

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA



**Associação entre acantose *nigricans* e  
insulinorresistência em adolescentes com excesso  
de peso**

Carolina Lopes Dias Negrelli de Albuquerque

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Helena Regalo da Fonseca

Dissertação elaborada com vista à obtenção do Grau de Mestre em  
Saúde do Adolescente pela Faculdade de Medicina da Universidade  
de Lisboa

2017

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA



**Associação entre acantose *nigricans* e  
insulinoresistência em adolescentes com excesso  
de peso**

Carolina Lopes Dias Negrelli de Albuquerque

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Helena Regalo da Fonseca

Dissertação elaborada com vista à obtenção do Grau de Mestre em  
Saúde do Adolescente pela Faculdade de Medicina da Universidade  
de Lisboa

2017

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 23 de maio de 2017**

## **Agradecimentos**

A dissertação da tese é o culminar de um projeto que dei início há 3 anos atrás, com a frequência da parte curricular do Mestrado em Saúde do Adolescente pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e que levou a que gradualmente o meu interesse e dedicação aos adolescentes fosse aumentando.

Agradeço à Professora Helena Fonseca pela disponibilidade em orientar esta dissertação, pela partilha de conhecimento e experiência ao longo destes 3 anos e pela persistência, sem a qual este trabalho não teria sido possível.

Agradeço ao Professor António Videira-Silva pela disponibilidade e ajuda fundamental no tratamento estatístico dos dados.

Agradeço ao meu marido e filho que são a principal motivação para os meus projetos profissionais e que me apoiam incondicionalmente.

Agradeço aos adolescentes com quem convivo diariamente e com os quais evoluo como pessoa e profissional. Sem a sua colaboração imprescindível, este projeto não teria sido possível.

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade infanto-juvenil representa um grave problema de saúde pública da atualidade. De entre as comorbidades mais prevalentes estão a insulinoresistência (IR) e a síndrome metabólica (SM), intimamente ligadas entre si. A Acantose *nigricans* (AN) é uma dermatose hiperpigmentada facilmente identificável que está associada a obesidade e diabetes. No entanto, são escassos os estudos em idade pediátrica que fazem a associação entre AN, IR e SM.

**Objetivos:** O principal objetivo do estudo é determinar se existe relação entre o grau de AN, de acordo com a escala de Burke *et al.*, e a presença de IR e de SM numa população de adolescentes com idade entre os 12 e os 18 anos com excesso de peso seguidos na Consulta de Obesidade Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria.

**Metodologia:** Estudo descritivo, transversal e correlacional. O tipo de amostragem foi não probabilística e a técnica de amostragem foi de conveniência. Foram colhidos dados clínicos e laboratoriais relativos aos critérios incluídos na definição de SM de acordo com o International Diabetes Federation (IDF) de 2007 e o índice de IR foi calculado com base no Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance (HOMA-IR). O índice de AN foi calculado com base na soma das pontuações atribuídas na aplicação da escala de AN de Burke *et al* completa.

**Resultados:** Obtiveram-se dados de 79 adolescentes, 49,4% do sexo feminino. Todos tinham obesidade ou excesso de peso. Sessenta e nove adolescentes (87,3%) tinham algum grau de AN. Nove doentes (11,4%) cumpriam critérios para SM. Constatou-se uma associação entre AN axila/AN pescoço textura/índice de AN ( $p < 0,05$ ) e o z-score de índice de massa corporal (IMC). Verificou-se existir uma associação com forte significado estatístico entre AN pescoço gravidade ( $p < 0,001$ ) e textura ( $p = 0,002$ ) e HOMA-IR/insulinemia e também entre AN axila ( $p = 0,018$ ) e insulinemia. Verificou-se igualmente uma correlação estatisticamente significativa entre o índice de AN e a insulinemia ( $p < 0,01$ ) e o índice de AN e o HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), mesmo após controlo para o IMC. No entanto, a força da associação entre AN pescoço gravidade/AN axila e IR foi superior à do índice AN e IR. Não se verificou relação estatisticamente significativa entre AN e SM.

**Conclusão:** A aplicação da escala de AN proposta por Burke *et al.* na consulta de obesidade pediátrica revelou-se útil, pela associação fortemente significativa que se verificou entre a AN, o IMC e a IR. No entanto, parece apenas justificar-se a aplicação dos três primeiros itens da escala (AN pescoço gravidade, axila e textura pescoço) por rotina. A avaliação da AN permitiu assim uma fácil identificação de adolescentes obesos com IR, logo em risco de desenvolver SM e mesmo diabetes *mellitus* tipo II no futuro. Desta forma, estes adolescentes não necessitam de fazer controlos analíticos tão frequentes, poupando-se recursos. Não se encontrou uma relação entre AN e SM, talvez pela idade jovem da amostra e o diminuto número de casos identificados de SM. São necessários estudos aleatorizados que venham comprovar estes resultados, no sentido de tirar o máximo partido da utilização da escala de Burke *et al.*

**Palavras-chave:** Acantose *nigricans*, adolescentes, obesidade, insulinoresistência, síndrome metabólica

## ABSTRACT

**Introduction:** Infantile and juvenile obesity is a very important public health issue. Among the most prevalent comorbidities associated with obesity are insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS), intimately related. Acanthosis *nigricans* (AN) is a hyperpigmented dermatosis easily identified which is currently associated with obesity and diabetes. However, studies that relate AN with IR and MS in the pediatric population are sparse.

**Aims:** The main aim of the study is to find a relation between the degree of AN according to Burke's proposed scale and the presence of IR as well as MS in a group of overweight adolescents between 12 and 18 years old attending the pediatric obesity consultation, Pediatric's Department, Santa Maria's Hospital.

**Methods:** This is a cross-sectional descriptive and correlational study. Non probabilistic and convenience sampling was used. Clinical and laboratorial data was collected according to the International Diabetes Federation (IDF) 2007 criteria for MS in children and adolescents. The index of IR was calculated based on the Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance (HOMA-IR). The AN score was calculated based on the sum of given punctuation after applying Burke's AN complete scale.

**Results:** seventy-nine adolescents were recruited, 49,4% of which were female. All of them were obese or overweight. Sixty-nine adolescents (87,3%) had some degree of AN. Nine adolescents (11,4%) met criteria for MS. There was a statistically significant correlation between AN axilla/AN neck texture/AN score and body mass index (BMI) z-score ( $p < 0,05$ ). A strong association between AN neck severity ( $p < 0,001$ ) and texture ( $p = 0,002$ ) and HOMA-IR/insulin was seen, as well as between AN axilla ( $p = 0,018$ ) and insulin. There was also a statistically significant correlation between the AN score and insulin level ( $p < 0,01$ ) as well as HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), after adjusting for BMI. However the strength of the association between AN neck severity and axilla with IR was higher than between degree of AN and IR. There was no statistically significant relation between AN and MS.

**Conclusions:** Using the scale proposed by Burke *et al*, this study revealed its utility as there was a strong association between AN, BMI and IR. However, it seems that only the three first items of the scale (AN neck severity, axilla and neck texture) should be applied routinely. In this way, it seems easier to identify adolescents with IR, who are, therefore, at risk for developing diabetes type II and MS in the future. On the other hand, these adolescents don't have to do as frequent analytic controls, with consequent resource savings. However, there was not a statistically significant relation between AN and MS, maybe because the population was too young and there were few identified adolescents with MS. Further randomized investigations are needed in order to ascertain whether AN and MS are related, so that the best use of Burke's AN scale can be made.

**Key words:** Acanthosis *nigricans*, adolescents, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome

## ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	4
Resumo .....	5
Abstract .....	6
Índice de quadros, tabelas e figuras.....	9
Lista de abreviaturas .....	10
I. Introdução.....	11
1.1. Obesidade infanto-juvenil .....	11
1.2. Obesidade infanto-juvenil em Portugal.....	12
1.3. Síndrome metabólica.....	13
1.4. Síndrome metabólica em pediatria .....	14
1.5. Insulinoresistência .....	18
1.6. Obesidade, insulinoresistência e síndrome metabólica .....	20
1.7. Acantose <i>nigricans</i> .....	21
1.8. Acantose <i>nigricans</i> , insulinoresistência e síndrome metabólica .....	22
II. Objetivos.....	24
III. Metodologia .....	25
3.1. Tipo de estudo .....	25
3.2. População .....	25
3.3. Instrumentos .....	25
3.3.1. Registos antropométricos .....	25
3.3.1.1. Estatura .....	26
3.3.1.2. Peso.....	26
3.3.1.3. Índice de massa corporal.....	26
3.3.1.4. Massa muscular esquelética .....	26
3.3.1.5. Massa gorda corporal .....	26
3.3.1.6. Perímetro abdominal .....	26
3.3.2. Tensão arterial.....	27
3.3.3. Síndrome metabólica.....	27
3.3.4. Acantose <i>nigricans</i> .....	28
3.3.5. HOMA-IR .....	28
3.3.6. Estadio pubertário.....	28

