

# *Acanthosis nigricans* em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos\*

## *Acanthosis nigricans in obese women in a mixed-race population: a marker of metabolic disturbances\**

Leila Maria Batista Araújo<sup>1</sup>Marcus Vaz Porto<sup>2</sup>Mileni J M Ursich<sup>5</sup>Adriano Moura Costa de Viveiros<sup>2</sup>Aldenice de Carvalho Viana<sup>3</sup>Renata Cruz Lopes<sup>2</sup>Rosa T Fukui<sup>4</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - *Acanthosis nigricans* (AN) tem sido associada a diversos distúrbios metabólicos e endócrinos.

**OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é avaliar a frequência das co-morbidades da síndrome metabólica em mulheres obesas de uma população miscigenada com AN, comparada a um grupo sem AN.

**CASUÍSTICA E MÉTODOS** - Foram estudadas 481 mulheres, consecutivamente admitidas em um ambulatório de obesidade (388 com AN e 93 sem AN) e submetidas ao teste de tolerância à glicose oral, excetuando-se 20, que já se sabiam diabéticas.

**RESULTADOS** - A distribuição segundo a raça indicou 34,5% de brancas, 38,9% de pardas e 26,6% de negras. A frequência global de AN foi de 80,7%, sendo fortemente maior nas negras *versus* brancas (90,6% e 66,9%,  $p=0,000000$ ) e negras *versus* pardas (86% e 90,6%,  $p=0,000006$ ). Foi também maior nas pardas *versus* brancas (86% e 66,9%,  $p<0,02$ ). As pacientes com AN eram mais jovens ( $35 \pm 10$  versus  $38 \pm 10$  anos,  $p < 0,01$ ), mais obesas ( $41 \pm 6$  versus  $39 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ), tinham maior circunferência de cintura, maior frequência de obesidade andróide, de diabetes tipo 2 (11,1% *versus* 4,3%,  $p=0,05$ ), maiores níveis de insulina de jejum e de resistência insulina (Homa IR) do que aquelas sem AN. As frequências de hipertensão diastólica e alterações do colesterol total e frações e de triglicérides entre os grupos foram similares.

**CONCLUSÃO** - Em mulheres obesas de uma população miscigenada, AN foi mais frequente nas de raça negra e parda e foi observada maior frequência de co-morbidades da síndrome metabólica em comparação à população sem AN. As mulheres obesas com AN devem ser investigadas para distúrbios metabólicos, mesmo sendo jovens.

**Palavras-chaves:** Acanthosis nigricans; diabetes mellitus não insulino-dependente; metabolismo; obesidade; raças; resistência à insulina.

**Summary:** BACKGROUND - *Acanthosis nigricans* (AN) has been associated with various metabolic and endocrine disturbances.

**OBJECTIVE:** The objective of this study is to evaluate the frequency of metabolic syndrome clusters in a group of obese mixed-race women with AN as compared to a group without AN.

**SUBJECTS AND METHODS** - 481 women consecutively admitted to an outpatient obesity clinic were studied: 388 with AN, and 93 without AN. Except for 20 diabetic patients, all patients were submitted to an oral glucose tolerance test (75 g).

**RESULTS:** The skin color distribution was 34.5% white, 38.9% mulatto and 26.6% black. The global frequency of AN was 80.7%. AN frequency was significantly higher in black *versus* white and black *versus* mulatto (90.6% and 66.9%,  $p = 0.000006$ ). It was also higher in mulatto *versus* white (86% and 66.9%,  $p<0,02$ ). The AN group was younger ( $35 \pm 10$  years *versus*  $38 \pm 10$  years,  $p < 0,01$ ) and heavier ( $41 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> *versus*  $39 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ). It consisted of larger waist circumference and higher frequency android obesity, with type 2 diabetes (11% *versus* 4.3%,  $p=0,05$ ), higher fasting insulin levels and insulin resistance (HOMA IR) than the group without AN. The frequencies of diastolic hypertension and disturbances of total cholesterol and triglyceride levels in the group with AN were similar to the group without AN.

**CONCLUSION:** Among obese women from a multi-race population, a higher frequency of AN was observed in black and mulatto women. A higher number of metabolic syndrome clusters was observed in the group with AN than in the group without AN. Thus, obese patients with AN should be targeted for screening metabolic disturbances, even at a young age.

**Key words:** *Acanthosis nigricans*; diabetes mellitus non-insulin-dependent; metabolism; obesity; racial stocks; insulin resistance.

Recebido em 19.06.2001. / Received in June, 19<sup>th</sup> of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 15.02.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in February, 15<sup>th</sup> of 2002.

