

# Acantosis nigricans: manifestación frecuente de insulinorresistencia

Acanthosis nigricans: frequent manifestation of insulin resistance

Daniela Simone,<sup>1</sup> Ileana Garay,<sup>1</sup> Alejandro Ruiz Lascano<sup>2</sup> y Eric Marin Espinosa<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La acantosis nigricans (AN) constituye, para algunos autores, un importante marcador de insulinorresistencia (IR).

**Objetivos.** Estudiar en una población adulta de la provincia de Córdoba la epidemiología de los pacientes con AN, la relación de AN con IR y correlacionar el grado de AN con el valor de IR.

**Diseño.** Estudio prospectivo y analítico.

**Material y métodos.** Se incluyeron todos los pacientes que presentaron AN en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba desde marzo de 2010 a marzo de 2011. Se excluyeron pacientes que ya concurrían con diagnóstico de insulinorresistencia y diabéticos. Se solicitó dosaje de glucemia, insulinemia, colesterol, HDL e trigliceridemia. Se calculó el índice de insulinorresistencia (HOMA-IR).

**Resultados.** Estudiamos 48 pacientes. La media de edad fue de 39 años. Los antecedentes personales patológicos más frecuentes fueron obesidad e HTA. El 48% tenía antecedentes personales familiares de diabetes. El 52%, valores de insulinemia elevados, y al calcular el índice HOMA-IR, el 77% presentó IR.

**Conclusiones.** La AN es un marcador cutáneo de IR en nuestra población. Aun con valores de insulinemia normal puede haber IR cuando se calcula el índice HOMA-IR. No pudimos demostrar una correlación entre el grado de AN y el valor de IR. Sin embargo, a medida que aumentó el grado de AN también aumentó la posibilidad de encontrar IR. La AN puede reflejar la presencia de un trastorno metabólico serio. Hicimos el diagnóstico de diabetes en 2 pacientes y el síndrome metabólico en 14 (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(3): 198-203).

## Palabras clave:

*acantosis nigricans, insulinorresistencia, índice HOMA-IR, síndrome metabólico.*

## ABSTRACT

**Introduction.** Acanthosis nigricans (AN) is for some authors, an important marker of insulin resistance (IR).

**Objective.** To study the epidemiologic features of patients with AN in an adult population of Córdoba. To determine AN/IR ratio and to correlate the degree of AN with the IR value.

**Design.** prospective and analytic study

**Methods.** We included all patients with diagnosis of AN in the Department of Dermatology, Hospital Privado de Córdoba from March 2010 to March 2011. We excluded patients with a diagnosis of insulin resistance and diabetes. The following lab tests were requested: glycemia, insulinemia, serum cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides. We calculated insulin resistance index (HOMA-IR).

**Results.** We studied 48 patients. The mean age was 39 years. The most common pathological findings were obesity and hypertension. 48% of the patients had a personal family history of diabetes, 52% had high values of insulinemia and 77% presented IR (HOMA-IR).

**Conclusion.** AN is a skin marker of IR in our population. Even with normal insulin values, IR may be present when calculating the HOMA-IR. We could not demonstrate a correlation between the degree of AN and the value of IR but an increase in the degree of AN, increased the possibility of finding IR. AN may reflect the presence of a serious metabolic disorder. We diagnosed diabetes in 2 patients and Metabolic Syndrome in 14 (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(3): 198-203).

## Keywords:

*acanthosis nigricans, insulin resistance, HOMA-IR index, metabolic syndrome.*

## Introducción

La acantosis nigricans (AN) se caracteriza por la presencia de placas verrugosas hiperpigmentadas e hiperqueratóticas. Más tarde la hiperpigmentación se acompaña de hipertrofia, pliegues cutáneos marcados y papilomatosis, que confieren una textura aterciopelada a la piel afectada. Es característica la distribución simétrica de las lesiones, y las áreas más comprometidas son los pliegues cutáneos, aunque puede aparecer en cualquier localización del cuerpo, incluso en las mucosas.