3.4. Procedimentos .....	28
3.4.1. Procedimentos estatísticos .....	29
3.4.2. Avaliação laboratorial .....	29
IV. Resultados .....	30
4.1. Caracterização da população .....	30
4.2. Relação entre acantose <i>nigricans</i> e z-score de IMC .....	32
4.3. Relação entre acantose <i>nigricans</i> e insulinoresistência .....	32
4.4. Relação entre acantose <i>nigricans</i> e síndrome metabólica .....	37
V. Discussão dos resultados .....	39
VI. Considerações finais .....	43
VII. Referências bibliográficas .....	44
VIII. Anexos .....	53
8.1. Tabelas de referência .....	53
8.2. Escala de AN de Burke <i>et al</i> , adaptada e traduzida .....	59
8.3. Consentimento informado para participação no estudo .....	60

## ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

<b>Quadro 1</b> – Diferentes definições de síndrome metabólica em pediatria .....	17
<b>Tabela 1</b> – Características da população.....	30
<b>Tabela 2</b> – Prevalência de critérios para síndrome metabólica na população.....	32
<b>Tabela 3</b> - Associação entre acantose <i>nigricans</i> (pescoço, axila e textura) e glicemia, insulinemia, HOMA-IR e z-score de IMC.....	33
<b>Tabela 4</b> - Correlação entre índice de acantose <i>nigricans</i> e componentes da síndrome metabólica, insulina, HOMA-IR e z-score de IMC .....	33
<b>Tabela 5</b> - Associação entre acantose <i>nigricans</i> (pescoço, axila e textura) e PA, TAS, TAD, colesterol HDL e triglicérides .....	37
<b>Tabela 6</b> – Associação entre acantose <i>nigricans</i> (pescoço, axila, textura, índice de AN) e síndrome metabólica .....	38
<b>Figura 1</b> – Associação entre gravidade da acantose <i>nigricans</i> no pescoço e insulinemia. 35	
<b>Figura 2</b> – Associação entre acantose <i>nigricans</i> na axila e insulinemia.....	35
<b>Figura 3</b> – Associação entre índice de acantose <i>nigricans</i> e insulinemia .....	36
<b>Figura 4</b> – Associação entre gravidade da acantose <i>nigricans</i> no pescoço e HOMA-IR ...	36
<b>Figura 5</b> – Associação entre acantose <i>nigricans</i> na axila e HOMA-IR .....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AGL – Ácidos gordos circulantes  
AN – Acantose *nigricans*  
ATP – Adult treatment panel  
CDC – Centers for Disease Control and Prevention  
COP – Consulta de obesidade pediátrica  
COSI - Childhood Obesity Surveillance Initiative  
DM2 – Diabetes mellitus tipo 2  
DP – Desvio padrão  
HBSC - Health Behaviour School-aged Children  
HDL – Colesterol de elevada densidade  
HTA – Hipertensão arterial  
IMC – Índice de massa corporal  
IDF – International Diabetes Federation  
IGF – Insulin Growth Factor  
IOTF – International Obesity Task Force  
IR – Insulino-resistência  
LDL – Colesterol de baixa densidade  
MGC – Massa gorda corporal  
MME – Massa muscular esquelética  
NHANES – National Health Nutrition Examination Survey  
NCEP – National Cholesterol Education Program  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
P – Percentil  
PA – Perímetro abdominal  
PTGO – Prova de tolerância oral à glicose  
VLDL – Colesterol de muito baixa densidade  
SM – Síndrome metabólica  
TA – Tensão arterial  
TAS – Tensão arterial sistólica  
TAD – Tensão arterial diastólica

## I - INTRODUÇÃO

### 1. Obesidade infanto-juvenil

Nos últimos anos, tem-se vindo a assistir a um aumento crescente do número de casos de obesidade, identificada em 1998 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um dos mais graves problemas de saúde pública da atualidade. À medida que a incidência aumenta, verifica-se também um aumento das comorbilidades associadas.<sup>1-4</sup>

A obesidade caracteriza-se por um excesso patológico de massa gorda acumulado num indivíduo, resultante de um balanço positivo entre a quantidade energética consumida e a utilizada. Constitui um dos principais fatores modificáveis de morbidade e mortalidade.<sup>1-4</sup>

O Índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet, que deve o seu nome ao criador, Quetelet,<sup>5</sup> é a forma mais utilizada para avaliar a obesidade em crianças com mais de 2 anos e reflete uma relação entre peso e altura, calculando-se através da razão entre o peso (em quilogramas) e altura (em metros) ao quadrado. É um marcador prático, pouco dispendioso e com elevada correlação com a massa gorda; no entanto, deve ser utilizado com precaução, na medida que não avalia a composição corporal e o grau de adiposidade. Também podem ser utilizadas medidas como a relação entre o peso e altura (em crianças com menos de 2 anos) e métodos para cálculo da gordura regional, nomeadamente visceral, como o perímetro abdominal (PA).<sup>6,7</sup>

Dada a constante variação fisiológica do peso e composição corporal ao longo do crescimento, torna-se necessário o recurso a tabelas de referenciação para a avaliação do IMC em idade pediátrica. Dependendo da idade e género, o IMC aumenta durante os dois primeiros anos de vida, descrece até aos 6-8 anos (justificado pelo ressalto adipocitário, que traduz um aumento da adiposidade corporal e que quão mais precoce, maior o risco de ocorrência de obesidade) e aumenta novamente até à idade adulta.<sup>6-9</sup>

Existem assim várias tabelas de referência do IMC em idade pediátrica, sendo as curvas da OMS as adotadas em Portugal desde a revisão do Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil de 2013. Segundo estas, define-se como excesso de peso o  $IMC \geq 1DP$  ou P85 e obesidade o  $IMC \geq 2 DP$  ou P97 para a idade e sexo, equivalendo a  $30 \text{ kg/m}^2$  a partir dos 19 anos. Estas curvas foram publicadas na sequência do Estudo Multicêntrico realizado pela OMS entre 1997 e 2003, tendo como fundamentos para a sua substituição pelas anteriores do Centers for Disease Control (CDC), a metodologia utilizada na sua construção, que as torna mais próximas a curvas padrão, e a possibilidade da sua utilização à escala mundial, dada a elevada promoção da sua utilização pela OMS.<sup>10-12</sup>

## 1.2. Obesidade infanto-juvenil em Portugal

Os resultados do primeiro estudo de prevalência de excesso de peso e obesidade infantil em Portugal foram publicados em 2004, por Padez e colaboradores.<sup>13</sup> Este estudo teve como objetivo determinar a prevalência da obesidade e excesso de peso em crianças portuguesas dos 7 aos 9 anos, e documentar a tendência de evolução do IMC entre 1970 e 2002, tendo sido desenvolvido entre outubro de 2002 e junho de 2003. Os resultados demonstraram uma prevalência elevada (31,5%) de excesso de peso (critérios de Coles, 2000 (IOTF))<sup>8</sup> nas crianças portuguesas, quando comparadas com outros países da Europa, mas semelhantes a países do mediterrâneo como a Espanha (30%), a Grécia (31%) e a Itália (36%). Para além disso, verificaram também um aumento do IMC das crianças, entre 1970 e 2002, tendo-se verificado um aumento mais rápido entre 1992-2002, resultante do aumento mais rápido do peso relativamente à altura.

Vários estudos têm sido feitos em Portugal para determinar a prevalência de excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes. Em 2011, Antunes e Moreira publicaram uma revisão de 21 estudos de prevalência realizados na população pediátrica portuguesa<sup>14</sup>. Do total, seis foram realizados em crianças (dos dois aos nove anos), quatro em adolescentes (dos 10 aos 19 anos) e onze em ambos. A análise destes trabalhos demonstrava a utilização dos vários conceitos utilizados para definir excesso de peso e obesidade em pediatria. Nos indivíduos até aos 10 anos, predominaram as definições do CDC.<sup>15</sup> Segundo estes critérios, as frequências de excesso de peso variam entre 9,1% e 2,4% nos rapazes e 13,4% e 23,5% nas raparigas. Nos adolescentes, utilizaram-se predominantemente os critérios da IOTF<sup>8</sup>, encontrando-se valores, no caso de excesso de peso de 13,4% a 28,6% para os rapazes e 8,8% e 25,6% para as raparigas, e no caso de obesidade, entre os 3,2% e os 13% para os rapazes e 0,6% e 5,8% para as raparigas.

O Gabinete Regional da OMS da Europa estabeleceu um sistema de Vigilância Nutricional Infantil, que tem como objetivo avaliar periodicamente as tendências de excesso de peso e obesidade em crianças em idade escolar (6-9 anos de idade), a fim de compreender a evolução desta epidemia neste grupo populacional e permitir comparações entre países dentro da União Europeia. A primeira recolha de dados decorreu durante o ano letivo de 2007/2008 com 13 países participantes, incluindo Portugal. Na 1ª ronda do European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) em Portugal foram analisados dados de 3765 crianças dos 6 aos 8 anos de idade de 181 escolas do 1º ciclo do Ensino Básico. De acordo com os critérios da OMS, 37,9% das

crianças apresentaram excesso de peso e 15,3% eram obesas, com maior prevalência do sexo masculino face ao feminino.<sup>16,17</sup> Foi realizada uma segunda ronda do Sistema Nacional de Vigilância Infantil - COSI durante o ano letivo de 2009/2010, tendo sido encontrada uma prevalência de excesso de peso infantil de 35,6% e de obesidade infantil de 14,6%, mais uma vez superior no sexo masculino.<sup>18</sup> Na 3ª ronda, em 2013/2014 continuou a verificar-se uma tendência decrescente tanto no número de crianças com excesso de peso (31,6 %) como obesas (13,9 %).<sup>19</sup> Já ocorreu a 4ª ronda do estudo COSI, no ano lectivo de 2015/2016, não se encontrando ainda os resultados disponíveis.