\* Trabalho realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Laboratório de Investigação (Lim 18) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. / Endocrinology Service of the Professor Edgard Santos University Hospital, Universidade Federal da Bahia Faculty of Medicine and the Laboratório de Investigação (Lim 18) of the Universidade de São Paulo Faculty of Medicine.

<sup>1</sup> Professora de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia./Professor of Endocrinology at the Universidade Federal da Bahia Faculty of Medicine.

<sup>2</sup> Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia./Academics of the Universidade Federal da Bahia Faculty of Medicine.

<sup>3</sup> Auxiliar Técnica do Laboratório de Endocrinologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia./Technical Assistant of the Endocrinology Laboratory at the Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia State.

<sup>4</sup> Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo./Biochemist at the Medicina da Universidade de São Paulo Faculty of Medicine.

<sup>5</sup> Professora de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo./Professor of Endocrinology at the Universidade de São Paulo Faculty of Medicine.

## INTRODUÇÃO

A *Acanthosis nigricans* (AN) é condição dermatológica caracterizada por espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado. Histologicamente, é comum a observação de hiperqueratose, projeção acentuada das papilas da derme e discreto espessamento das camadas da epiderme.<sup>1</sup> Embora possa ocorrer em qualquer local da superfície corpórea, a área mais atingida é a região posterior do pescoço, seguida pelas axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral ou mesmo, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos.<sup>1</sup>

Basicamente, AN pode ser dividida nas formas maligna e benigna. A forma maligna representa um marcador de neoplasias abdominais, particularmente o adenocarcinoma gástrico. As formas benignas são divididas em idiopática, hereditária, induzida por drogas e as causadas por doenças endócrinas.<sup>1</sup>

As endocrinopatias são as principais causas de AN, sendo a obesidade o distúrbio mais comum, frequentemente associado ao hiperinsulinismo, ao *diabetes mellitus* e à resistência à insulina.<sup>2-15</sup> Outros distúrbios endócrinos associados à AN são descritos: doença de Cushing, ovários policísticos, tireoideopatias, hirsutismo, doença de Addison, acromegalia, entre outros, alguns dos quais cursam com resistência à insulina.<sup>5,6,8,11,13</sup>

A prevalência de AN em populações não selecionadas varia de sete a 74%, de acordo com idade, raça, frequência do tipo e do grau de obesidade e da concomitância com endocrinopatia.<sup>9-11</sup> Em 34 indivíduos obesos de ambos os sexos, numa população predominantemente de negros (59%), Hud e col.<sup>10</sup> descreveram prevalência de AN em 74% dos pacientes.

Considerando a alta prevalência de AN em obesos, o objetivo deste artigo foi avaliar a frequência de complicações metabólicas nesta doença e sua relação com a raça em mulheres obesas, com e sem AN uma população miscigenada.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliadas 481 mulheres obesas, com idade variando de 15 a 68 anos, e índice de massa corpórea (IMC = peso/altura<sup>2</sup>), de 33 a 47 kg/m<sup>2</sup>. As pacientes procuraram espontaneamente o ambulatório de obesidade do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, em Salvador, Bahia, para tratamento. A população que frequenta esse ambulatório é constituída predominantemente por mulheres, sendo esse o motivo pelo qual os homens foram excluídos. Foram excluídas também as pacientes asmáticas, psicóticas e portadoras de doença crônica, exceto aquelas da síndrome metabólica. Todas foram submetidas a um protocolo que incluía avaliação clínica e bioquímica antes do início do tratamento para obesidade.

O critério para definição de AN foi a inspeção clínica, sempre orientada por um dos autores (Figura A e B).

Para classificação da raça foram consideradas as

## INTRODUCTION

*Acanthosis nigricans* (AN) is a dermatological condition characterized by thickening of the skin, hyperpigmentation and accentuated skin lines, generating a rough and velvety aspect at the affected site. Histologically, hyperkeratosis, accentuated projecting of dermal papillae and discrete thickening of the epidermal layers are commonly observed.<sup>1</sup> Although it may occur at any site on the body surface, the most affected area is the posterior neck region, followed by the axillae, the side of the neck, flexible surfaces of the limbs, periumbilical and inframammary regions, mucous membrane of the oral cavity or even, in rare cases, the soles of the feet and palms of the hands.<sup>1</sup>

AN may be divided into two broad forms, malignant and benign. The malignant form is a marker of abdominal neoplasias, particularly gastric adenocarcinoma. Benign forms can be idiopathic, hereditary or drug induced, as well as caused by endocrine diseases.<sup>1</sup>