El diagnóstico de AN es evidentemente clínico, sólo se realiza el estudio histopatológico para certificar el diagnóstico o descartar otras dermatosis.

La prevalencia de la AN varía según las poblaciones estudiadas: es alta en obesos y diabéticos. Los principales factores que la modifican son el índice de masa corporal (IMC) y la insulinorresistencia (IR).

Su importancia radica en que puede ser un signo de enfermedad sistémica.

Se define insulinorresistencia (IR) como una respuesta anómala de la insulina en tejidos periféricos para ejercer de forma adecuada sus acciones biológicas. El organismo, como mecanismo compensador, se ve obligado a un incremento en la secreción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia. Existen varios métodos para cuantificar la IR:

**Método directo:** la pinza euglucémica (patrón de oro), difícil de realizar en la práctica clínica ya que requiere la colocación de un clip en el conducto pancreático y posterior medición de la secreción.

**Métodos indirectos** (más usados):

Insulinemia en ayunas (U/ml). Valor normal < 17 U/ml  
HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment), que se calcula de la siguiente manera: insulinemia (U/ml) X glucemia (mmol/l) / 22,5=valor normal < 2,5.

En los últimos años se demostró la importancia del síndrome de resistencia insulínica, también llamado síndrome metabólico o síndrome X. Se define como una constelación de trastornos metabólicos que se caracteriza por la presencia de tres de los siguientes criterios:<sup>1</sup>

Hipertensión arterial (tres registros mayores a 130/85 mmHg)

HDL bajo (menor a 40 en el hombre y a 50 en mujeres)

Triglicéridos elevados (mayor a 150 mg/dl)

Obesidad central o visceral (cintura abdominal > 88 cm en la mujer; > 102 cm en el hombre)

Glucemia en ayunas mayor a 100 mg/dl.

Esto implica riesgo de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes.

La Asociación Americana de Diabetes estableció a la AN como un criterio para identificar a los niños con riesgo de desarrollar diabetes.

**Objetivos:** estudiar en una población adulta de la provincia de Córdoba la epidemiología de los pacientes con AN, la relación de AN con insulinorresistencia (IR) y correlacionar el grado de AN con el valor de IR (HOMA).

## Material y métodos

Estudio prospectivo y analítico, período comprendido desde marzo de 2010 a marzo de 2011.

**Población:** todos los pacientes que consultaron en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba.

Los criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico clínico de AN

Mayores de 17 años

**TABLA 1. Estudios de acantosis nigricans**

Autor	Lugar	Nº Pctes estudio	Nº Pctes con AN	Insulino-Resistencia
Larralde <sup>4</sup> Margarita	Argentina (2005)	N = 16 niños	16	81%
Tulay <sup>5</sup> Guran	Chile (2008)	N = 150 niños obesos	62 (42%)	54,7% insulinemia
García <sup>6</sup> E.	Granada (2004)	N = 67 niños	34	73%
Burga Núñez <sup>7</sup> J.	Perú (1998)	N = 29 mujeres obesas	29	44,8% insulinemia
Sadeghian <sup>2</sup> Giti	Irán (2009)	N = 66 mujeres obesas	32	15,6%
Hospital Privado	Argentina (2010)	N = 48 Adultos	N = 48 adultos	77% HOMA-IR 52% insulinemia

<sup>1</sup> Médico dermatólogo

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Hospital Privado de Córdoba, provincia de Córdoba, República Argentina.

Correspondencia: Daniela Simone, Santa Fe 475, La Rioja, CP 5300. danielasimone6@hotmail.com

