

TRABAJOS ORIGINALES

Acantosis Nigricans Cervical como Factor de Riesgo de Diabetes Mellitus Tipo 2 y Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Obesos.

Cervical Acanthosis Nigricans as a Predictor of Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in Obese Children and Adolescents.

Gaudi Lozano Rojas¹, Emilio Cabello Morales², Victoria Polar Córdova³.

RESUMEN

Introducción: Existe incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en niños y adolescentes obesos. El mecanismo fisiopatológico es la insulinoresistencia (IR), determinado por el índice de insulinoresistencia (HOMA-IR), predictor bioquímico de DM2. Existe asociación entre acantosis nigricans (AN) y HOMA-IR pero se desconoce la asociación con la relación Triglicéridos/HDL-colesterol (TG/HDL-C), predictor de riesgo cardiovascular (RCV).

Objetivo: Estimar la prevalencia de IR y la asociación entre AN cervical, HOMA-IR y TG/HDL-C en niños y adolescentes obesos.

Materiales y Métodos: Fueron incluidos 77 pacientes obesos con AN y 55 sin AN, apareados por sexo, edad y puntuación Z-IMC. Evaluamos antropometría, glucosa, insulina, triglicéridos, HDL-C, HOMA-IR, TG/HDL-C. Usamos como referente el HOMA-IR >3.1 y la TG/HDL-C ≥ 2.32 . Realizamos estadística bivariada, multivariada.

Resultados: La prevalencia de IR fue 50.9% (IC95%: 37.1-64.6) en obesos sin AN y 72.7% (IC95%: 61.4-82.3) en obesos con AN, con diferencia significativa ($p=0.01$). Se encontró asociación entre IR y AN (OR=2.4, IC95%: 1.1-5.2, $p=0.02$) ajustado a edad, sexo y puntuación Z-IMC. No encontramos asociación entre AN, glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL-C y TG/HDL-C.

Conclusiones: Se encontró alta prevalencia de IR en ambos grupos, por ende alto riesgo de desarrollar DM2. Se encontró asociación entre AN y HOMA-IR, por lo cual recomendamos utilizar la AN como predictor clínico de IR y riesgo de DM2 y el HOMA-IR como predictor bioquímico de IR en pacientes sin AN, a fin de intensificar las medidas de prevención de DM2. No se encontró asociación entre AN y la relación TG/HDL-C como marcador de riesgo cardiovascular.

Palabras claves: Acantosis nigricans, insulinoresistencia, riesgo cardiovascular, obesidad, niños.

SUMMARY

Introduction: There is increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in obese children and adolescents. The pathophysiological mechanism is insulin resistance (IR), determined by the index of insulin resistance (HOMA-IR), biochemical predictor of T2DM. There association between acanthosis nigricans (AN) and HOMA-IR but it is unknown the association with triglycerides / HDL-cholesterol ratio (TG/HDL-C), a predictor of cardiovascular risk (CVR).

Objective: To estimate the prevalence of IR and the association between cervical AN, HOMA-IR and TG/HDL-C in obese children and adolescents.

Methods: We included 77 obese patients with AN and without AN 55, matched by sex, age and BMI Z-score. We evaluate anthropometry, glucose, insulin, triglycerides, HDL-C, HOMA-IR, TG / HDL-C. We use as reference the HOMA-IR > 3.1 and the TG / HDL-C ≥ 2.32 . We performed bivariate and multivariate statistics.

1. Médico Pediatra Endocrinólogo. Asistente de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima - Perú.

Correo electrónico: gelr@hotmail.com

2. Médico Pediatra Endocrinólogo. Jefe de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima - Perú.

3. Médico Pediatra. Residente de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima - Perú.

Recibido: 30 de Julio del 2014.

Aceptado: 20 de Setiembre del 2014.

Trabajo Ganador del Primer Lugar en el XXVIII Congreso Peruano de Pediatría. Ica - Perú.

Results: The prevalence of IR was 50.9% (95% CI 37.1-64.6) in obese without AN and 72.7% (95% CI 61.4-82.3) in obese patients with AN, with a significant difference ($p = 0.01$). Adjusted for age, sex and BMI Z-score: association between IR and AN (1.1-5.2, $p = 0.02$ OR=2.4, 95% CI) was found. We found no association between AN, glucose, cholesterol, triglycerides, HDL-C and TG/HDL-C.