Por outro lado, o Estudo Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) é um estudo em parceria com a OMS, que inclui mais de 40 países. Em Portugal, tem-se revelado um aliado indispensável também para o estudo da obesidade pediátrica, dado que é o mais detalhado e completo sobre a saúde dos adolescentes portugueses. Este estudo tem por base valores antropométricos reportados, evidenciando o estudo português uma prevalência de excesso de peso e obesidade em adolescentes entre os 11 e os 16 anos, de respectivamente, 14,4% e 1,6% em 1998, 14,8% e 3,1% em 2002, 15,2% e 2,8% em 2006, 15% e 3,4% em 2010 e 15,2% e 3% em 2014.<sup>20-24</sup>

### 1.3. Síndrome metabólica

Em 1923, Kylin foi o primeiro a identificar um conjunto de perturbações metabólicas que constituem fatores de risco cardiovascular, identificando um cluster de hipertensão arterial (HTA), hiperglicemia e gota.<sup>25</sup> Anos mais tarde, em 1947, Vague apontou a obesidade andróide como o fenótipo de gordura corporal mais relacionado com complicações metabólicas, nomeadamente a diabetes *mellitus* tipo II (DM2) e as doenças cardiovasculares.<sup>26</sup>

No entanto, o grande impulso na caracterização desta síndrome deu-se em 1988, quando Reaven designou este conjunto de fatores de risco cardiovascular como síndrome X e destacou o papel das alterações da tolerância à glicose (descrevendo a insulinoresistência(IR)) na sua fisiopatologia. Identificou-a como uma conjuntura de IR, hiperglicemia, HTA e dislipidémia, com diminuição do colesterol de elevada densidade (HDL) e aumento do colesterol de muito baixa densidade (VLDL).<sup>27</sup>

A síndrome metabólica (SM), também conhecida como síndrome de insulinoresistência<sup>28</sup>, apesar de ainda não haver consenso absoluto nos critérios de diagnóstico, é aceite como um conjunto de fatores que quando associados, aumentam o risco cardiovascular e de DM2. Esta constelação de fatores inclui a intolerância à glicose, IR, obesidade central, dislipidémia e HTA. Esta síndrome é considerada atualmente como

um grande problema de saúde pública a nível mundial, apesar de a sua etiologia não estar completamente determinada.<sup>29-31</sup> Para além da proposta de Reaven, que atribui à IR e ao hiperinsulinismo as causas fisiopatológicas da SM, surgiram outros autores que admitem que a obesidade visceral é o principal responsável pelo aparecimento da síndrome.<sup>32</sup>

A maioria dos indivíduos pré-diabéticos e com SM são obesos. O aumento do tecido adiposo resulta na elevação dos Ácidos Gordos (AGL) circulantes e de outras adipocinas, que estão aparentemente relacionadas com o estado pró-trombótico e pró-inflamatório. O aumento dos AGL estimula a IR a nível muscular e induz a disfunção da célula beta a nível pancreático, por lipotoxicidade, contribuindo para o aumento da glicemia. Os AGL são provavelmente também responsáveis pelo aumento do *output* da glicose hepática (agravando a hiperglicémia) e pela hipertrigliceridémia, que por sua vez, diminui o nível das HDL plasmáticas. O estado pró-inflamatório agrava assim a IR.<sup>33</sup>

Diferentes grupos propuseram definições de SM distintas, que apresentam diferentes valores de corte, mas incluem os mesmos critérios de diagnóstico. O primeiro grupo foi o da OMS, em 1998, que sugeriu os critérios de IR e intolerância à glicose ou diabetes como componentes essenciais, associados a pelo menos dois dos seguintes: HTA, hipertrigliceridémia e/ou diminuição das HDL, obesidade (definida pela razão cintura/anca ou IMC) e microalbuminúria.<sup>34</sup> Em 1999, o European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) apresentou uma proposta modificada dos critérios da OMS, substituindo o diagnóstico de diabetes pela presença de hiperinsulinemia.<sup>35</sup>

No ano de 2001, surgiu a proposta dos critérios de diagnóstico do grupo da US National Cholesterol Education Program (NCEP): Adult Treatment Panel III (ATP III), que destacavam o risco cardiovascular, com o objetivo de identificar facilmente os indivíduos que apresentavam risco elevado.<sup>36</sup>

A American College of Endocrinology publicou um consenso em 2002, sugerindo a designação de síndrome de IR ao invés de SM, salientando o facto de a IR ser uma condição que origina o aparecimento de outras patologias mas que não deve ser considerada uma doença em si mesma. Os quatro fatores identificados (à semelhança das anteriores definições) foram a hipertrigliceridémia, diminuição do colesterol HDL, HTA e hiperglicemia de jejum ou pós-prova de tolerância oral à glicose (PTGO).<sup>37</sup>

Segundo Eckel, Grundy e Zimmet, a definição da OMS enquadra-se mais numa perspetiva de investigação enquanto a definição do ATP III é mais útil na prática clínica, uma vez que é uma ferramenta de fácil utilização que permite identificar os indivíduos que apresentam um risco cardiovascular acrescido.<sup>38</sup>

#### 1.4. Síndrome metabólica em pediatria

Apesar da divergência na utilização de critérios para o diagnóstico de SM em idade pediátrica, todos os autores tendem a considerar como principais componentes desta constelação a obesidade central, a IR, a dislipidemia e a HTA.<sup>39</sup>

À semelhança da definição de SM nos adultos, também na pediatria foram sugeridas diversas definições desta condição, nomeadamente ao nível dos valores de corte dos diferentes critérios.

Uma revisão de vinte e sete publicações, englobando quarenta definições diferentes de SM em crianças e adolescentes verificou que a maioria destas definições era adaptada da definição do ATP III.<sup>40</sup> A utilização de diferentes definições leva a uma grande discrepância na análise da prevalência de SM pediátrica, impossibilitando a comparação entre diferentes estudos.<sup>41</sup>

A falta de medidas normativas para o perímetro da cintura e de valores de referência para o perfil lipídico (que varia de acordo com a idade e género) são exemplos de fatores que contribuem para a dificuldade de padronização de pontos de corte.<sup>42</sup> A American Heart Association apontou vários obstáculos para o estabelecimento de uma definição consensual de síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Das questões levantadas, destaca-se a inexistência de valores padronizados para os vários componentes da síndrome a serem considerados na idade pediátrica de acordo com a idade, o género e a etnia e o facto de na criança as alterações metabólicas serem quantitativamente moderadas.<sup>43</sup> Vários autores foram procurando uniformizar e criar tabelas de referência de PA, para procurar reduzir este viés. Em Portugal, Sardinha *et al* realizou um estudo cujo objetivo foi perceber quais os valores de referência de PA em crianças portuguesas, dos 10 aos 18 anos.<sup>44</sup>

Em 2003, Cook *et al*, realizaram um estudo com o objetivo de estimar a prevalência e a distribuição de SM em adolescentes dos 12 aos 19 anos, nos Estados Unidos da América (EUA). Os dados provinham do National Health Nutrition Examination Survey (NHANES). Para a definição de SM estes autores consideraram os critérios determinados pelo NCEP: ATP III para adultos, que foram modificados em função de dados de referência pediátricos, encontrados em relatórios do NCEP *Pediatric Panel*, *American Diabetes Association* e *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents*.<sup>45</sup>

Mais tarde, Ferranti *et al*, utilizando igualmente dados do NHANES, realizaram um estudo semelhante ao referido anteriormente e propuseram uma nova definição de síndrome metabólica para adolescentes, também baseada nos critérios do NCEP: ATP III. A diferença entre esta definição e a anterior reside no facto de esta última apresentar pontos de corte menos restritos.<sup>46</sup>

Outra definição de SM em idade pediátrica surge, no mesmo ano, após a investigação de Weiss *et al*. Atendendo ao aumento dramático de obesidade infantil e ao facto de esta ser a causa mais comum de IR em crianças, estando associada a dislipidemia, DM2, e complicações vasculares a longo prazo, estes autores decidiram analisar o efeito dos vários graus de obesidade infantil na prevalência de SM e a sua relação com a resistência à insulina e com os níveis de proteína C reativa e adiponectina, num elevado grupo de crianças e adolescentes. Os critérios considerados por estes autores para a definição de SM foram baseados nos critérios definidos pelo NCEP: ATP III e pela OMS para adultos. No entanto, uma vez que a composição corporal sofre grandes modificações durante a puberdade e varia com a etnia, estes autores entenderam que seria difícil interpretar as diferenças encontradas entre as medidas de PA em crianças e adolescentes e, por esse motivo, definiram como critério de diagnóstico de SM o IMC em vez do PA. As crianças observadas foram classificadas como sendo moderadamente obesas quando apresentavam valores de z-score do IMC entre 2,0 e 2,5 e como severamente obesas quando apresentavam valores de z-score do IMC superiores a 2,5.<sup>47</sup>