TABLA 2. Características de pacientes incluidos

Sexo	Edad	Foto tipo	Peso	IMC	Cint. Abd.	APF DBT	APF de obesidad	Cuello Post. Gr.	Cuello Lat. Gr.	Axila Gr.	TG	COL	GLUC	INSUL	HOMA
F	35	III	52,0	21,37	73	Sí		2			60	177	82	4,8	0,97
M	52	III	91,0	31,49	112	Sí		2	3	3	558	262	85	26,9	5,65
M	35	II	101,0	31,17	105			2		2	255	197	92	22,1	5,02
M	58	III	76,0	27,92	100	Sí		3	2	3	116	187	98	19,0	4,60
M	37	III	81,0	30,12	102	Sí				3	264	188	88	15,6	3,39
F	31	II	115,0	40,75	134			2	2	3			82	23,0	4,66
M	37	III	87,0	30,10	107			3	3	4	329	201	98	8,8	2,13
M	50	III	147,0	39,88	132			1	1	2	227	166	155	30,7	11,75
F	44	II	93,0	37,73	113			2	1	1	141	188	91	18,6	4,18
M	42	III	120,0	35,06	115	Sí		1		3	246	217	145	23,6	8,45
M	26	II	134,0	38,32	117			1			170	191	93	32,0	7,35
F	41	III	58,0	24,14	79			1		2	83	181	108	10,0	2,67
F	19	III	64,5	23,69	85			3	2	3	69	159	90	15,8	3,51
M	57	III	88,0	31,55	108	Sí	Sí	3	2		221	197	105	13,7	3,55
M	69	III	117,0	42,98	135		Sí			3	289	186	97	14,0	3,35
F	28	II	129,0	49,15	129		Sí	2	2	3	92	152	95	27,0	6,33
M	44	III	101,0	34,54	116	Sí	Sí	2	2	2	266	234	92	20,0	4,54
M	48	III	166,0	51,23	164	Sí	Sí	3	2	2	99	134	109	43,0	11,57
M	17	III	76,0	25,69	92	Sí		3			107	111	86	16,1	3,42
M	35	IV	106,0	36,68	116		Sí	3	3	3	101	188	86	31,3	6,65
F	21	II	56,0	24,24	89	Sí	Si		1	1	118	156	103	26,5	6,74
M	54	II	107,5	35,10	108	Sí	Si	1	2	2	346	292	93	16,4	3,77
F	27	II	102,0	39,84	123		Sí	3	2	3	59	144	98	25,7	6,22
M	60	III	100,0	30,86	115		Sí	2	2	2	117	241	104	11,3	2,90
F	26	III	71,0	28,08	99		Sí	2		3	280	171	94	20,6	4,78
M	28	III	114,0	39,45	120		Sí	1	2	2	165	227	105	18,8	4,87
M	39	IV	90,0	30,42	106	Sí		1	1		91	155	95	6,6	1,55
M	61	II	99,0	32,33	110	Sí		2	1	2	211	188	107	7,5	1,98
F	29	III	74,0	26,22	102		Sí	2	1	2	89	136	83	6,0	1,23
M	36	III	109,0	32,55	112	Sí				3	474	242	103	18,0	4,58
F	36	II	100,0	37,18	104		Sí	1	1		97	133	93	10,4	2,39
F	21	III	75,0	29,67	100			3	2	2	185	163	92	19,2	4,36
F	17	IV	76,0	29,69	101		Sí	4	3	3	73	182	87	14,1	3,03
M	36	III	99,0	33,46	105	Sí	Sí	1	1	2	150	172	105	13,2	3,42
F	65	III	92,0	42,57	122			2	2	2	166	170	100	38,0	9,38
F	40	III	71,0	26,40	100	Sí		2	3	4	201	217	90	9,8	2,18
M	57	III	115,0	38,87	131			4	4	4	120	188	102	37,1	9,34
M	35	III	139,0	48,67	146		Sí	4	4	4	185	213	67	15,0	2,48
F	31	II	104,0	37,74	120			1	1	1	306	198	97	24,2	5,80
M	26	III	136,0	40,61	130	Sí	Sí	2	2	3	95	113	91	24,8	5,57

