HDL-colesterol baixo, PA, triglicerídeos e glicose alterados.²⁴ Em estudo realizado com crianças pré-púberes de 2 a 11 anos de idade com obesidade ou sobrepeso, Madeira et al.²² mostraram que 27,9% da amostra apresentaram AN, 61,4% tinham CA aumentada, 55,7%

HDL-colesterol baixo e 16,4% preencheram critérios para a síndrome metabólica. No presente estudo, 51,5% dos pacientes apresentaram AN e uma tendência a maiores alterações em níveis pressóricos, CA e exames laboratoriais, indicando que a AN está associada à síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade.

Ainda neste estudo, foi encontrada diferença estatística com relação à glicemia de jejum (maior no grupo com AN), ao HDL-colesterol (menor no grupo com AN) e à média da PAS e da PAD (maiores no grupo com AN), embora não tenham ocorrido diferenças estatísticas entre os grupos com relação aos níveis pressóricos \geq P95.

Corroborando tais achados, Klucznik et al.¹¹ avaliaram transversalmente 194 crianças e adolescentes de 2 a 18 anos e demonstraram associação entre AN e IMC, CA, insulina e HOMA-IR, sendo essas variáveis significativamente mais elevadas no grupo dos pacientes com AN. Esses autores também mostraram que a AN esteve associada à cor não branca, e que esta etnia apresentou 5,4 vezes mais chances de desenvolver AN. Por outro

Tabela 2 Correlação linear simples entre o índice de massa corporal e a circunferência abdominal com os parâmetros clínicos e laboratoriais nos grupos de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade com e sem acantose.

	IMC				CA			
	Com AN		Sem AN		Com AN		Sem AN	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
IMC ^a	–	–	–	–	0,84	0,00	0,89	0,00
Escore Z-IMC ^b	0,60	0,00	0,55	0,00	0,50	0,00	0,49	0,00
% gordura corporal ^a	0,67	0,00	0,63	0,00	0,69	0,00	0,63	0,00
CA ^a	0,84	0,00	0,89	0,00	–	–	–	–
PAS ^a	0,42	0,00	0,53	0,00	0,47	0,00	0,52	0,00
PAD ^a	0,36	0,00	0,41	0,00	0,35	0,00	0,43	0,00
Colesterol total ^b	0,20	0,06	0,01	0,92	0,32	0,00	-0,03	0,74
HDL-colesterol ^a	-0,11	0,29	-0,02	0,82	-0,15	0,18	-0,08	0,49
LDL-colesterol ^a	0,16	0,14	0,04	0,72	0,30	0,00	0,03	0,78
Triglicerídeos ^b	0,25	0,02	0,10	0,34	0,28	0,01	0,14	0,21
Glicemia de jejum ^a	0,63	0,05	0,11	0,33	0,08	0,43	0,12	0,29
Insulina ^b	0,49	0,00	0,46	0,00	0,47	0,00	0,44	0,00
HOMA-IR ^b	0,47	0,00	0,47	0,00	0,48	0,00	0,45	0,00
TGO ^a	0,02	0,82	-0,38	0,00	0,04	0,66	-0,37	0,00
TGP ^b	0,26	0,01	0,02	0,82	0,25	0,02	0,25	0,02
Gama GT ^b	0,25	0,02	0,18	0,14	0,38	0,00	0,19	0,12
Ácido úrico ^a	0,40	0,00	0,46	0,00	0,45	0,00	0,51	0,00

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; AN: acantose *nigricans*; r: coeficiente de correlação linear; Z-IMC: escore do índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulin resistance*; TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; Gama GT: gama glutamiltransferase; ^a correlação linear de Pearson; ^b correlação linear de Spearman.

lado, Guran et al.¹⁰, ao avaliarem 160 crianças com obesidade, detectaram 67 (41,8%) com AN, mas demonstraram que os valores de glicemia de jejum, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, PAS e PAD foram semelhantes entre os grupos com e sem AN. No entanto, encontraram valores de insulina e HOMA-IR significativamente maiores no grupo com AN. Importante ressaltar que Juonala et al.,²⁵ em avaliação de 6.328 indivíduos, mostraram que aqueles que mantiveram excesso de peso da infância até a vida adulta apresentaram maior risco relativo de hipertensão arterial. Desse modo, a associação entre acantose e maiores níveis pressóricos indica que a presença desse sinal clínico deve direcionar para a suspeita e a detecção precoce de alterações cardiovasculares, implicando também no tratamento precoce dessas na faixa etária pediátrica.