Endocrinopathies are the main causes of AN, with obesity as the most common disturbance, frequently associated with hyperinsulinism, diabetes mellitus and insulin resistance.<sup>2-15</sup> Other endocrine disturbances associated with AN are described as Cushing's disease, polycystic ovaries, thyroidopathies, hirsutism, Addison's disease, acromegaly, among others, some of which occur along with insulin resistance.<sup>5,6,8,11,13</sup>

The prevalence of AN in non select populations varies from 7 to 74%, according to age, race, frequency of type and degree of obesity and concomitance with endocrinopathy.<sup>9-11</sup> In 34 obese individuals of both sexes, in a predominantly black population (59%), Hud et al.<sup>10</sup> described AN prevalence in 74% of patients.

Given the high prevalence of AN in obese patients, the objective of this article was to evaluate the frequency of metabolic complications and its relation with the skin color of obese women with and without AN in a mixed-race population.

## SAMPLING AND METHODS

A total of 481 obese women were evaluated, ranging in age from 15 to 68 years and in body mass index (BMI = weight/height<sup>2</sup>) from 33 to 47 kg/m<sup>2</sup>. The patients spontaneously sought care at the obesity outpatient clinic of the Hospital Universitário Professor Edgard Santos, in Salvador, Bahia State. The population frequenting this clinic consists predominantly of women, which is the reason why men were excluded from the study. Also excluded were asthmatic and psychotic patients, and carriers of chronic diseases, except for those with a metabolic syndrome. All were submitted to a protocol that included clinical and biochemical evaluation prior to initiating treatment for obesity.

The criterion for defining AN was clinical inspection, continually monitored by one of the authors (Figure A and B).

For the classification of race the following phenotypic characteristics were considered (type of hair, shape of

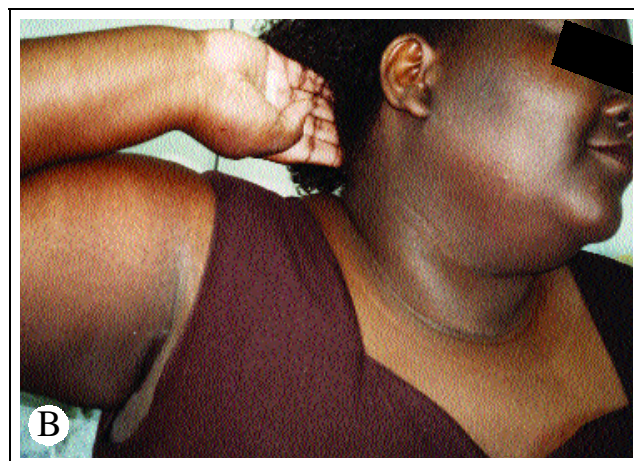


Figura A e B: Aspectos da acanthosis nigricans, afetando pescoço e axila  
 Figure A and B: Features of acanthosis nigricans, affecting throat and axillae.

características fenotípicas (tipo de cabelo, conformação das orelhas, do nariz e dos lábios e a cor da pele), uma vez que em Salvador existe grande miscigenação de raças, predominando pardos e negros de ancestrais africanos, e muitas vezes as diferenças entre branco e pardo-claro ou entre pardo-escuro e negro são de difícil definição.<sup>17</sup>

A circunferência da cintura foi determinada na linha média entre o último arco costal e a crista ilíaca, com fita plástica apropriada. Obesidade andróide foi determinada pela relação da circunferência da cintura em relação aos quadris  $> 0,85$ .

Considerou-se a presença de hipertensão arterial diastólica quando se encontrou pressão arterial diastólica igual ou maior do que 85mmHg em duas determinações, com manguito de tensiômetro largo da Tycos ou quando se fazia uso de hipotensores.

Excetuando 20 pacientes, que já tinham o diagnóstico de diabetes mellitus, todas as demais foram submetidas ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO, 75g) com coleta de sangue para dosagens de insulina e glicose nos tempos 0, 60 e 120 minutos, tendo sido mantida dieta com 150g de carboidratos três dias antes do teste. A glicose foi dosada no plasma pelo método da glicose-oxidase, e foram aplicados os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) para diagnóstico de diabetes mellitus ou intolerância à glicose.<sup>16</sup>

A insulina foi dosada no soro por radioimunoensaio, utilizando o anticorpo antiinsulina de porco, da Sigma ( $n=130$ ), ou antiinsulina humana específica, da Linco ( $n=164$ ).