Sexo	Edad	Foto tipo	Peso	IMC	Cint. Abd.	APF DBT	APF de obesidad	Cuello Post. Gr.	Cuello Lat. Gr.	Axila Gr.	TG	COL	GLUC	INSUL	HOMA
F	45	III	123,0	46,29	140	Sí		4	4	3	99	181	103	29,4	7,48
M	47	III	104,8	36,69	118	Sí	Sí	3	2	3	122	168	95	24,6	5,77
F	57	III	88,0	41,28	122	Sí	Sí	3	2	2	278	276	91	12,0	2,70
M	42	III	91,0	31,86	110	Sí	Sí	2	1	1	104	204	87	10,8	2,32
F	17	III	72,0	27,43	90			1	1	2	206	178	74	11,7	2,14
M	40	III	80,0	26,42	95	Sí	Sí	3	1	2	176	160	82	14,2	2,88
F	37	III	75,0	30,43	108			1	1	1	101	198	87	6,9	1,48
M	37	III	145,5	51,55	148	Sí	Sí	4	4	2	224	195	87	25,5	5,48

Los criterios de exclusión:

1. Menores de 17 años.
2. Diagnóstico previo de diabetes (IR) o síndrome metabólico.
3. Pacientes con insulinorresistencia medicados (por ejemplo: metformina).
4. Antecedente personal de enfermedad maligna.
5. Embarazo y púérperas en el primer año.

Los datos registrados siempre por el mismo observador fueron los siguientes:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Fototipo (I, II, III, IV, V y VI).
4. Peso (kilogramo).
5. Talla (centímetros).
6. Cintura abdominal (en centímetros; misma cinta métrica).
7. Antecedentes personales patológicos.
8. Antecedentes familiares: diabetes y obesidad.
9. Índice de masa corporal (IMC) talla/peso<sup>2</sup>.
10. Grado de AN en cada sitio afectado.

Se realizó iconografía para posterior convalidación de los datos (grado de AN) con observador independiente, que fue una médica de planta del mismo servicio.

Los grados de AN en cada sitio afectado se definieron como:

- Grado 1: imperceptible para una persona sin entrenamiento
- Grado 2: visible pero no llama la atención
- Grado 3: muy visible (foto 1)
- Grado 4: llama la atención (foto 2)

Se realizó laboratorio de sangre con 10 horas de ayuno y previa cena liviana.

Todas las muestras fueron analizadas en el laboratorio del mismo hospital (Hospital Privado de Córdoba) y se realizaron dosajes de:

1. Glucemia VN: < 110 mg/dl.
2. Insulinemia basal VN: < 17 U/ml.
3. Colesterolemia VN: < 200 mg/dl.
4. Trigliceridemia VN: < 150 mg/dl.
5. HDL VN: >40 mg/dl en hombres y >50 mg/dl en mujeres.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) talla/peso:<sup>2</sup>

Normal: 20 a 25

Sobrepeso: 25 a 30

Obesidad 1: 30 a 35

Obesidad 2: 35 a 40

Obesidad 3 o mórbida: mayor a 40

Se calculó el índice de IR (HOMA-IR). Se derivó a endocrinología cuando el valor fue mayor a 2,5 (Fórmula= Insulinemia (U/ml) X glucemia (mmol/l) / 22,5).

Se registraron los datos en una planilla de cálculo (Excel) y se analizaron los datos con el software Infostat 2009. En todas las pruebas realizadas se consideró el nivel de significación del 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

La muestra estuvo compuesta por 48 pacientes (tabla 2).

La media de edad fue de 39 años ( $\pm 13,3$ ), con un rango de entre 17 y 69 años.

El 41,6% resultó del sexo femenino (20 pacientes), mientras que el 58,3% (28 pacientes) fue del sexo masculino. No se estableció una diferencia significativa entre ambos sexos ( $\chi^2=1,33$ ;  $p=0,24$ ).

El fototipo más frecuente fue el tipo III.

En las medidas antropométricas, el peso tuvo una media de 98,15 kg (mínimo de 52 y máximo de 166).

El IMC evidenció una media de 34,57 (mínimo de 21,37 y un máximo de 51,55).

El 91,7% presentó sobrepeso u obesidad y sólo 4 pacientes (8,3%) tuvieron un IMC normal. El 85% de las mujeres (17 de 20) tuvo cintura abdominal mayor a 88 cm y el 85,7% de los varones (24 de 28) tuvo cintura abdominal mayor a 102 cm.