Conclusions: IR high prevalence in both groups was found, therefore high risk of developing DM2. Association between AN and HOMA-IR was found, so we recommend using the AN as a clinical predictor of IR and T2D risk and HOMA-IR as a biochemical predictor of IR in patients without AN, to intensify prevention measures DM2. No association between AN and TG/HDL-C ratio as a marker of cardiovascular risk was found.

Keywords: Acanthosis nigricans, insulin resistance, cardiovascular risk, obesity, children.

INTRODUCCIÓN

La obesidad ha ido en incremento, convirtiéndose en un problema de salud pública en el Perú, afectando también a niños y adolescentes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI^(1,2), debido que es un factor de riesgo para el desarrollo de insulinoresistencia (IR), intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, que pueden presentarse desde la niñez y adolescencia, aumentando la morbimortalidad en la adultez⁽³⁻⁵⁾. Siendo la insulinoresistencia el mecanismo común para el desarrollo de estas enfermedades, es importante tener marcadores para su detección precoz y manejo⁽³⁻⁵⁾.

Entre los marcadores bioquímicos de la acción de la insulina se tiene el clamp euglicémico, que evalúa la sensibilidad insulínica y es el gold estándar, sin embargo su aplicabilidad rutinaria no es fácil. Otro marcador, es el modelo matemático denominado Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR), que evalúa la insulinoresistencia, es de fácil determinación y tiene buena concordancia con el clamp euglicémico^(3,4,5).

También se ha propuesto como marcador clínico de insulinoresistencia a la acantosis nigricans (AN), basados en la evidencia de asociación entre ambos. La AN es una dermatosis papilomatosa con placas hiperqueratosas, marrón oscuro, aterciopelada. El mecanismo por el cual la insulinoresistencia causa acantosis es complejo. La presencia significativa de insulinoresistencia produce hiperinsulinemia que interactúa con los receptores de factor de

crecimiento insulínico (IGF-1) conllevando a la proliferación de keratinocitos en epidermis y fibroblastos en dermis⁽⁶⁻⁸⁾. Frecuentemente afecta la región cervical (93-99%) y axilar (73%) y con menor frecuencia los dedos, generalmente es asintomática y ocasionalmente puede presentarse prurito⁽⁶⁻⁹⁾. Basados en esta asociación, proponen la presencia de AN como un marcador para la detección temprana y prevención de DM2⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Diversos estudios también sugirieron que la presencia de AN puede también indicar un factor de riesgo de síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, malignidad, síndromes genéticos y el uso de algunos medicamentos⁽⁹⁻¹⁰⁾. Sin embargo la evidencia difiere con respecto a la asociación de AN con los niveles de glucosa, insulina, colesterol, LDL-C, HDL-C y triglicéridos⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Los estudios de asociación entre AN e insulinoresistencia y DM2 realizados en niños y adolescentes datan desde 1994; Stuart et al (1994), en EE.UU, reportó que en niños de 3-19 años, el 19% tenían AN y la prevalencia aumentaba con el incremento del índice de masa corporal (IMC), que la AN cervical es un marcador fácilmente visible de hiperinsulinemia endógena y por lo tanto un marcador de riesgo de DM2⁽¹⁵⁾.

Según el estudio de Bent et al (1998), realizado en 308 escolares, encontró una diferencia de prevalencia de AN según raza, con mayor prevalencia entre indios americanos (53.6%), seguido por hispanos (40.7%), asiáticos (33.3%) y blancos no hispanos (7.8%)⁽¹⁶⁾.

Según el estudio de Nguyen T. et al (2001), realizado en 139 niños americanos africanos y blancos, de 6 a 10 años de edad, los niños con AN presentaron niveles de insulina basal dos veces más alta que los niños sin AN ($p < 0.001$), sin embargo, después de ajustar por masa grasa, no hubo diferencias entre los 2 grupos ($p = 0,26$) y no encontraron diferencia en la glucosa basal o los niveles de glucosa de 2 horas entre los 2 grupos. Por lo tanto proponen que la AN no debe ser utilizada exclusivamente como marcador para predecir que los niños con sobrepeso tienen niveles de insulina en exceso de 15 mU/mL y que el uso de la AN como único indicador de la hiperinsulinemia puede conducir a la pérdida del diagnóstico en la mitad de todos los niños con hiperinsulinemia significativa⁽¹⁴⁾.