A resistência à insulina é definida como um estado de resposta biológica subnormal aos níveis séricos do hormônio e cursa com hiperinsulinismo na tentativa de se obter resposta fisiológica adequada.⁷ Sendo o aumento do tecido adiposo

na infância o provável evento inicial no desenvolvimento das alterações no metabolismo da glicose e o gatilho de resistência insulínica, torna-se necessária a busca de indicadores clínicos e laboratoriais de resistência insulínica em crianças obesas.²⁴ Na análise de resistência insulínica, utilizando-se o *cut-off* de 15 mUI/L para insulina alterada, Guran et al.¹⁰ encontraram 54,71% da amostra com critério de resistência insulínica no grupo com AN e apenas 17,8% no grupo sem AN. Com o mesmo *cut-off*, encontramos no presente estudo 50,6% de insulina alterada no grupo com AN e 21,8% no grupo sem AN. Contudo, a análise da insulinemia por faixa etária e sexo, segundo Almeida et al.⁹, evidenciou maior frequência de alteração da insulina em ambos os grupos, com e sem AN (66 e 50%, respectivamente), reforçando a hipótese de que o ponto de corte fixo para insulinemia leva a um subdiagnóstico de hiperinsulinismo, em decorrência do fato de a insulina não se comportar de maneira uniforme durante toda infância, puberdade e adulto jovem.

Tabela 3 Correlação linear simples entre o índice de resistência *Homeostasis model assessment* e a insulina com os parâmetros clínicos e laboratoriais nos grupos de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade com e sem acantose.

	HOMA-IR*				Insulina*			
	Com AN		Sem AN		Com AN		Sem AN	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
IMC	0,47	0,00	0,47	0,00	0,49	0,00	0,46	0,00
Escore Z-IMC	0,22	0,00	0,28	0,01	0,22	0,04	0,21	0,06
% gordura corporal	0,35	0,00	0,41	0,00	0,37	0,00	0,47	0,00
CA	0,47	0,00	0,45	0,00	0,47	0,00	0,44	0,00
PAS	0,32	0,00	0,12	0,26	0,36	0,00	0,15	0,16
PAD	0,24	0,02	-0,04	0,71	0,33	0,00	0,02	0,08
Colesterol total	0,16	0,14	0,08	0,48	0,11	0,31	-0,01	0,89
HDL-colesterol	-0,25	0,01	-0,08	0,47	-0,22	0,04	-0,12	0,26
LDL-colesterol	0,15	0,16	0,08	0,45	0,10	0,37	-0,01	0,88
Triglicerídeos	0,35	0,00	0,12	0,26	0,36	0,00	0,15	0,16
Glicemia de jejum	0,29	0,00	0,31	0,00	0,08	0,44	0,06	0,58
Insulina	0,96	0,00	0,94	0,00	–	–	–	–
HOMA-IR	–	–	–	–	0,96	0,00	0,94	0,00
TGO	-0,18	0,10	-0,19	0,09	-0,24	0,02	-0,34	0,00
TGP	0,12	0,27	0,12	0,29	0,06	0,59	-0,03	0,80
Gama GT	0,32	0,00	0,04	0,72	0,29	0,00	0,05	0,66
Ácido úrico	0,28	0,00	0,18	0,13	0,23	0,03	0,19	0,11

HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulin resistance*; AN: acantose nigricans; r: coeficiente de correlação linear; IMC: índice de massa corporal; Z-IMC: escore do índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; Gama GT: gama glutamiltransferase; *correlação linear de Spearman.

O *Bogalusa Heart Study* mostrou, em seguimento longitudinal de coorte, que os indivíduos com níveis de insulina persistentemente altos tinham maiores IMC, pressão sanguínea, colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e glicemia e menor HDL-colesterol, comparados aos indivíduos com menores níveis de insulina. Além disso, a insulina persistentemente alta foi associada com maior probabilidade de desenvolver hipertensão, dislipidemia e obesidade no adulto jovem.²⁶ Outras investigações também demonstraram a associação entre hiperinsulinemia na infância e evolução para diabetes melito tipo 2 no adulto jovem,^{27,28} reforçando a necessidade de intervenção precoce.