Mais recentemente, a International Diabetes Federation (IDF) propôs uma definição de SM com o objetivo de expandir as suas recomendações relativas à DM2 em jovens e de providenciar um instrumento útil e unificador de identificação de crianças e adolescentes em risco. A necessidade de encontrar uma ferramenta de diagnóstico clinicamente acessível, que evitasse medições que pudessem estar apenas disponíveis em alguns cenários de investigação, levou a IDF ao desenvolvimento de uma definição que permitisse a fácil identificação de SM em crianças e adolescentes em todo o Mundo. Para tal, inspirou-se na sua definição mundial de SM para adultos e utilizou dados de estudos já existentes de prevalência de SM em crianças e adolescentes, os quais utilizaram igualmente critérios modificados de identificação de síndrome para adultos, com pontos de corte distintos. Tal como acontece com os critérios para adultos, a IDF encara os critérios para crianças e adolescentes como um ponto de partida, entendendo que à medida que novas informações surjam, estes podem ser modificados.<sup>48</sup>

Atendendo às mudanças que caracterizam o crescimento das crianças e adolescentes, a definição de SM proposta contempla vários grupos de idade: 6-10, 10-16 e  $\geq 16$  anos. Para os três grupos de idades a obesidade abdominal é critério obrigatório para o

diagnóstico de SM. No entanto, é sugerido que às crianças com idade inferior a 10 anos não seja diagnosticada SM. Em crianças com idade igual ou superior a 10 anos, o diagnóstico de SM pode ser feito e requer a presença de obesidade abdominal e pelo menos mais dois dos outros critérios (triglicerídeos elevados, colesterol HDL baixo, tensão arterial elevada e/ou glicose plasmática aumentada). Para adolescentes com 16 anos ou mais são recomendados os critérios da IDF para adultos.<sup>48,49</sup>

Apresentam-se de seguida as várias definições de SM em crianças, acima referidas.

**Quadro 1** – Diferentes definições de síndrome metabólica em idade pediátrica

	Cook <i>et al</i> , 2003 <sup>45</sup>	Ferranti <i>et al</i> , 2004 <sup>46</sup>	Weiss <i>et al</i> , 2004 <sup>47</sup>	IDF, 2007 (10-16 anos) <sup>48</sup>
<b>Diagnóstico</b>	Presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios:	Presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios:	Presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios:	Obesidade central (definido pelo PA) e presença de pelo menos 2 dos restantes critérios:
<b>Perímetro abdominal (PA) ou Índice de massa corporal (IMC)</b>	PA ≥ percentil 90	PA > percentil 75	IMC: z-score ≥ 2 (> percentil 97)	PA ≥ percentil 90 (ou pontos de corte de adultos, se inferior)
<b>Glicose</b>	Glicose em jejum ≥ 110 mg/dl	Glicose em jejum ≥ 110 mg/dl	Aumento da tolerância à glicose (> 140 mg/dl ao fim de 2h)	Glicose em jejum ≥ 100 mg/dl ou DM2 conhecida
<b>Triglicerídeos</b>	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl	> percentil 95	≥ 150 mg/dl
<b>Colesterol-HDL</b>	≤ 40 mg/dl	< 50 mg/dl	< percentil 5	< 40 mg/dl
<b>Tensão arterial</b>	≥ percentil 90	> percentil 90	> percentil 95	TAS ≥ 130 / TAD ≥ 85 mmHg

De acordo com Cook *et al*, a prevalência de SM em adolescentes dos 12 aos 19 anos é de 4,2%, sendo superior no género masculino (6,1% vs 2,1%). No entanto, em adolescentes obesos (IMC > percentil 95), a prevalência de SM sobe para 28,7%, comparativamente a adolescentes com IMC entre o percentil 85 e 95, em que a prevalência é de 6,8%, e a adolescentes com IMC inferior ao percentil 85, em que a prevalência é de 0,1%.<sup>45</sup>

O estudo de Ferranti *et al*, demonstrou que aproximadamente dois terços da população de adolescentes observada (63,4%) apresenta pelo menos uma alteração metabólica e que 9,2% apresenta SM.<sup>46</sup>

Os diferentes valores de prevalência apresentados pelos autores supracitados podem ser interpretados pelo facto de Cook *et al*, terem utilizado pontos de corte mais restritos para o perímetro da cintura, triglicéridos e colesterol HDL, o que pode explicar uma menor prevalência de SM; enquanto que Ferranti e colaboradores utilizaram critérios mais inclusivos, que abrangem mais adolescentes, o que conduz a uma prevalência mais elevada.<sup>45,46</sup>

Weiss *et al*, no seu estudo com crianças e adolescentes entre os 4 e os 20 anos, apresentaram resultados de prevalência de SM mais elevados: 38,7% em indivíduos moderadamente obesos e 49,7% em indivíduos gravemente obesos. Ninguém com IMC normal preencheu os critérios para o diagnóstico de SM. Valores tão elevados podem ser explicados, em parte, pelo facto de a população estudada por Weiss *et al* ser maioritariamente obesa.<sup>47</sup>

Um estudo realizado em Portugal, por Braga-Tavares e Fonseca numa população de adolescentes obesos, com idades compreendidas entre os 10 e os 20 anos determinou prevalências de 15,6%, 34,9% e 8,9% consoante as definições de SM utilizadas, Cook *et al*, Ferranti *et al*, e IDF, respetivamente.<sup>50</sup>

### 1.5. Insulinoresistência

O conceito de IR ou mais precisamente de diminuição de sensibilidade à insulina, foi introduzido em 1939 quando se procurou definir a relação entre uma deficiente resposta glicémica à insulina circulante, encontrada num grupo de pessoas obesas com diabetes. Posteriormente foi possível entender os mecanismos indutores da IR e clarificar a sua definição. Entenda-se assim IR como um estado patológico no qual as células alvo têm uma resposta insuficiente aos níveis normais de insulina circulante, capaz de induzir o aumento da morbidade e mortalidade.<sup>51-53</sup>

A insulina assume um papel vital no metabolismo da glicose e na homeostasia da energia. A adequada utilização e distribuição da glicose no organismo depende primariamente de dois fatores: da normal libertação de insulina pelo pâncreas e da normal sensibilidade dos tecidos à insulina, que por sua vez leva ao aumento da receção de glicose e à diminuição da produção hepática de glicose. A IR ocorre quando uma quantidade definida de insulina produz uma resposta biológica anormal, isto é, verifica-se um decréscimo na capacidade da insulina para estimular a utilização e receção da glicose a nível dos músculos e tecido adiposo e para suprimir a glicogénese hepática.<sup>42</sup> Assim, uma menor utilização da glicose por parte do músculo esquelético pode contribuir para o desenvolvimento de IR. A prática de exercício físico é desta forma utilizada como arma terapêutica na IR.<sup>54</sup>

A insulina é também a principal hormona reguladora dos mecanismos de homeostasia dos lípidos, na medida em que aumenta a síntese de triglicéridos a nível hepático e do tecido adiposo, diminuindo a lipólise. É importante salientar que a sensibilidade à insulina é muito variável em indivíduos saudáveis de acordo com a idade, o peso, a distribuição da gordura corporal, os diferentes estados fisiológicos (puberdade, gravidez, pós-parto, envelhecimento), o tipo de alimentação, a atividade física e até mesmo o momento do dia.<sup>52,53</sup>

O fenótipo clínico da IR é amplo e variável, podendo incluir: obesidade central, HTA, dislipidémia, esteatose hepática, hiperandrogenismo adrenal e ovariano, pseudoacromegalia, glomerulosclerose focal e segmentar, hiperuricémia, alterações alérgicas e alterações dermatológicas, onde se inclui a AN.<sup>55</sup>

Por estes motivos, seria muito útil identificar quais os doentes obesos com IR pois estes têm maior probabilidade de vir a desenvolver DM2 e doença cardiovascular. No entanto, não há ainda instrumentos validados para este efeito. A técnica considerada gold-standard é o *clamp* hiperinsulinémia-euglicémia e os testes mais frequentemente utilizados, o teste de tolerância à glicose endovenoso e o teste de tolerância à insulina/teste de supressão de insulina, mas impraticáveis no dia-a-dia.<sup>56,57</sup>

Nesse sentido, foram utilizados em grandes estudos epidemiológicos, a relação entre a glicose e a insulina como forma de avaliar a IR, pela sua simplicidade. São exemplos o Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)<sup>58</sup>, o quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)<sup>59</sup> e a razão glicose/insulina. Inclusivamente a insulinémia parece correlacionar-se bem com IR, sendo uma abordagem muito prática. Relativamente ao HOMA-IR, parece tratar-se de uma ferramenta clínica e epidemiológica útil na avaliação de IR e correlaciona-se de forma linear com o *clamp* hiperinsulinémia-

euglicémia.<sup>60</sup> Foram igualmente identificados vários valores de corte para cada um destes modelos, nomeadamente o HOMA-IR. Para além disso, verificou-se que o HOMA-IR vai aumentando à medida que a puberdade evolui, tornando particularmente difícil determinar valores limite na identificação de IR em populações de adolescentes. Neste sentido, foram efetuados estudos com o objetivo de perceber quais os valores considerados normais de HOMA-IR em adolescentes saudáveis, eutróficos e euglicémicos, tendo em conta a maturação pubertária, percebendo-se que as mulheres têm valores de HOMA-IR mais elevados e que o valor de HOMA-IR vai aumentando, à medida que evolui o estadio de Tanner.<sup>59-65</sup>

#### 1.6. Obesidade, insulinoresistência e síndrome metabólica

Vários estudos prospetivos apoiam a hipótese de que a obesidade e a IR estão associadas à etiologia de SM.<sup>52,66</sup>