A resistência à insulina foi avaliada pelo método da homeostase glicêmica (HOMA IR), que leva em consideração os níveis glicêmicos e insulinêmicos de jejum  $\{HOMA IR = [insulina (uU/ml) \times glicose (mmol/l)]/22,5\}$ .<sup>18</sup>

O perfil lipídico foi avaliado em todas as pacientes. As determinações de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides foram realizadas pelo método enzimático. O critério adotado para dislipidemia foi o do II Congresso Brasileiro de Dislipidemia.<sup>18</sup>

ears, nose and lips and skin color), given that there is a broad mixture of races, predominantly mulattos and blacks of African origin in Salvador. Moreover, the difference between white and light-mulatto, and dark-mulatto and black is often difficult to define.<sup>1</sup>

The waist circumference was determined along the mean line between the lower rib margin and iliac crest, using an appropriate plastic measuring tape. Android obesity was determined by the waist circumference in relation to the hips  $> 0.85$ .

The present of diastolic arterial hypertension was ascertained when the diastolic arterial pressure was found to be equal or greater than 85 mmHg in two determinations, either by using the Tycos Large Cuff Blood Pressure Meter or history of hypotensive drug.

With the exception of 20 patients, who were already diagnosed with diabetes mellitus, all the others were submitted to the oral glucose tolerance test (OGTT, 75 g) with the collection of blood for insulin and glucose doses at times: 0.60 and 120 minutes, while maintaining a diet of more than 150 g of carbohydrates three days prior to the test. The glucose was measured in the plasma by the glucose-oxidase method, and World Health Organization (WHO) criteria were applied for the diagnosis of diabetes mellitus or glucose intolerance.<sup>16</sup>

The insulin was measured in the serum by radioimmunoassay, using the pig anti-insulin antibody, purchased from Sigma ( $n=130$ ), or specific human anti-insulin, purchased from Linco ( $n=164$ ).

The insulin resistance was evaluated by the method of glucose homeostasis (HOMA IR), which considers the glycemic and insulinemic levels of fasting  $\{HOMA IR = [insulin (uU/ml) \times glucose (mmol/l)]/22.5\}$ .<sup>18</sup>

The lipid profile was evaluated in all of the patients. The total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride determinations were carried out by the enzymatic method. The criterion for dyslipidemia was adopted from the 2nd Brazilian Congress of Dyslipidemia.<sup>18</sup>

O perfil lipídico foi avaliado em jejum e os critérios do II Consenso Brasileiro de Dislipidemia foram adotados.<sup>19</sup>

Para análise estatística, utilizou-se o programa Epi-info, versão 6.0, sendo realizada a comparação dos distúrbios metabólicos entre os grupos de mulheres com e sem AN pela análise de variância e teste de proporções. Diferenças com o valor de  $p \geq 0,05$  foram consideradas significantes. Análise de regressão logística múltipla com auxílio do programa *Statistical Package for Social Studies* (SPSS, versão 9.0) foi aplicada para cálculo dos *odds ratio* em relação à presença de AN, tendo como variáveis a idade, o IMC, a circunferência da cintura, diabetes e hipertensão diastólica, e raça.

## RESULTADOS

Os dados clínicos e laboratoriais das pacientes estão expostos na Tabela 1.

A distribuição da raça das 481 mulheres obesas estudadas revelou 34,5% de brancas, 38,9% de pardas e 26,6% de pretas. A presença de AN nessas pacientes foi de 80,7%. A frequência de AN nas raças branca, parda e negra foi de 66,9%, 86,1% e 90,6%, respectivamente (Gráfico). O teste de proporções mostrou que a frequência de AN foi significativamente maior nas mulheres negras em comparação às brancas e nas pretas versus mulatas ( $p=0,000000$  e  $0,000006$ ). Foi também maior nas mulheres pardas versus brancas ( $p<0,02$ ). A análise de regressão múltipla mostrou que a frequência de AN foi três vezes maior na raça parda (Odds Ratio, OR=3,1; Intervalo de Confiança, IC 95% {1,7- 5,4}) e cinco vezes maior na raça negra em relação à raça branca (OR=5,0; IC 95% {2,4 - 10}), independente da idade e IMC.