Según el estudio de Hirschler et al (2002), en Argentina, en 1250 estudiantes hispánicos, el grupo con AN presentó niveles de insulina y HOMA-IR más elevados⁽¹⁷⁾.

Según el estudio de Kobaissi et al (2004), en 131 niños obesos de 8-13 años, evaluaron la AN según grados y reportaron que la AN es un factor

de riesgo independiente de IR y la graduación de AN no fue significativamente útil⁽¹⁸⁾.

Copeland et al (2006) reportó que la AN se ha encontrado hasta en el 90% de los jóvenes con DM2⁽¹⁹⁾.

Según el estudio de Kong et al (2007), realizado en pacientes de 7-39 años de edad, reportó que la razón de prevalencia de la DM2 en pacientes con acantosis nigricans fue 1,97 (IC 95%, 1.18-3.27; $p=0,01$) ajustado por edad, IMC, y el número de factores de riesgo de DM2 y que la identificación de AN llevó con frecuencia a las discusiones acerca de la modificación del estilo de vida para disminuir el riesgo de DM2⁽²⁰⁾.

Según el estudio de Guran et al (2008), en Turquía, realizado en 160 niños obesos, 67 con AN y 93 sin AN, no se encontró diferencia significativa entre los grupos en peso al nacer, IMC parental y presión arterial. El grupo con AN tuvo insulina basal más alta (19.9-16.2 mU/L en AN, 10.4-7.6 mU/L en grupo sin AN; $p<0.001$) y HOMA-IR mayor (4.0-2.5 en AN, 2.2-1.8 en grupo sin AN; $p<0.001$) que el grupo sin AN. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la glucosa, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, y colesterol total⁽²¹⁾.

Según el estudio de Brickman et al, (2010), realizado en 236 pacientes con AN y 51 sin AN, de 8-14 años de edad, corregido por sexo, pubertad, educación materna y el puntaje Z de IMC, la AN se mantuvo significativamente asociada con IR y la homeostasis anormal de la glucosa. El grupo con AN tenían insulinoresistencia más grave y más de 1 de cada 4 ya tenía anormal homeostasis de la glucosa⁽²²⁾.

Según el estudio de Nascimento et al (2012), en Brasil, realizado en 194 niños y adolescentes obesos de 1-19 años de edad, la AN es un buen indicador para la identificación de niños y adolescentes obesos y no encontraron asociación con otros componentes del síndrome metabólico como las glucosa, HDL-C, triglicéridos y presión arterial⁽¹⁰⁾.

Según Cilymol et al, (2012), en una revisión sistemática, reportan que existe evidencia que la AN es un indicador fiable de riesgo de DM2 en niños y adolescentes obesos⁽²³⁾.

Por lo tanto es evidente la asociación entre AN con la IR y DM2 en niños y adolescentes obesos; sin embargo, es importante reconocer que los puntos de corte para definir IR es variable, que no es clara la prevalencia de IR en niños y adolescentes obesos sin AN, que la mayoría de estudios han sido realizadas en poblaciones distintas a la nuestra y

considerando, que la raza juega un rol importante, es importante tener evidencia de ello en Perú, dado que son escasos los estudios en este ámbito en nuestro país.

Asimismo, no hay evidencia respecto a la asociación de la AN con el riesgo cardiovascular (RCV) ni con la relación Triglicéridos/HDL-colesterol (TG/HDL-C), predictor bioquímico de riesgo cardiovascular.

Considerando que existe evidencia que las intervenciones de estilo de vida pueden prevenir o retrasar la aparición de la DM 2 y enfermedades cardiovasculares hasta en un 58%, es necesario contar con métodos prácticos y costo-efectivo para identificar pacientes con alto riesgo para desarrollar estas enfermedades y debe ser una prioridad en la atención primaria⁽¹²⁻¹⁵⁾.

El objetivo del presente estudio es de estimar la prevalencia de IR y la asociación entre AN cervical, HOMA-IR y TG/HDL-C en niños y adolescentes obesos a fin de evaluar la validez de la AN como un marcador temprano de DM2 y riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con componente analítico, en una muestra de 132 niños y adolescentes obesos de ambos sexos, de 3 a 14 años de edad, atendidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se excluyeron los niños o adolescentes con enfermedad genética previamente conocida, retardo mental, enfermedad psiquiátrica, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento o síndrome de Cushing. La muestra fue seleccionada por muestreo aleatorio simple, estratificado según la presencia de acantosis nigricans cervical y apareados por sexo, edad y puntuación Z-IMC, de una población de 211 niños y adolescentes obesos atendidos en el 2013–2014.