O tecido adiposo é o maior local de armazenamento energético e tem vindo a ser progressivamente reconhecido como um “órgão endócrino”, na medida em que secreta múltiplas adipocinas biologicamente ativas. Algumas delas, nomeadamente a resistina e adiponectina, parecem direta ou indiretamente interferir com o metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina. Um estado crónico de IR está associado a uma alteração dos níveis das adipocinas, em particular, aumento de produção de resistina e diminuição da produção da adiponectina. A adiponectina tem efeitos anti-diabetogénicos e anti-aterogénicos, pelo que níveis mais baixos parecem estar associados ao desenvolvimento de SM.<sup>60</sup>

Assim, compreende-se que um dos maiores estudos de coorte de risco cardiovascular desde a infância até à idade adulta (dos 3 aos 18 anos), The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, tenha demonstrado que a insulinémia é mais elevada em crianças que vieram, mais tarde, a desenvolver SM, sugerindo assim que a IR precede a síndrome. Mais tarde, um estudo de coorte longitudinal, The Bogalusa Heart Study, verificou que os jovens com IMC ou insulínia acima do percentil 75 têm uma probabilidade 11,7 e 3,7 vezes maior, respetivamente, de desenvolver SM. Este último estudo considera a obesidade, comparativamente à IR, o fator etiológico de SM mais importante. Mais recentemente, outro estudo de coorte, de Cruz *et al*, que incluiu crianças e adolescentes obesos hispânicos demonstrou que a IR pode estar mais fortemente associada à SM comparativamente à obesidade. Estes autores verificaram que a sensibilidade à insulina era 62% mais baixa em jovens obesos com SM comparativamente a jovens obesos sem síndrome. Mais ainda, verificaram que a

sensibilidade à insulina, e não a massa gorda, está independente e negativamente relacionada com o colesterol HDL. Estes resultados indicam, assim, que o efeito da adiposidade no controlo dos lípidos e da pressão arterial é mediado pela IR. Em suma, estes resultados sugerem que a obesidade e talvez, mais importante, a obesidade abdominal, associada a um aumento da IR, contribui decisivamente para o desenvolvimento de SM em crianças.<sup>32,63,67</sup>

### 1.7. Acantose *nigricans*

A acantose *nigricans* (AN) é uma entidade clínica que consiste numa dermatose hiperpigmentada, simétrica, espessada e de toque aveludado, facilmente identificável. Em crianças e adolescentes, surge principalmente no pescoço, seguida da região axilar. No entanto, pode surgir em qualquer outro local do corpo, sobretudo locais sujeitos a fricção, nomeadamente as virilhas, vulva, pálpebras, região umbilical, dorso das mãos, joelhos e cotovelos. Raramente, pode afetar a mucosa oral, respiratória e região genital.<sup>68,69</sup> Tem sido observada em prevalências crescentes em diversos estudos, variando entre 7 e 74%, dependendo da idade, etnia, estágio pubertário, grau de obesidade e presença concomitante de endocrinopatia.<sup>60,67</sup> Parece estar associada ao aumento do número de casos de obesidade e diabetes, sendo a obesidade a causa mais comum de AN.<sup>60</sup> No entanto, existem outros subtipos de AN na criança: AN associada a condição maligna, AN sindrômica, AN benigna, AN associada a medicação (medicamentos que geralmente têm como efeito adverso um aumento do nível de insulina, tal como anticoncetivos orais, corticóides sistémicos, ácido fusídico, ácido nicotínico, estrogénios) e AN acral ou unilateral. A abordagem é variável e dirigida ao tratamento da condição de base, suspensão de medicação, utilização de produtos tópicos e/ou cirurgia cosmética.<sup>60,70,71</sup> Pensa-se que a hiperpigmentação típica da AN esteja relacionada com uma hiperqueratose e não com uma acumulação de melanina. Esta parece estar associada a uma ativação persistente dos receptores de IGF-1 pelo nível elevado de insulina, que por sua vez leva a uma hiperproliferação de queratinócitos e fibroblastos. Existem várias observações que são a favor desta relação: a insulina em grande concentração consegue atravessar as junções entre a epiderme e a derme, levando ao crescimento e proliferação dos fibroblastos; a gravidade da AN em doentes obesos relaciona-se positivamente com a insulinemia; são encontrados receptores *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) em culturas de queratinócitos e fibroblastos.<sup>60</sup> Assim, pode perceber-se que a AN surge como manifestação clínica de hiperinsulinemia.<sup>72</sup> É geralmente assintomática, no entanto pode acompanhar-se de prurido.<sup>60,68,71</sup>

Em 1986, Stuart *et al*, propôs inicialmente uma escala de acantose para quantificar a sua gravidade. A escala era baseada no grau de envolvimento, de 0 a 4, em 5 áreas específicas.<sup>73</sup> Em 1992, Hud *et al*, tentou especificar melhor a descrição do grau de AN baseado na textura.<sup>74</sup>

Em 1999, Burke *et al* desenvolveu uma escala visual com elevada fiabilidade inter-observador numa coorte de mexicanos. A escala proposta avaliou o grau de AN no pescoço e correlacionou-o com o IMC e a insulinemia em jejum.<sup>75</sup> Contudo, o fotótipo pode influenciar o valor diagnóstico de AN para IR. De facto, existem vários estudos que comprovam que a AN é mais prevalente em indivíduos de raça negra.<sup>69</sup> Segundo Lopez-Alvarenga *et al*<sup>76</sup>, pessoas com pele de fotótipo IV apresentam maior gravidade de AN no pescoço, mas é sobretudo nos fototipos mais baixos (II e III) que a presença de AN é um bom predictor de IR. Desta forma, após um período de maior exposição solar, a pigmentação mais intensa da pele leva à classificação da AN como sendo mais grave. Por esse motivo, a sua utilização na avaliação de IR não é consensual.<sup>76</sup>

Já Kobaiissi *et al* encontrou pouca relevância na classificação do grau de AN, propondo uma simplificação da classificação, que se basearia apenas na presença ou ausência de AN.<sup>77</sup>

Brickman *et al* encontrou um papel pouco importante na classificação de AN por topografia digital. A elevada técnica implicada na obtenção de fotografias de alta definição e utilização de diferentes graus de iluminação torna difícil a sua utilização. Também a deteção de alterações subtis de textura nas fotografias impõe desafios significativos na concordância inter-observador.<sup>78</sup>

Os equipamentos médicos que utilizam espectroscopia de difusão e colorimetria estão ainda em fase experimental mas com o avanço tecnológico talvez seja possível utilizá-los no sentido de aumentar a especificidade e sensibilidade na classificação de AN na prática clínica.<sup>79</sup>

#### 1.8. Acantose nigricans, insulinoresistência e síndrome metabólica

A AN é um marcador fiável de hiperinsulinemia em adultos e está relacionado com a prevalência de DM2 em adultos e crianças, mesmo depois de controlado para o IMC, a idade e outros fatores de risco para diabetes.<sup>60,80,81</sup> Na infância, a presença de AN está, fortemente associada à elevação do IMC. A Associação Americana de Diabetes inclui a AN como fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus em jovens com

excesso de peso que estão a entrar na puberdade.<sup>80,82</sup> Tanto a IR como a obesidade parecem estar fortemente associadas com o aparecimento de DM tipo 2.<sup>83</sup>

Para alguns autores, a AN constitui também um fator de risco independente para IR e SM.<sup>47,75,82,84</sup> Outros argumentam que não se trata de um factor preditivo independente para IR quando o IMC está controlado.<sup>47,81,82</sup>

A recomendação mais recente da Associação Americana de Diabetes é a de apoiar a utilização de AN como um dos fatores de risco a avaliar em crianças assintomáticas com excesso de peso. A sua presença, detetada visualmente, aponta para a presença de doença cardiometabólica subjacente. O rastreio da AN no pescoço e axila é simples e não invasivo e é particularmente útil na identificação de adolescentes de alto risco para o desenvolvimento de diabetes e outras comorbilidades associadas, permitindo uma atuação preventiva. A AN pode ainda ser, por si só, motivo de recorrência a consultas na adolescência, levantando questões psicossociais, pelo que pode ser uma motivação para a mudança de estilo de vida. Para além disso, a presença de AN na criança/adolescente pode ajudar na identificação de pais com elevado risco de diabetes.<sup>83</sup> Urrutia-Rojas *et al* sugeriram incluir a presença de AN numa criança como critério para fazer um rastreio aos seus familiares.<sup>84,85</sup>

A AN poderá desenvolver-se antes da obesidade. Wang *et al* sugeriu que certas variantes genéticas de IGF nos adolescentes, podem contribuir para este achado clínico.<sup>86</sup> Alguns autores sugeriram que a presença de AN na face dorsal das articulações interfalângicas das mãos em doentes com peso normal pode representar uma manifestação precoce de IR.<sup>87</sup>

Assim, a extensão e gravidade da AN podem estar relacionadas com o grau de IR.<sup>47,83,88</sup> No entanto, a AN pode ficar menos acentuada com a perda ponderal e o exercício físico, bem como com a administração de insulina exógena nos casos de diabetes.<sup>83</sup>

Não existe evidência de que a AN possa ser utilizada como marcador exclusivo preditivo de hiperinsulinémia em idade pediátrica, apesar de estar relacionada com insulinoresistência e estados de disglícemia<sup>60,72</sup> e os estudos que relacionam a AN com a IR e a SM em idade pediátrica são escassos.<sup>68,77,88</sup>

Alguns autores preconizam que o surgimento de manifestações cutâneas, onde se inclui a AN, pode ajudar a um diagnóstico precoce de SM, pela associação já referida da IR e da intolerância a glicose.<sup>89</sup>

## II - OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo geral:

- Determinar se existe relação entre o grau de AN de acordo com a escala de Burke *et al* e a presença de insulinoresistência e de síndrome metabólica numa população de adolescentes com excesso de peso.