Los antecedentes personales patológicos más frecuentes fueron: obesidad en 21 pacientes (43,7%) y HTA en 12 (25%).

El 48% tuvo antecedentes personales familiares de diabetes. Se probó una alta concordancia interobservador entre el grado de AN estimado por el médico residente y el observador independiente (AN cuello  $r=0,93$ ;  $p < 0,001$  y AN axila  $r=0,89$ ;  $p < 0,001$ ).



Foto 1. AN grado 3 en cuello.



Foto 2. AN grado 4 en axila.

Los sitios más afectados por AN fueron: cuello posterior (91,7%), cuello lateral (79,1%), axila (87,5%), ingle (27%), periumbilical (2%).

Se encontró una asociación entre el grado de AN y el foto-tipo ( $\chi^2=13,21$ ;  $p=0,039$ ).

El 53,1% (25 de 47 pacientes) tuvo triglicéridos elevados y

sólo el 25,5% (12 de 47 pacientes) tuvo colesterol mayor a 200 mg/dl.

Dos pacientes tuvieron valores superiores a 140 mg/dl de glucemia, que posteriormente se confirmaron como diabéticos.

El 52% (25 de los 48 pacientes) tuvo valores de insulínemia mayores de 17 U/ml (IR).

El índice HOMA-IR tuvo una media de 4,6. El 77% (37 de los 48 pacientes) tuvo HOMA mayor a 2,5 (IR) y sólo 11 pacientes (23%) tuvieron un HOMA menor a 2,5 (no IR) (tabla 3).

Al relacionar el valor de insulínemia y HOMA-IR evidenciamos que los pacientes con insulínemia  $>17$  U (25) siempre tuvieron IR. Sin embargo, en valores normales de insulínemia (menor a 17) se evidenció IR cuando se calculó el índice HOMA-IR, y esto ocurrió en el 32,4% de los pacientes (tabla 4).

Se probó que el valor medio de HOMA de los pacientes de este estudio con AN (4,6) fue significativamente mayor que los valores de otras muestras comparadas que no presentaban AN.<sup>2,3</sup>

No encontramos correlación entre el grado de AN y el valor de HOMA ( $F=0,45$ ;  $p=0,71$ ).

Se observó una asociación significativa entre el grado de AN y la frecuencia de IR ( $\chi^2=5,636$ ;  $p=0,017$ ); a medida que aumentó el grado de AN, fue cada vez más frecuente la posibilidad de encontrar IR (tabla 5).

También se observó una correlación entre el HOMA y el IMC ( $r=0,54$  y  $p < 0,001$ ), mientras aumenta el IMC, aumenta el HOMA.

En relación con el síndrome metabólico, 14 pacientes (29%) presentaron tres criterios para el mismo, no habiendo sido considerada la tensión arterial para realizar el diagnóstico, con la cual el porcentaje sería mucho mayor (el 25% refirió el antecedente de HTA).

## Comentario

Muchos son los estudios que demostraron que la AN se asocia a IR; sin embargo, la mayoría de éstos fue realizada en población pediátrica, obesa o diabética (tabla 1).

Es difícil comparar nuestro estudio con otros trabajos por la escasez de publicaciones que toman como criterio de inclusión AN y criterio de exclusión: diabéticos y niños. Resumimos los trabajos más importantes:

Margarita Larralde *et ál.*, en un trabajo en niños con AN, encontraron el 81% de IR, y de este grupo el 69% tenía antecedentes familiares de diabetes.<sup>4</sup>

Tulay Guran *et ál.*, en su estudio encontraron que en los pacientes con AN los valores de insulínemia se encontraban elevados en el 54,7%, en comparación con el grupo sin AN, donde los niveles de insulina elevados sólo fueron en el 17% de los niños. Concluyen que la AN podría representar un precursor de los hallazgos del síndrome metabólico en los niños.<sup>5</sup>



Sadeghian Giti *et ál.*, en su estudio de casos y controles en mujeres obesas hallaron que los valores de insulinemia fueron significativamente mayores en el grupo con AN. Estos autores concluyen que en las mujeres obesas iraníes la AN es un marcador de IR.<sup>2</sup>

Destacamos que este trabajo epidemiológico sería el único realizado exclusivamente en población adulta tomando como criterio de inclusión la AN.