En la muestra seleccionada se determinó la edad decimal en base a la fecha de nacimiento y de evaluación, se midió el peso y la talla según los protocolos estándar de la OMS. El peso se midió con una balanza marca Seca, calibrada con 100 gramos de precisión. La talla se midió en posición de pie, descalzo y tomándose el promedio de tres medidas. Las mediciones fueron realizadas por los investigadores. Se determinó el IMC, obtenido del cociente de peso expresado en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado.

Se determinó glucosa, insulina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, se calculó el índice HOMA-IR y la relación triglicéridos/HDL-colesterol (TG/HDL-C).

Se consideró insulinoresistencia cuando el HOMA-IR fue mayor a 3.1, basado en el estudio de Tresaco et al⁽⁵⁾ y presencia de riesgo cardiovascular si la relación TG/HDL-colesterol ≥ 2.32 basados en el estudio de Lozano G, Cabello E y col.⁽²⁴⁾.

Para las determinaciones bioquímicas se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa en condiciones de ayuno de 12 horas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico de Stata 12 (Unidad de Epidemiología Clínica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia).

La muestra de estudio se dividió en dos grupos según la presencia de acantosis nigricans cervical y se pareó según edad, sexo y puntaje Z de IMC (DE-IMC).

Para el análisis descriptivo de la muestra, las variables categóricas fueron descritas en frecuencias y las variables continuas con medias y desviaciones estándar; para evaluar el tipo de la distribución de las variables continuas se utilizó la prueba de Shapiro wilks.

Para comparar las características clínicas y bioquímicas en ambos grupos, se empleó la prueba T de Student para relacionar las variables continuas con distribución normal y homogeneidad de varianzas.

Se calculó la prevalencia de insulinoresistencia en ambos grupos (con y sin AN cervical) con el intervalo de confianza del 95%. Para comparar la prevalencia de insulinoresistencia en ambos grupos se empleó la prueba Z para diferencia de proporciones. Para determinar la asociación entre la presencia de AN con la insulinoresistencia y el riesgo cardiovascular determinado por la relación TG/HDL-C se empleó la prueba de chi cuadrado.

En el análisis multivariado entre la presencia de acantosis y las variables independientes (edad, IMC, glucosa, insulina, colesterol, LDL-C, HDL-C, triglicéridos, HOMA-IR, TG/HDL-C) se empleó el modelo de regresión logística múltiple. Se consideró como variable dependiente la presencia de AN cervical, y como variables independientes la presencia de insulinoresistencia, edad, sexo, IMC, glucosa, insulina, Colesterol, LDL-C, HDL-C, Triglicéridos, TG/HDL-C.

Se consideró el valor de $p < 0.05$ como nivel de significancia estadística.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 132 niños y adolescentes obesos, 76 varones y 56 mujeres. Se dividió en dos grupos: 77 con acantosis nigricans y 55 sin acantosis nigricans, comparables según sexo, edad y puntaje Z de IMC. Se encontró diferencia estadística del HOMA-IR y la relación TG/HDL-C ($p < 0.05$) y sin diferencia estadística entre los niveles de glucosa, insulina, colesterol, LDL-C, HDL-C y triglicéridos entre los grupos ($p > 0.05$). (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la muestra de estudio.

	Sin acantosis (n=55)		Con acantosis (n=77)		p*
	Media	DE	Media	DE	
Edad	9.0	2.5	9.5	2.5	0.26
Peso	47.5	15.4	54.8	18.5	0.02
Talla	134.6	15.1	138.3	15.1	0.17
IMC	25.3	3.5	27.9	4.3	0.00
DE-IMC	2.2	0.5	2.3	0.5	0.26
Glucosa	91.2	8.4	91.5	9.4	0.85
Insulina	17.3	15.9	22.9	22.4	0.11
HOMA-IR	3.6	2.7	5.4	6.0	0.04
Colesterol	167.7	25.9	164.6	37.0	0.59
HDL-C	43.9	15.8	40.5	9.3	0.12
Triglicéridos	130.1	64.8	149.8	78.6	0.13
LDL	100.8	28.4	95.2	35.2	0.33
TG/HDL-C	3.6	2.8	4.1	2.8	0.31

*Prueba t student.