Tem como objetivos específicos:

- Caracterizar a amostra em estudo do ponto de vista demográfico e quanto à presença e grau de AN.
- Determinar se existe associação entre AN e o z-score do IMC.
- Determinar se existe relação entre AN, a insulinemia e o índice HOMA-IR.
- Determinar se existe associação entre AN e SM.

### III - METODOLOGIA

#### 3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e correlacional.

#### 3.2. População

A população deste estudo é composta por adolescentes de ambos os sexos, entre os 12 e os 18 anos, que frequentaram a Consulta de Obesidade Pediátrica (COP) do Departamento de Pediatria do Hospital Santa Maria, no período entre julho de 2015 e dezembro de 2016, independente de ser uma primeira consulta ou de seguimento, e que aceitaram participar no estudo. Os adolescentes, bem como um acompanhante responsável (pai, mãe ou cuidador substituto) no caso de adolescentes com < 18 anos, preencheram um assentimento e consentimento informados. O tipo de amostragem foi não probabilística e a técnica de amostragem foi de conveniência. Foram incluídos todos os adolescentes que realizaram uma avaliação analítica incluindo doseamentos de colesterol-HDL e triglicéridos, glicemia e insulinemia, nos 3 meses imediatamente anteriores ou posteriores à avaliação. Foram excluídos os adolescentes com diagnóstico prévio de diabetes mellitus ou medicados com fármacos que influenciam a tensão arterial e/ou lípidos e/ou metabolismo da glicose.

Foram colhidos dados relativos a 79 adolescentes, 39 do sexo feminino e 40 do sexo masculino. A maioria dos adolescentes eram obesos (82,3%) e 17,7% tinham excesso de peso.

#### 3.3. Instrumentos

##### 3.3.1. Registos antropométricos

Os dados antropométricos nomeadamente estatura, peso, massa muscular esquelética (MME), massa gorda corporal (MGC), cálculo do IMC e PA foram recolhidos no dia da consulta, em que foi aplicada a escala de Burke *et al*, para classificação da AN.

#### 3.3.1.1. Estatura

Foi avaliada com o estadiómetro SECA 217, Hamburgo, Alemanha. Medida com o adolescente na posição vertical neutra e descalço, com os olhos orientados em plano horizontal (plano de Frankfurt), com os pés unidos e os calcanhares encostados à fita métrica do estadiómetro, até ao ponto mais elevado do crânio do indivíduo, após a fase expiratória. Foi registada em metros (m) até valores de 0,01 m.

#### 3.3.1.2. Peso

Foi avaliado com uma balança, SECA 769, Hamburgo, Alemanha. Medido com o adolescente na posição vertical neutra em cima da balança, descalço e com roupa interior apenas. Foi registado em quilogramas (kg) até valores de 0,1 kg.

#### 3.3.1.3. Índice de massa corporal

O IMC é calculado a partir do peso medido em quilogramas dividido pela estatura medida em metros ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).<sup>5</sup> Os valores foram lançados nas curvas de percentis da OMS<sup>11,12</sup> (ANEXO). Segundo estas, foi definido como peso normal  $P15 \leq \text{IMC} \leq P85$ , excesso de peso o  $\text{IMC} \geq 1\text{DP}$  ou  $P85$  e obesidade o  $\text{IMC} \geq 2\text{DP}$  ou  $P97$  para a idade e sexo. Calculou-se o z-score do IMC, com base na aplicação da fórmula da OMS  $[(\text{BMI}/M(t))^{L(t)-1}/L(t)S(t)]$ .<sup>91</sup>

#### 3.3.1.4. Massa muscular esquelética

A MME foi avaliada através de impedância bioelétrica.<sup>92</sup>

#### 3.3.1.5. Massa gorda corporal

A MGC foi avaliada através de impedância bioelétrica.<sup>92</sup>

#### 3.3.1.6. Perímetro abdominal

Foi avaliado usando uma fita métrica flexível (SECA 203, Hamburgo, Alemanha) ao nível da crista ilíaca antero-superior no final de uma expiração normal. Para a caracterização do PA foi utilizada a tabela de referência com os percentis para adolescentes portugueses dos 10 aos 18 anos adaptado de Sardinha *et al*<sup>44</sup> (ANEXO).

### 3.3.2. Tensão arterial

A tensão arterial (TA) foi avaliada com oscilómetro utilizando uma braçadeira adequada, no braço direito, estando o adolescente com o braço apoiado com a fossa antecubital ao nível do coração, após pelo menos 5 minutos de repouso, na posição de sentado, com as costas bem apoiadas na cadeira e pés assentes no chão. Quando se detetaram valores tensionais elevados, estes foram confirmados pelo método auscultatório. Os valores de TA são utilizados de acordo com a idade, sexo e percentil de altura, utilizando-se as tabelas de referência norte-americanas do National High Blood Pressure Education Program, atualizadas com base nas novas Guidelines da Sociedade Europeia de Hipertensão de 2016.<sup>93,94</sup> No entanto, neste estudo considerou-se como critério para SM se valores de TAS  $\geq$  130 e/ou TAD  $\geq$  85 mmHg, de acordo com os critérios propostos pela IDF.

### 3.3.3. Síndrome metabólica

Para a definição de SM, foi utilizada a definição proposta pela IDF, adaptada à idade pediátrica, composta pelos seguintes critérios:<sup>48,50</sup>

- PA  $\geq$  P90 (ou limite para os adultos, se mais baixo, considerando PA > 90 cm no homem e > 84 cm na mulher), de acordo com os valores de referência publicados por Sardinha *et al.*<sup>44</sup>

Associado a, pelo menos, dois dos seguintes critérios:

- Colesterol HDL < 40 mg/dL
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL
- TAS  $\geq$  130 mmHg; TAD  $\geq$  85 mmHg
- Glicémia em jejum  $\geq$  100 mg/dL (se  $\geq$  100 mg/dL ou DM2, deve ser realizada PTGO)

Devem estar presentes pelo menos 3 dos critérios acima referidos para o diagnóstico de SM. Estes critérios são aplicáveis à população com idade  $\leq$  16 anos.

Acima dos 16 anos, foram aplicados os critérios de SM utilizados para o adulto, de acordo com a IDF:<sup>48,50</sup>

- Obesidade central (definida como PA > 90 cm no homem e > 84 cm na mulher, de origem europeia, tendo em conta que os valores diferem consoante a etnia)

Associado a, pelo menos 2 dos seguintes critérios:

- Colesterol HDL < 40 mg/dL
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- TAS ≥ 130 mmHg; TAD ≥ 85 mmHg
- Glicémia em jejum ≥ 100 mg/dL (se ≥ 100 mg/dL ou DM2 recomendar realização de PTGO)

#### 3.3.4. Acantose *nigricans*

Para a avaliação da presença e gravidade da AN, foi aplicada a escala de Burke *et al*<sup>73</sup> (ANEXO), no mesmo dia da consulta em que foram efetuadas todas as outras medições acima mencionadas. De referir que a escala foi aplicada pelo mesmo observador (a autora) a todos os adolescentes incluídos na amostra, reduzindo assim o viés inter-observador. Foi calculado e designado como índice de AN a soma final das pontuações atribuídas em cada item (0/1/2/3/4, 0/1/2/3 ou 0/1) da escala, obtendo-se assim um mínimo de 0 e um máximo de 14. Quanto maior a pontuação final obtida, maior o índice de AN. De referir que a pontuação atribuída nos itens AN joelhos, AN cotovelos e AN face dorsal das articulações interfalângicas das mãos foi considerada a seguinte: 1=presença; 0=ausência. Nos restantes itens (pescoço, axila e textura), a pontuação foi dada de acordo com a numeração da opção assinalada na escala, sendo que maiores pontuações equivalem a maior gravidade de AN.

#### 3.3.5. HOMA – IR

Para caracterização de IR, foi utilizado o índice HOMA-IR<sup>57</sup>, com base na fórmula: insulina mUI/L x glicose mg/dL/405.

#### 3.3.6. Estadio pubertário

Foi avaliado o estágio pubertário, de acordo com Tanner *et al*<sup>95</sup> (ANEXO).

### 3.4. Procedimentos

O Projeto de investigação foi aprovado pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa e autorizado pela Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria (HSM).

A recolha de dados decorreu no período de 18 meses, entre julho de 2015 e dezembro de 2016. Realizou-se às segundas e sextas feiras no período da tarde, durante o qual decorrem as COP. A recolha dos parâmetros antropométricos e da tensão arterial foram efetuadas na presença da autora e a aplicação da escala de AN a cada adolescente foi realizada pela própria. Os valores analíticos foram colhidos através do registo no processo clínico.

Anteriormente à aplicação da escala de AN, os adolescentes e seus familiares/cuidadores acompanhantes à data da consulta foram devidamente informados dos objetivos da investigação, tendo-se obtido o assentimento e consentimento informados. (ANEXO)

Assegurou-se a confidencialidade dos dados através da atribuição de um código.