## Conclusión

Nuestro estudio representa la población de mayor número de pacientes adultos con AN. La mayoría de los pacientes tenía sobrepeso u obesidad y antecedentes familiares de diabetes y/o obesidad. La AN es un marcador cutáneo de IR en nuestra población. Aun con valores de insulinemia normal puede haber IR cuando se calcula el índice HOMA-IR.

No pudimos demostrar una correlación entre el grado de AN y el valor de IR. Sin embargo, a medida que aumentó el grado de AN aumentó la posibilidad de encontrar IR. La AN puede reflejar la presencia de un trastorno metabólico serio. Hicimos el diagnóstico de diabetes en 2 pacientes y síndrome metabólico en 14.

Agradecimientos: a todos los integrantes del Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba.

## Bibliografía

1. Grundy S.M., Cleeman J.I., Bairey-Merz C.N., Brewer H.B. Jr. *et ál.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Circulation*, 2004, 110: 227-239.
2. Sadeghian G., Ziaie H., Amini M., Ali Nilfroushzadeh M. Evaluation of insulin resistance in obese women with and without acanthosis nigricans, *The Journal of Dermatology*, 2009, 36: 209-212.
3. Gómez-Pérez R., Mendoza F., Osuna Ceballos J., Villaroel V. *et ál.* HOMA<sub>IR</sub>, QUICKI Y LEPTINA en adolescentes deportistas. Caso clínico, *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.*, 2005, 3: 30-35.
4. Larralde M., Abad M.E., Ibáñez Gómez D., Virga M. *et ál.* Acanthosis nigricans asociada a insulinorresistencia en niños, *Dermatol. Argent.*, 2007, 13: 262-265.
5. Tulay G., Serap T., Teoman A., Abdullah B. Acanthosis nigricans en la obesidad de la niñez, *Journal of pediatrics and Chile Health*, 2008, 338-341.
6. García-García E., Ramos-Lao J., Jiménez M.R. Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos, *Avances en diabetología*, 2004, 20: 43-47.
7. Burga Núñez J.L., Bravo Zúñiga J., Vera Aspilcueta J. Sensibilidad de la insulina en mujeres obesas y su relación con algunas características clínicas, *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 2000, 13: 40-46.

**TABLA 3. Valores de triglicéridos, colesterol, glucemia, insulinemia, HOMA y HDL en la población estudiada**

Variable	N°	Media	DE	Mín.	Máx.
<b>Triglicéridos</b> VN: < 150	47	181,5	106	59	558
<b>Colesterol</b> VN: < 200	47	186,7	37,9	111	292
<b>Glucemia</b> VN: < 100	48	95,6	14,5	67	155
<b>Insulinemia</b> VN: < 17	48	19	9	4,8	43
<b>HOMA</b> VN: < 2,5	48	4,6	2,5	0,9	11,7
<b>HDL</b> VN: > 40 o 50	39	41	10,3	18	64

**TABLA 4. Relación entre valor de insulinemia y HOMA-IR**

Valor de insulinemia	Pacientes con HOMA-IR	Pacientes sin IR	Total
<b>Mayor a 17</b>	25 (52%)	0	25
<b>Menor a 17</b>	12 (32%)	11 (100%)	23
<b>Total</b>	37	11	48

**TABLA 5. Relación entre HOMA (IR o NO) y grado de AN**

Mayor grado de AN	Frecuencia de HOMA-IR	Sin IR	Total
<b>1 y 2</b>	12 (60%)	8 (40%)	20 (100%)
<b>3 y 4</b>	25 (89%)	3 (10%)	28 (100%)
<b>Total</b>	37 (77%)	11 (23%)	48 (100%)