La prevalencia de IR fue 50.9% (IC 95%: 37.1-64.6) en obesos sin AN y 72.7% (IC 95%: 61.4-82.3) en obesos con AN. La comparación de la prevalencia de insulinoresistencia en ambos grupos clasificados según la presencia de AN mostró diferencia significativa ($p=0.01$). Se encontró asociación entre insulinoresistencia y AN ($p=0.01$). (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de Insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos según presencia de Acanthosis nigricans (n=132).

HOMA-IR	Sin acantosis (n=55)		Con acantosis (n=77)		p*
	%	(IC 95%)	%	(IC 95%)	
No Insulinoresistencia	49.1	(35.8 - 62.3)	27.3	(17.3 - 37.2)	0.01
Insulinoresistencia	50.9	(37.1 - 64.6)	72.7	(61.4 - 82.3)	0.01

*Prueba Z.

La prevalencia de riesgo cardiovascular fue 63.6% (IC 95%: 49.6-76.2) en obesos sin AN y 67.5% (IC 95%: 55.9-77.7) en obesos con AN. La comparación de la prevalencia de riesgo cardiovascular en ambos grupos clasificados según la presencia de AN no mostró diferencia significativa ($p=0.641$). No se encontró asociación entre riesgo cardiovascular y AN ($p=0.64$). (Tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de Riesgo Cardiovascular en niños y adolescentes obesos según presencia de Acanthosis nigricans (n=132).

	Sin acantosis (n=55)		Con acantosis (n=77)		p*
	%	(IC 95%)	%	(IC 95%)	
Sin RCV	36.4	(23.8 - 50.4)	32.5	(22.2 - 44.1)	0.64
Con RCV	63.6	(49.6 - 76.2)	67.5	(55.9 - 77.7)	0.64

*Prueba Z.

En el análisis multivariado, el modelo de regresión logística mostró que los pacientes con acantosis nigricans tuvieron mayor insulinoresistencia que los que no tenían AN (OR=2.7, IC 95%: 1.1- 6.6, $p=0.037$) y se mantiene al ajustarlo con la edad, sexo y puntuación Z-IMC (OR=2.4, IC 95%: 1.1-5.2, $p=0.02$). No se encontró asociación entre AN con glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL-C y TG/HDL-C. (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Estimación del riesgo de HOMA-IR y la relación TG/HDL-C con la presencia de Acanthosis nigricans.

Con Acanthosis Nigricans	OR	(IC 95%)	p*
HOMA-IR	2.7	1.1 - 6.6	0.037
Edad	1.1	0.9 - 1.3	0.601
Sexo	1.3	0.6 - 2.9	0.523
DE-IMC	2.3	0.8 - 6.1	0.11
Glucosa	1.0	1 - 1.1	0.779
Insulina	1.0	1 - 1.1	0.998
Colesterol	1.0	1 - 1.1	0.589
LDL	1.0	1 - 1.1	0.841
HDL-C	1.0	0.9 - 1	0.19
Triglicéridos	1.0	1 - 1.1	0.072
TG/HDL	0.6	0.4 - 1	0.068

Referencia sin acantosis.
HOMAR-IR categórica.

Tabla 5. Estimación del riesgo de HOMA-IR y la relación TG/HDL-C con la presencia de Acantosis nigricans ajustado a Edad, Sexo y Z-IMC.

Con Acantosis	OR	(IC 95%)	p*
HOMA-IR	2.4	1.1 - 5.2	0.02
Edad	1.1	0.9 - 1.3	0.16
Sexo	1.3	0.6 - 2.7	0.45
Z-IMC	2.5	0.9 - 6.5	0.06

Referencia sin acantosis.
HOMAR-IR categórica.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra una alta prevalencia de insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos de 3 a 14 años de edad con y sin AN. Es importante resaltar que aproximadamente 3 de cada 4 pacientes con AN ya tienen IR y por ende riesgo de desarrollar DM2, esto afectaría la calidad de vida y aumentaría el riesgo de morbimortalidad del paciente, pues según el estudio de Copeland et al ⁽¹⁹⁾, el 90% de pacientes con DM2 tenían AN. Asimismo se encontró asociación entre AN y el HOMA-IR publicado por los diversos estudios mostrados.