#### 3.4.1. Procedimentos estatísticos

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao programa informático *Statistical Packages for Social Sciences*, IBM SPSS statistics, versão 21.0, IBM, Nova Iorque, EUA.

O cálculo das médias e desvio padrão das variáveis contínuas foi realizado através de análise descritiva.

O teste qui quadrado ( $\chi^2$ ) e o Teste *t* de *student* para variáveis independentes foram utilizadas para analisar as diferenças entre géneros. Como não se verificaram diferenças significativas entre a população do sexo feminino e masculino, os doentes foram avaliados em conjunto.

As associações entre variáveis metabólicas e índice de AN foram calculadas utilizando correlações parciais com controlo para o sexo, etnia, estágio de Tanner e IMC. O teste Manova foi utilizado no cálculo das associações entre o grau de AN e variáveis metabólicas. Adicionalmente, com o objetivo de esclarecer as associações entre nível de insulina e índice de AN, foi efetuada uma regressão linear simples.

Foi considerado como significativo um valor  $p < 0,05$ .

#### 3.4.2. Avaliação laboratorial

Foram recolhidos valores analíticos do colesterol HDL, triglicerídeos, insulinemia e glicemia, após período de jejum de 12 horas, correspondentes a um intervalo de 3 meses antes ou após a data da COP.

## IV – RESULTADOS

### 4.1. Caracterização da população

Obteve-se uma amostra de 79 adolescentes, 49,4% dos quais do sexo feminino. A maioria dos adolescentes eram obesos (82,3%) e 17,7% tinham excesso de peso, o que era expectável tendo em conta que os dados foram colhidos numa COP. Cinco adolescentes eram de raça negra (6,3%) e os restantes eram caucasianos. A idade média da amostra foi de 14,8 anos (mín 12; máx 18), sem diferença significativa entre sexos. Os adolescentes do sexo masculino e feminino diferiram em altura, z-score do IMC, estágio de Tanner, TAS, insulinemia, HOMA-IR, colesterol HDL ( $p < 0,05$ ); não diferiram na presença de SM, na MME ou MGC ou na presença de AN nas diferentes localizações.

**Tabela 1** – Características da população

	<b>Raparigas</b>	<b>Rapazes</b>	<b>Valor de</b>	<b>Total</b>	
	<b>Média (DP)</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>p</b>	<b>Média (DP)</b>	
<b>Etnia</b>	5/39 (12,8%)	0/40 (0%)	0,023	79 (100%)	
<b>Idade (anos)</b>	14,5 (1,6)	15,0 (1,7)	0,155	14,8 (1,7)	
<b>Idade (meses)</b>	173 (19)	180 (20)	0,15	176 (19)	
<b>Peso (kg)</b>	81,3 (19,8)	90,5 (21,8)	0,056	86 (21,2)	
<b>Altura (m)</b>	161,8 (7,7)	167,6 (10,9)	0,008	164,8 (9,8)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,86 (6,3)	32,21 (5,9)	0,325	31,54 (6,07)	
<b>z-score do IMC</b>	2,06 (1,33)	2,68 (1,34)	0,043	2,38 (1,36)	
<b>PA (cm)</b>	98,0 (15)	103,8 (12,5)	0,065	101 (14)	
<b>Estádio de Tanner</b>	<b>2</b>	0/39	2/40	0,011	2/79 (2,5%)
	<b>3</b>	2/39	10/40		12/79 (15,2%)
	<b>4</b>	10/39	13/40		23/79 (29,1%)
	<b>5</b>	27/39	15/40		42/79 (53,2%)
<b>MGC</b>	42 (5.3)	40.1 (6.5)	0,228	41 (6)	

<b>MME</b>	31,9 (2,9)	34,1 (4,7)	0,054	33,1 (4,1)
<b>TAS (mmHg)</b>	120,3 (13,3)	126,1 (11,9)	0,044	41 (6)
<b>TAD (mmHg)</b>	61,6 (9,7)	63,1 (9,6)	0,481	33,1 (4,1)
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	84,9 (9,1)	83,8 (7,2)	0,562	84,3 (8,2)
<b>Insulina (mIU/L)</b>	28,8 (16,4)	20,4 (14,6)	0,021	24,4 (15,9)
<b>HOMA-IR</b>	6,2 (3,7)	4,2 (2,9)	0,012	5,2 (3,4)
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	50,6 (12,8)	45,5 (9,1)	0,047	48 (11,2)
<b>Triglicerídeos (mg/dl)</b>	87,9 (44,8)	93,6 (58,8)	0,635	90,8 (52)
<b>SM (presença)</b>	4/36 (11,1%)	5/35 (14,3%)	0,852	9/79 (11,4%)
<b>AN pescoço (presença)</b>	30/39 (76,9%)	27/40 (67,5%)	0,699	57/79 (72,2%)
<b>AN axila (presença)</b>	26/39 (66,7%)	24/40 (60%)	0,721	50/79 (63,3%)
<b>AN cotovelos (presença)</b>	14/39 (35,9%)	12/40 (30%)	0,577	26/79 (32,9%)
<b>AN face dorsal das articulações interfalângicas das mãos (presença)</b>	8/39 (20,5%)	8/40 (20%)	0,955	16/79 (20,3%)
<b>AN joelhos (presença)</b>	7/39 (17,9%)	7/40 (17,5%)	0,958	14/79 (17,7%)

Nove adolescentes (11,4%) apresentaram SM, de acordo com a definição proposta pelo IDF (2007)<sup>45,46,48,50</sup>. Todos tinham IMC compatível com obesidade. Todos tinham puberdade completa (estádio V de Tanner), à exceção de uma adolescente do sexo feminino, que se encontrava no estágio IV de Tanner.

Apreciando cada um dos itens que compõe esta síndrome, obtiveram-se as prevalências mostradas na tabela 2, predominando a presença de obesidade abdominal ( $PA \geq P90$ ), presente em 64 adolescentes<sup>82</sup>. O critério menos prevalente foi a hiperglicemia (glicose em jejum  $\geq 100$  mg/dl). Estes dados vão de encontro a um estudo previamente realizado em adolescentes portugueses, por Braga-Tavares e Fonseca.<sup>50</sup> Apenas 8 adolescentes (10,1%) não apresentavam nenhuma das componentes de SM.<sup>42</sup>

**Tabela 2** – Prevalência de critérios para síndrome metabólica na população

<b>Critérios para síndrome metabólica em idade pediátrica (IDF, 2007)<sup>48</sup>:</b>	<b>Total (%)</b>
<b>PA ≥ percentil 90 (ou pontos de corte de adultos, se inferior)</b>	64 (81%)
<b>Glicose em jejum ≥ 100 mg/dl</b>	4 (5,1%)
<b>Triglicérides ≥ 150 mg/dl</b>	9 (11,4%)
<b>Colesterol HDL &lt; 40 mg/dl</b>	22 (27,8%)
<b>TAS ≥ 130 e/ou TAD ≥ 85 mmHg</b>	26 (32,9%)

Sessenta e nove adolescentes (87,3%) tinham algum grau de AN, ou seja, índice de AN de 1 ou mais. Predominou a presença de AN no pescoço, em 57 (72,2%) dos adolescentes (tabela 1). Todos os adolescentes que apresentaram AN na face dorsal das articulações interfalângicas das mãos, cotovelos e/ou joelhos apresentavam AN no pescoço e/ou axilar, ao passo que o contrário não se verificou.

#### 4.2. Associação entre acantose *nigricans* e z-score de Índice de massa corporal

Encontrou-se uma associação entre o grau de AN na axila ( $p = 0,044$ ) e a textura da AN no pescoço ( $p = 0,034$ ) com o z-score do IMC (tabela 3). O índice de AN correlacionou-se positivamente com o z-score do IMC ( $p < 0,05$ ) (tabela 4), controlando para idade, raça e estadio de Tanner.

#### 4.3. Associação entre acantose *nigricans* e insulinoresistência

Verificou-se uma associação com forte significado estatístico entre a presença e gravidade da AN no pescoço e o HOMA-IR ( $p < 0,001$ ), bem como com a insulinemia ( $p < 0,001$ ). A presença e gravidade da AN na axila esteve também associada com a insulinemia ( $p = 0,018$ ), sendo que AN mais grave esteve associada a valores de insulina mais elevados. Finalmente, a textura da AN a nível do pescoço esteve também fortemente associada com a insulinemia ( $p < 0,001$ ), verificando-se ainda associação entre a textura da AN a nível do pescoço e o HOMA-IR ( $p = 0,002$ ). Assim, o agravamento da textura associada à AN e um grau mais elevado de AN no pescoço estiveram associados a valores mais elevados de insulinemia e HOMA-IR (tabela 3).