*Fasting lipid profile was evaluated and II Brazilian Dyslipidemia Consensus criterias were applied.<sup>19</sup>*

*Regarding the statistical analysis, Epi info, version 6.0 was applied which compared metabolic disturbances between the groups of women with and without AN by means of variance analysis and proportions test. Differences were considered significant when  $p \leq 0.05$ . Analysis of multiple logistic regression with the aid of the Statistical Package for Social Studies program (SPSS, version 9.0) was applied for computing the odds ratio in relation to the presence of AN, taking age, BMI, waist circumference, diabetes and diastolic hypertension and race as variables.*

## RESULTS

*The clinical and laboratory data of patients are exhibited in Table 1.*

*The race distribution in the 481 obese women studied revealed 34.5% whites, 38.9% mulattos and 26.6% blacks. The presence of AN in these patients was 80.7%. The frequency of AN in white, mulatto and black races was 66.9%, 86.1% and 90.6%, respectively (Chart). The proportions test showed that the frequency of AN was significantly higher in black women in comparison to whites and black versus mulattos ( $p=0.000000$  and  $0.000006$ ). It was also higher in mulatto women versus whites ( $p<0.02$ ). The analysis of multiple regression showed that the frequency of AN was three times greater in mulattos (Odds Ratio, OR=3.1; Confidence Intervals, CI 95% (1.7 - 5.4) and five times higher in the black race in relation to the white (OR=5.0; CI 95% (2.4 -10), regardless of age and BMI.*

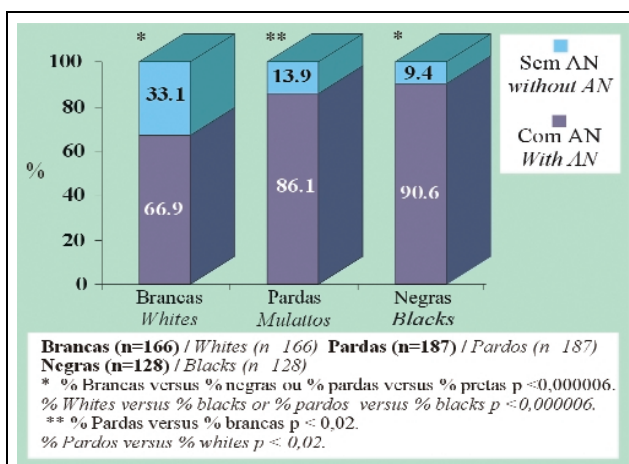
Tabela 1: Características clínicas (médias  $\pm$  SD) e frequência (%) de distúrbios metabólicos em mulheres obesas com e sem AN / *Table 1: Clinical characteristics (means and SD) and frequency (%) of metabolic disturbances in obese women with and without AN*

	Grupo com AN Group with AN (n=388)	Grupo sem AN Group without AN (n= 93)	P
Idade (anos) / Age (years)	35 $\pm$ 10	38 $\pm$ 10	0.01
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> ) / Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	41 $\pm$ 6	39 $\pm$ 6	< 0.01
Circunferência da cintura (cm) / Waist circumference (cm)	106 $\pm$ 12	102 $\pm$ 11	<0.001
% de obesidade andróide / % android obesity	40.0	29.0	0.05
% Hipertensão diastólica / % diastolic hypertension	60.3	53.8	0.24
% Diabetes tipo 2 / % type 2 diabetes	11.1	4.3	< 0.05
% Intolerância à glicose / % impaired glucose tolerance	14.9	9.7	0.18
Insulina de jejum (uU/ml) / Fasting insulin (uU/ml)*	19.7 $\pm$ 12.7	18.6 $\pm$ 10.7	0.05
Resistência à insulina (Homa IR) / Insulin resistance (Homa IR)*	4.32 $\pm$ 3.30	3.88 $\pm$ 2.30	0.05
% Colesterol total $\geq$ 200 mg% / % total cholesterol $\geq$ 200 mg%	38.1	36.6	0.47
% HDL – colesterol < 35 mg% / % HDL – cholesterol < 35 mg%	13.9	14.0	0.98
% LDL – colesterol $\geq$ 130 mg % / % LDL – cholesterol $\geq$ 130 mg %	37.1	35.5	0.77
% Triglicérides $\geq$ 200 mg % / % Triglycerides $\geq$ 200 mg %	9	11.8	0.4

\* n = 227 do grupo com AN e 67 do grupo sem AN / *n = 227 of the group with AN and 67 of the group without AN*



Frequência (%) de AN em relação ao grupo racial



Frequency (%) of AN in relation to racial group

No grupo de mulheres com AN, a idade média foi significativamente menor, e o IMC significativamente maior do que a do grupo sem AN ( $p < 0,01$  para ambos). A circunferência da cintura e a frequência de obesidade andróide foram significativamente maiores no grupo com AN ( $p < 0,001$  e  $p = 0,05$ , respectivamente).

A prevalência de diabetes tipo 2 nas pacientes com AN foi de 11,1% em contraste com 4,3% nas pacientes sem essa condição, revelando diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Esse aumento foi três vezes maior, controlando-se idade, IMC e raça, com  $OR = 3,1$ ; IC 95% (1,1 - 9,8). Observou-se tendência a maior frequência de intolerância à glicose no grupo com AN em relação ao grupo sem AN (14,9% e 9,7%, respectivamente,  $p = 0,18$ ).