También es importante notar de que 1 de cada 2 pacientes sin AN tenían IR, por lo tanto se deben realizar otros estudios como el HOMA-IR en niños y adolescentes obesos con o sin AN para determinar la presencia de insulinoresistencia. Si bien es cierto la AN es un signo fiable de IR y buen predictor de riesgo de desarrollar DM2, este estudio propone que no se le debe considerar como único marcador debido que se puede dejar de diagnosticar en más del 50% de aquellos sin AN y la oportunidad de identificar a una población con riesgo de DM2 que permitiría intensificar la intervención de estilos de vida saludables que eviten este riesgo, propuesta que concuerdan con los resultados del estudio de Nguyen et al ⁽¹⁴⁾.

La prevalencia de IR en el grupo con AN reportada en este estudio es mayor a la reportada por Brickman et al ⁽²²⁾, en la cual reportó que 1 de cada 4 pacientes con AN tienen IR, esto puede deberse al incremento de la obesidad en los últimos años a nivel mundial y por la diferencia racial, como la reportada por Bent at al ⁽¹⁶⁾.

Al evaluar las características bioquímicas entre ambos grupos se encontró que los niños y adolescentes obesos con AN presentaron niveles de HOMA-IR significativamente mayores que en el grupo sin AN, resultado que concuerda con la mayoría de estudios mostrados ⁽¹⁷⁻²³⁾, que

evidencian que existe una fuerte correlación positiva entre AN y severidad de IR, a mayor nivel de IR mayor AN.

Al comparar los niveles de insulina basal, estos fueron más altos en el grupo con AN, pero no fue significativo, al igual que los resultados de Brickman et al ⁽²²⁾, pero que difiere de los resultados de Hirschler et al ⁽¹⁷⁾ que encontró diferencias tanto en los niveles de insulina basal y HOMA-IR. Una causa de esta diferencia puede ser que Hirschler no ajustó la muestra de estudio según edad y Z-IMC.

Al comparar los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL-C, LDL-C, la relación TG/HDL-C entre ambos grupos no se encontró diferencias ni asociación con la presencia de AN, corroborando lo reportado por Guran y Nascimento et al ^(10,21). Estos datos podrían poner en evidencia que la AN es un predictor fiable de IR y riesgo de desarrollar DM2, pero no de marcadores de riesgo cardiovascular como lo son los triglicéridos, HDL-C, LDL-C y la relación TG/HDL-C, actualmente propuestos como marcadores sencillos, fáciles de evaluar y costo efectivos.

Considerando que la obesidad es un factor de riesgo importante no solo de DM2 sino también de RCV, se consideró necesario evaluarlo. En este estudio se encontró que existe una alta prevalencia de RCV en niños y adolescentes obesos con o sin AN, importante dado que tanto la DM2 y las enfermedades cardiovasculares aumentan la morbimortalidad en la adultez, asimismo podemos notar que este RCV está presente desde tempranas etapas de la vida.

Considerando que no se encontró asociación entre AN y la relación TG/HDL-C y la asociación entre ellos para el diagnóstico de RCV fue insignificante, la evaluación de la AN no es suficiente para la detección precoz de RCV por ello el pediatra debería implementar la detección

de los factores de riesgo cardiovasculares clínicos y bioquímicos como parte de la evaluación integral del niño y adolescente obeso.

En la estimación de la asociación entre AN y los parámetros evaluados mediante el análisis multivariado, se encontró que el HOMA-IR es un factor de riesgo importante de la AN y por lo tanto de riesgo de desarrollar DM2, ligeramente mayor al reportado por Kong et al ⁽²⁰⁾, que reportó una razón de prevalencia de 1.97 de la AN para riesgo de desarrollar DM2. Este estudio propone que además de evaluar la AN, debería evaluarse el HOMA-IR en los niños y adolescentes obesos especialmente en los pacientes sin AN, como predictor de riesgo de DM2, con finalidad de intensificar las medidas de intervención, cambiar

la receptividad de paciente y la familia y mejorar su participación en las medidas instauradas.