Houve correlação entre HOMA-IR e insulina com as variáveis antropométricas e os triglicérides. Dados semelhantes também foram encontrados por outros estudos em crianças e adolescentes,^{8,29} os quais descreveram associação significativa positiva entre IMC e insulina, HOMA-IR e IMC, HOMA-IR e CA, HOMA-IR e triglicérides, confirmando os resultados encontrados no presente estudo, e mostrando que a resistência à insulina está associada a alterações de risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos na maturidade. Contudo, deve-se ressaltar que, apesar da dosagem de insulina de jejum e do cálculo do HOMA-IR serem relevantes em estudos epidemiológicos na verificação da existência ou não da resistência insulínica, não há justificativa para essa triagem na prática clínica para avaliação de crianças com excesso de peso.⁷ Neste grupo, a pesquisa de alterações

clínico-metabólicas, como a AN, apresenta grande relevância e denota a necessidade de estratégias de prevenção.

O ácido úrico mostrou correlação positiva significativa com o IMC, a CA e a insulina. Miranda *et al.*³⁰ associaram o aumento dos níveis séricos de ácido úrico com a resistência insulínica, sendo a elevação de 1 mg/dL nos níveis séricos de ácido úrico responsável por um aumento de 91% na chance de resistência insulínica. Embora não haja concordância na literatura sobre os valores de referência desse marcador em crianças e adolescentes, a dosagem do ácido úrico parece ser um bom preditor de risco cardiometabólico na avaliação da faixa etária jovem.³⁰

O presente estudo tem limitações, principalmente por se tratar de avaliação transversal e as relações temporais e de causalidade não poderem ser estabelecidas. Apesar disso, pode-se concluir que a AN é um achado clínico que tem forte associação com alterações metabólicas, resistência insulínica, hiperinsulinemia, obesidade e síndrome metabólica. Assim, é importante sua identificação para que ocorra a triagem, a investigação e a intervenção precoces nos pacientes, possibilitando a prevenção das doenças associadas, melhorando a qualidade de vida e diminuindo as comorbidades relacionadas à obesidade.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375:1737-48.
- Aiello AM, Mello LM, Nunes MS, Silva AS, Nunes A. Prevalence of obesity in children and adolescents in Brazil: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11:36-42.
- World Obesity Federation. World Map of Obesity [homepage on the Internet]. Obesity prevalence worldwide – boys and girls [cited 2017 May 26]. Available from: http://www.worldobesity.org/data/map/age_children#
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
- Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:576-82.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1237-47.
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5189-98.
- Romualdo MC, Nóbrega FJ, Escrivão MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:600-7.
- Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Pepato MT, Brunetti IL. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:136-40.
- Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:338-41.

11. Kluczynik CE, Souza LC, Albuquerque FC, Mariz LS, Solano GB, Medeiros CC. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol*. 2012;87:531-7.
12. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2016. [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/en/>
13. Nacif M, Viebig RF. Avaliação antropométrica nas fases do ciclo da vida: Percentual de gordura corporal. In: Nacif M, Viebig RF. Avaliação antropométrica nos ciclos da vida: uma visão prática. São Paulo: Metha; 2007. p. 41-3.
14. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60:709-23.
15. 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.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85:1-36.
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
19. Moura RA, Wada CS, Purchio A, Almeida TV. Determinações bioquímicas. In: Moura RA, Wada CS, Purchio A, Almeida TV. Técnicas de laboratório. 3rd ed. São Paulo: Atheneu; 1994. p. 35-96.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
22. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:1466-73.
23. García-Cuartero B, Lacalle C, Lobo CJ, Vergaz AG, Rey CC, Villar MJ, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:481-90.
24. Kuschnir MC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2016;50:11.
25. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365:1876-85.
26. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996;93:54-9.
27. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr*. 2008;152:201-6.
28. Morrison JA, Glueck CJ, Umar M, Daniels S, Dolan LM, Wang P. Hyperinsulinemia and metabolic syndrome at mean age of 10 years in black and white schoolgirls and development of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus by mean age of 24 years. *Metabolism*. 2011;60:24-31.
29. Mieldazis SF, Azzlis LA, Junqueira VB, Souza FI, Sarni RO, Fonseca FL. Hyperinsulinism assessment in a sample of perpubescent children. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:245-9.
30. Miranda JA, Almeida GG, Martins RI, Cunha MB, Belo VA, Santos JA, et al. The role of uric acid in the insulin resistance in children and adolescents with obesity. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33:431-6.