Os níveis de insulina de jejum e a resistência à insulina (HOMA IR) foram maiores no grupo com AN do que o grupo sem AN ( $p = 0,05$  para ambos), Tabela 1.

As frequências de hipertensão diastólica, colesterol total igual ou acima de 200mg%, de LDL-colesterol igual ou maior do que 130mg%, de HDL-colesterol  $< 35$ mg% e de triglicérides igual ou maior do que 200mg% foram similares nos dois grupos (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

Diversos trabalhos têm considerado AN marcador para muitos distúrbios endócrinos, entre eles o *diabetes mellitus* e a intolerância à glicose, frequentemente associada à obesidade.<sup>5,6,11,14,20,21</sup>

No presente estudo, em mulheres obesas, observou-se maior frequência de diabetes mellitus e de obesidade andróide, maiores níveis de insulina de jejum e de resistência à insulina e tendência a maior presença de intolerância à glicose nas mulheres com AN em relação àquelas sem AN.

Stuart e col.<sup>11,14</sup> sugeriram que AN seja marcador de fácil detecção para diabetes mellitus. Num estudo com 89 afro-americanos com AN foi observada frequência de diabetes tipo 2 em 21,3%.<sup>14</sup> No estudo de Burke e col.<sup>15</sup> em 406 México-americanos de ambos os sexos foi observado diabetes tipo 2 em 27% dos pacientes com AN e 19,7% nos pacientes sem AN, cuja diferença não foi significativa. Neste estudo observou-se frequência menor de diabetes tipo 2 (11,1% nos pacientes com AN e 4,3% naqueles sem AN). As diferenças de frequências apontadas por aqueles autores podem estar relacionadas a fatores genéticos ou ambientais, pois seu estudo só incluiu México-americanos.

No presente estudo, tanto os níveis de insulina em

In the group of women with AN, average age was significantly lower, and the BMI significantly higher than in the group without AN ( $p < 0.01$  for both). The waist circumference and frequency of android obesity were significantly greater in the group with AN ( $p < 0.001$  and  $p = 0.05$ , respectively).

The prevalence of type-2 diabetes with AN was 11.1% in contrast to 4.3% in patients without this condition, revealing a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). This increase was three times higher, controlling age, BMI and race, with  $OR = 3.1$ ; CI 95% (1.1 - 9.8). A tendency toward higher frequency of impaired glucose tolerance was observed in the group with AN in relation to the group without AN (14.9% and 9.7%, respectively  $p = 0.18$ ).

Levels of fasting insulin and insulin resistance (HOMA IR) were greater for the group with AN than for the group without AN ( $p = 0.05$  for both), Table 1.

Frequencies of diastolic hypertension, total-cholesterol equal or above 200 mg%, LDL-cholesterol equal or greater than 130 mg%, HDL-cholesterol  $< 35$  mg% and triglycerides equal or greater than 200 mg% were similar in both groups (Table 1).

## DISCUSSION

Various papers have considered AN as a marker for many endocrine disturbances, among which are diabetes mellitus and glucose intolerance, frequently associated with obesity.<sup>5,6,11,14,20,21</sup>

In the present study, obese women were observed to have a higher frequency of diabetes mellitus and android obesity, higher levels of fasting insulin and insulin resistance as well as a tendency to greater presence of glucose intolerance in the women with AN in relation to those without.

Stuart et al.<sup>11,14</sup> suggested that AN is a marker for easily detecting diabetes mellitus. In a study of 89 African-Americans with AN type 2 diabetes was observed at a frequency of 21.3%.<sup>14</sup> In a study of 406 Mexican-Americans of both sexes conducted by Burke et al.,<sup>15</sup> type 2 diabetes was observed in 27% of patients with AN and 19.7% in patients without AN, the difference of which was not significant. In the study, a lower frequency was observed (11.1% in patients with AN and 4.3% in those without AN). The frequency differences pointed to by the authors could be related to genetic or environmental factors, because only Mexican-Americans were included.

In the present study, the levels of fasting insulin as

jejum quanto o grau de resistência a insulina avaliado pelo HOMA IR foram maiores no grupo com AN do que no grupo sem AN. Burke e col.<sup>15</sup> também observaram maiores níveis de insulina de jejum nos pacientes méxico-americanos com AN em comparação com os pacientes sem AN. Hud e col.<sup>10</sup> observaram níveis de insulina de jejum duas vezes maiores nos pacientes com AN do que nos pacientes sem AN. Stuart e col.<sup>11</sup> mostraram em indivíduos de tribos indígenas maiores níveis de insulina de jejum nos indivíduos com AN.