CONCLUSIONES

Se encontró alta prevalencia de insulinoresistencia en ambos grupos, por ende alto riesgo de desarrollar DM2. La asociación encontrada entre AN y HOMA-IR, nos permite recomendar la utilización de la AN como predictor clínico de insulinoresistencia y riesgo de DM2, en niños y adolescentes obesos y el HOMA-IR como predictor bioquímico de insulinoresistencia en pacientes sin AN, con la finalidad de intensificar las medidas de prevención de DM2. No se encontró asociación entre AN y la relación TG/HDL-C como marcador de riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Europe and ENHIS. Prevalence of excess body weight and obesity in children and adolescents; 2007.
2. Ministerio de Salud. 2011. Encuesta Global de Salud Escolar 2010. Lima Perú.
3. Hass JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipol* 2009; 20: 206-10.
4. 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: 412-419.
5. Tresaco B, Bueno G, Moreno A, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005; 61(2):388-391.
6. Kong AS, Williams RL, Rhyne R, Urias-Sandoval V, Cardinali G, Weller NF. Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium - a Primary care Multi-Ethnic Network (PRIME Net) study. *J Am Board Fam Med*. 2010; 23: 476-85.
7. Ghosh S, Roychowdhury B, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Clearance of acanthosis nigricans associated with insulinoma following surgical resection. *QJM*. 2008; 101: 899-900.
8. Tremel M, Da Silva A, Bensen M, Criado P, Averbek E, Bittencourt N. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(1): 97-104.
9. Kong AS et al Acanthosis nigricans predicts the clustering of metabolic syndrome components in Hispanic elementary school-aged children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(0): 1095-1102.
10. Nascimento CE. Et al. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(4): 531-7.
11. Stuart CA, Smith MM, Gilkison CR, Shaheb S, Stahn RM. Acanthosis nigricans among Native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Public Health* 1994; 84: 1839-42.
12. Stuart CA, Gilkison CR, Keenan BS, Nagamani M. Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans. *J Natl Med Assoc* 1997; 89: 523-7.
13. Bent KN, Shuster GF, Hurley JS, Frye D, Loflin P, Brubaker C. Acanthosis nigricans as an early clinical proxy marker of increased risk of type II diabetes. *Public Health Nurs* 1998; 15: 415-21.
14. Nguyen T, MS, Margaret F. Keil, RN, NP, Deserea L. Russell, MS, Anuttara Pathomvanich, MD, Gabriel I. et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *The journal of pediatrics*. 2001; 138(4): 474-80.
15. Stuart, C., Smith, M., Gilkison, C., Shaheb, S., & Stahn, R. Acanthosis Nigricans among Native Americans: An indicator of high diabetic risk. *American Journal of Public Health*, 1994; 84, 1839-1842.
16. Bent, K., Shuster, G., Hurly, J., Frye, D., Loflin, P., & Brubaker, C. Acanthosis nigricans as an early clinical proxy marker of increased risk for type 2 diabetes. *Public Health Nursing*. 1998; 15: 415-421.
17. Hirschler, V., Aranda, C., Oneto, A., Gonzalez, C., & Jadzinsky, M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*. 2002; 25, 2353.
18. Kobaissi, H., Weigensberg, M., Ball, G., Cruz, M., Shaibi, G., & Goran, M. Relationship between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27, 1412-1416.
19. 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.
20. Kong, A., Williams, R., Smith, M., Sussman, A., Skipper, B., Hsi, A., & Rbyne, R. L; RIOS Net Clinicians. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: Prevalence in young persons seen in Southwestern US primary care practices. *Annals of Family Medicine*. 2007; 5: 202-208.
21. Guran, T, Turan, S, Akcay T, & Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *Journal of Pediatric and Child Health*. 2008; 44, 338-441.
22. Brickman, W., Huang, J., Silverman, B., & Metzger, B. Acanthosis Nigricans Identifies Youth at High Risk for Metabolic Abnormalities. *J Pediatr*. 2010; 156: 87-92.
23. Cilymol A, Rozmus C. Is Acanthosis Nigricans a Reliable Indicator for Risk of Type 2 Diabetes in Obese Children and Adolescents?: A Systematic Review. *The Journal of School Nursing*. 2012 28: 195.
24. Lozano G, Cabello E, Polar V. Insulin resistance (HOMA-IR) and Triglycerides/HDL-Cholesterol ratio as cardiovascular risk markers in obese prepuberal children. *Horm Res Paediatr* 2014; 82 (suppl 2)1-45.