Poucos estudos até o momento se referem a alterações lipídicas em pacientes com AN. Neste, não foram detectadas diferenças significantes comparando-se a frequência de alterações do perfil lipídico (colesterol total, LDL e HDL-colesterol, e triglicérides). Burke e col.,<sup>15</sup> no estudo já mencionado, demonstraram diferença estatística apenas em relação aos níveis de HDL-colesterol, que foram menores em indivíduos com AN do que naqueles sem AN. Como a população estudada incluiu obesos e não obesos, com frequência significativamente maior de obesos no grupo de indivíduos com AN, torna-se difícil avaliar se as variações nos índices de HDL-colesterol foram devidas à presença de AN ou à variável obesidade. Todavia, no presente estudo não foram encontradas diferenças estatísticas nas proporções de colesterol total, HDL e LDL-colesterol e triglicérides além dos limites recomendados.

A presença de hipertensão arterial diastólica neste estudo não foi significativamente maior nas pacientes com AN em relação àquelas sem AN. A hipertensão arterial é também um marcador da síndrome metabólica, relacionando-se com o hiperinsulinismo.<sup>22-24</sup> No estudo de Burke e col.<sup>15</sup> foi observada maior frequência de hipertensão arterial diastólica, o que, entretanto, não foi observado em relação à pressão sistólica.

Quanto à raça, o presente estudo mostrou nítida predominância da AN em mulheres das raças parda e negra em relação à branca. Hud e col.<sup>10</sup> estudaram a prevalência de AN em 34 adultos obesos, numa população com 58% de negros, e observaram a presença dessa condição em 74% dos pacientes, sendo a raça negra mais acometida do que a branca (85% versus 57%). Num estudo com 1.412 crianças obesas, sendo 31% brancas, 25% hispânicas e 43% negras, Stuart e col.<sup>9</sup> demonstraram a frequência de AN de 7,1% na população estudada. Essa frequência foi maior em crianças obesas (28%). Foi também observada AN em 0,5% das crianças brancas, 5,7% das crianças hispânicas e 13,3% em afro-americanas. Em crianças indígenas americanas do Texas e Nebraska, foi descrita frequência de AN desde 19%, na tribo Omaha e Wimebago, a 38%, na tribo Alabama-Coushatta, sendo os níveis de insulina duas vezes maiores no grupo com AN.<sup>9,11</sup>

Assim, concluem os autores que em pacientes obesas com AN é frequente a associação com *diabetes mellitus*, obesidade andróide, hiperinsulinismo, resistência à insulina e tendência a maior frequência de intolerância à glicose. Os resultados não indicaram relação significativa entre AN e dis-

well as the degree of insulin resistance as evaluated by HOMA IR were greater in the AN group than in the group without AN. Burke et al. also observed higher levels of fasting insulin in Mexican-Americans with AN compared with patients without AN. Hud et al.<sup>10</sup> observed levels of fasting insulin to be twice as high in patients with AN than in those without AN. Stuart et al.<sup>11</sup> showed individuals from indigenous peoples as having a higher level of fasting insulin than in individuals without AN.

Few studies until now have referred to lipid changes in patients with AN. In this study, there were no significant differences detected in the lipid profile frequency (total-cholesterol, LDL and HDL-cholesterol, and triglycerides). Burke et al.<sup>15</sup> in the aforementioned study showed statistical difference only in relation to the HDL-cholesterol levels, which were lower in individuals with AN than in those without AN. As the population studied included obese and non-obese patients, with a significantly higher frequency of obesity in the groups of individuals with AN, it became difficult to judge whether variations in the HDL-cholesterol indices were due to the presence of AN or to variable obesity. Nonetheless, the current study shows no statistical differences found in the proportions of total-cholesterol, HDL and LDL-cholesterol and triglycerides beyond the recommended limits.

The presence of diastolic arterial hypertension in this study was not significantly higher in patients with AN in relation to those without AN. Arterial hypertension is also a marker of the metabolic syndrome, related to hyperinsulinism.<sup>22-24</sup> In Burke et al.,<sup>15</sup> the study observed a higher frequency of diastolic arterial hypertension, which was nonetheless not observed in relation to systolic pressure.

As for race, the present study showed a clear predominance of AN in women of pardo and black races in relation to white. Hud et al.<sup>10</sup> studied the prevalence of AN in 34 obese adults in a population comprised of 58% of blacks. They observed the presence of this condition in 74% of patients, the black race being more affected than that of the white (85% versus 57%). In a study of 1,412 obese children, with 31% white, 25% Hispanic and 43% black, Stuart et al.<sup>9</sup> demonstrated a 7.1% AN frequency in the population studied. This frequency was higher in obese children (28%). AN was also observed in 0.5% of white children, 5.7% of Hispanic and 13.3% of African Americans. In American indigenous children from Texas and Nebraska, AN frequency was described as 19% in the Omaha and Winnebago peoples to 38% in the Alabama-Coushatta tribe, with insulin levels twice as high in the group with AN.<sup>9,11</sup>

The authors thus concluded that in obese patients with AN there is frequent association with *diabetes mellitus*, android obesity, hyperinsulinism, insulin resistance and the tendency to a higher frequency of glucose intolerance. The results did not indicate a significant relation between AN and dyslipidemia. A higher frequency of AN in black and mulatto women than in whites was also obser-

lipidemia. Foi também observada maior frequência de AN nas mulheres negras e pardas do que nas brancas. Dessa forma, confirma-se a importância da avaliação metabólica de pacientes obesos com AN, por ser lesão de fácil detecção ao exame físico e pela possibilidade de ser preditora de comorbidades da síndrome metabólica. □

#### AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pela bolsa de auxílio integrado recebida (Processo nº 523837/95-0); a Aldenice Viana, técnica de laboratório, pela coleta dos testes de tolerância a glicose no Hospital Universitário Professor Edgard Santos; a Ivanise Maria Santana Silva, secretária, pela dedicada assistência; a Rosa T Fukui pelas determinações da insulina no Lim-18, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; a Eduardo Martins Netto, pela análise estatística.

*ved. In this way the importance of metabolic evaluation in obese patients with AN is confirmed, due to being an easily detectable lesion upon physical examination and to the possibility of being a predictor of metabolic syndrome clusters.* □

#### ACKNOWLEDGEMENTS

*The authors would like to express their thanks to the CNPq for awarding them the "auxílio integrado" grant (nº 523837/95-0); to Aldenice Viana, laboratory technician, for collecting the glucose tolerance tests at the Hospital Universitário Professor Edgard Santos; to Ivanise Maria Santana Silva, secretary, for her devoted assistance; to Rosa T. Fukui for insulin determinations in the Lim-18, of the Universidade de São Paulo Faculty of Medicine; and, to Eduardo Martins Netto for the statistical analysis.*

#### REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:1-19.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294:739-45.
- Flier JS. Metabolic importance of acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1985; 121:193-4.
- Peters EJ, Stuart CA, Prince MJ. Prevalence of acanthosis nigricans and obesity: acquired and intrinsic defects in insulin action. *Metabolism Clin Exp* 1986; 35:807-13.
- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjanski A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR, Goldman J. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. *Am J Med* 1987; 83:719-25.
- Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW. Acanthosis nigricans in obese women with hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499.
- Barth JH, Ng LL, Wojnarowska F. Acanthosis nigricans, insulin resistance and cutaneous virilism. *Br J Dermatol* 1988; 118:613.
- Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989; 87:269-72.
- Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128:941-4.
- Stuart CA, Smith MM, Gilkison CR, Shaheb S, Stahn RM. Acanthosis nigricans among native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Publ Health* 1994; 84:1839-42.
- Panidis D, Skiadopoulos S, Rouso D, Joannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Brit J Dermatol* 1995; 132:936-41.
- Esperanza LE, Fenske NA. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome: Spontaneous remission in a 15-year-old-girl. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:892-97.
- Stuart CA, Gilkison CR, Keenan BS, Nagamani M. Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans. *J Natl Med Assoc* 1997; 89:523-7.
- Burke PB, Hazuda HP, Hale DE, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22:1655-59.
- World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1995 (Tech Rep Ser, nº 727).
- Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevêdo E, Maia AF, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brazil. *Am Hum Genet* 1965; 25:113-6.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RI. Homeostase model assessment: insulin resistance and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia. *Arq Bras Card* 1996; 67:113-8.
- Gilkson C & Stuart CA. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. *Nurse Pract* 1992; 17:26-44.
- Moller DE, Flier JS. Insulin resistance mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938-48.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595.
- Kaplan NN. The deadly quarter. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 49: 1514.
- Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett R, Davis CE, Heirs G. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism Clin Exp* 1996; 45: 699-706.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Leila M B Araújo

Rua Augusto Viana s/n, 6º andar - Endocrinologia  
Hospital Universitário Professor Edgard Santos  
Salvador Bahia 40110 160

Fax: 55(71) 247-8492

e-mail: lmba@ufba.br