**Tabela 3** – Associação entre acantose *nigricans* (pescoço, axila e textura) e glicémia, insulinémia, HOMA-IR e z-score de IMC

		Glicémia	p	Insulinémia	p	HOMA-IR	p	z-score IMC	p
AN gravidade e pescoço	0	83,5	0,777	17,0	< 0,001	3,56	< 0,001	2,09	0,220
	1	86,3		29,0		6,34		2,60	
	2	83,2		21,8		4,51		2,07	
	3	84,1		26,3		5,53		2,57	
	4	83,5		66,2		13,32		4,04	
AN axila	0	85,9	0,758	19,1	0,018	4,21	0,053	1,79	0,044
	1	83,8		24,6		5,14		2,79	
	2	83,3		25,4		5,34		2,44	
	3	82,9		29,5		6,09		2,64	
	4	82,5		48,4		9,96		3,22	
AN textura	0	85,4	0,396	22,5	< 0,001	4,89	0,002	2,09	0,034
	1	82,9		23,6		4,87		2,41	
	2	87,3		29,2		6,38		3,28	
	3	78,0		90,4		17,4		5,22	

Ao fazer a correlação tendo em conta o índice de AN, verificou-se igualmente existir uma forte associação entre a AN e o valor de insulina ( $p < 0,01$ ), bem como entre a AN e o HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), mesmo após controlo para sexo, raça, estadios de Tanner, z-score de IMC e MME (tabela 4).

**Tabela 4** – Correlação entre índice de acantose *nigricans* e componentes da síndrome metabólica, insulina, HOMA-IR, z-score de IMC, MGC e MME

	z-score IMC	PA	TAS	TAD	Glicemia	Insulinemia	HOMA-IR	C-HDL	Triglicéridos	MGC	MME	Índice AN
z-score IMC	1											

Associação entre acantose *nigricans* e insulinoresistência em adolescentes com excesso de peso

PA	<b>.79 §</b>	1											
TAS	<b>.26 *</b>	<b>.32 †</b>	1										
TAD	<b>.23 *</b>	<b>.29 *</b>	.22	1									
Glicemia	-.10	.10	-.05	.14	1								
Insulinemia	.16	<b>.26 *</b>	-.03	.11	.23	1							
HOMA-IR	.13	<b>.26 *</b>	-.07	.12	<b>.38 §</b>	<b>.98 §</b>	1						
C-HDL	-.02	-.10	.11	-.03	-.08	<b>-.38 §</b>	<b>-.38 §</b>	1					
Triglicéridos	.21	.16	.07	.13	-.08	<b>.46 §</b>	<b>.41 §</b>	<b>-.30 †</b>	1				
MGC	<b>.70 §</b>	<b>.72 §</b>	.04	.16	.06	<b>.32 *</b>	<b>.30 *</b>	<b>-.49§</b>	<b>.38†</b>	1	1		
MME	<b>-.38 †</b>	<b>-.53§</b>	-.05	-.23	.06	<b>-.29 *</b>	-.27	<b>.30*</b>	<b>-.33 *</b>	<b>-.67§</b>	1		
Índice AN <sup>#</sup>	<b>.29 *</b>	<b>.28 *</b>	<b>.24 *</b>	.15	-.03	<b>.42§</b>	<b>.38 §</b>	-.08	.15	.26	-.26	1	
Índice AN <sup>+</sup>	-	.17	.24	.07	-.03	<b>0.36†</b>	<b>.32*</b>	-.10	.05	.11			1

Legenda:

# Correlação parcial entre índice de AN e componentes de síndrome metabólica, controlada para sexo, raça e e estadio de Tanner

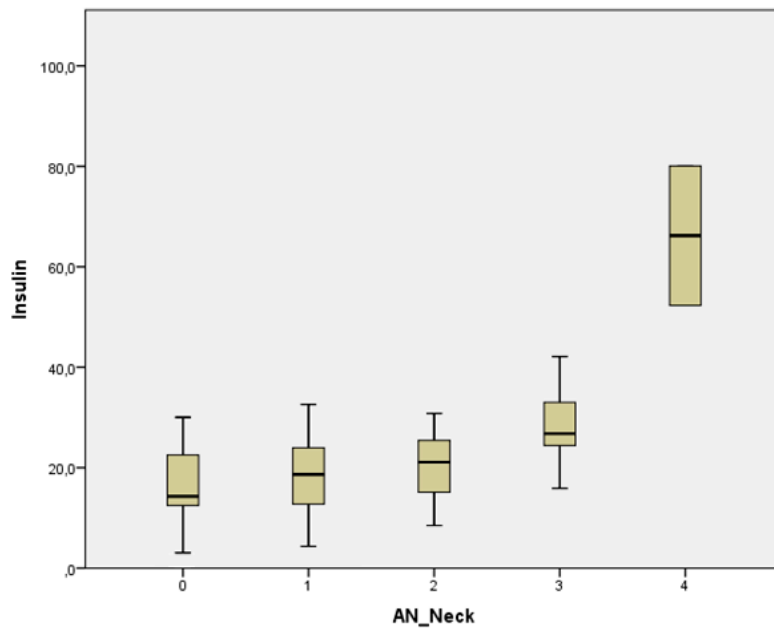
+ Correlação parcial entre índice de AN e componentes da síndrome metabólica, controlada para sexo, raça, estadio de Tanner, z-score do IMC e MME

\* <.05; † <.01; § <.001

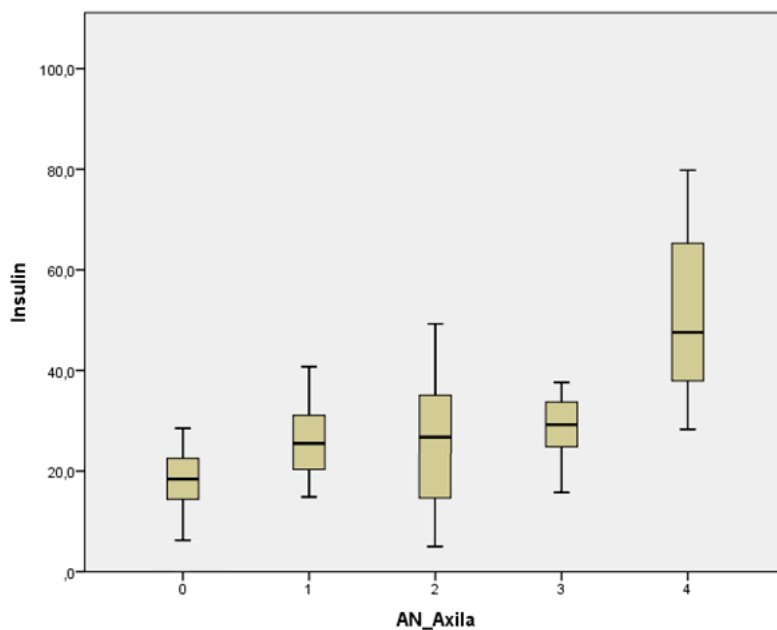
A insulinemia mostrou ser o melhor fator preditivo da presença e gravidade de AN no pescoço e na axila, bem como do índice de AN, explicando 11%, 11% e 10%, da variância do grau de AN ( $F=7.58$ ,  $p < 0,01$ ;  $F=10.2$ ,  $p < 0,01$ ;  $F=9.02$ ,  $p < 0,01$ ), respectivamente. As associações entre AN pescoço gravidade, AN axila, índice de AN e insulinemia estão ilustradas na figura 1, 2 e 3, respectivamente.

Nas figuras 4 e 5 está ilustrada a associação entre gravidade de AN no pescoço/AN axila e HOMA-IR.

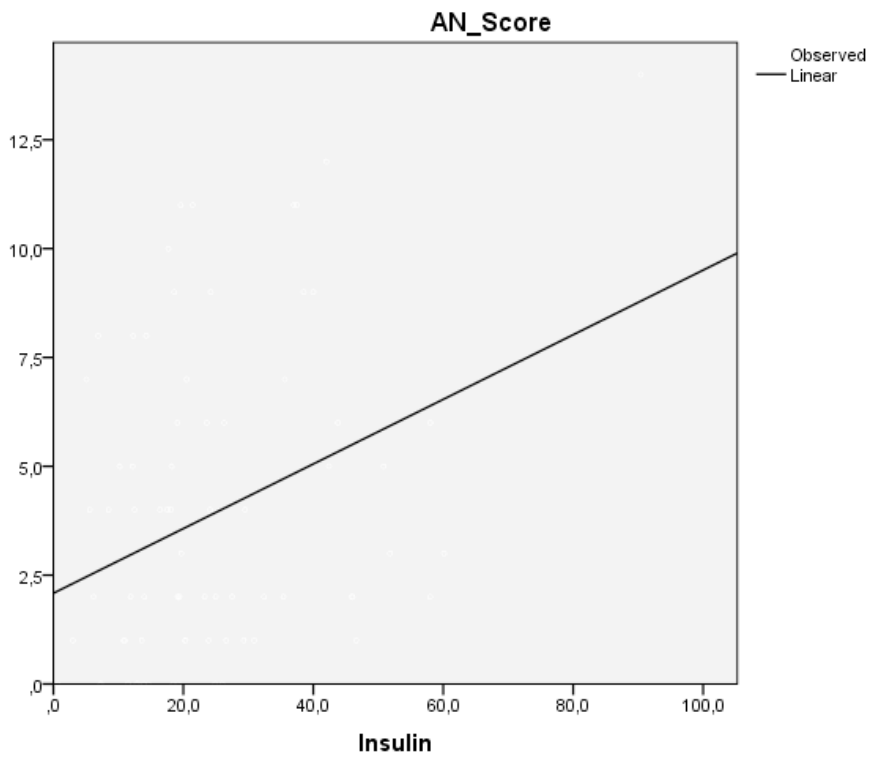
**Figura 1** – Associação entre gravidade de acantose *nigricans* no pescoço e insulinemia



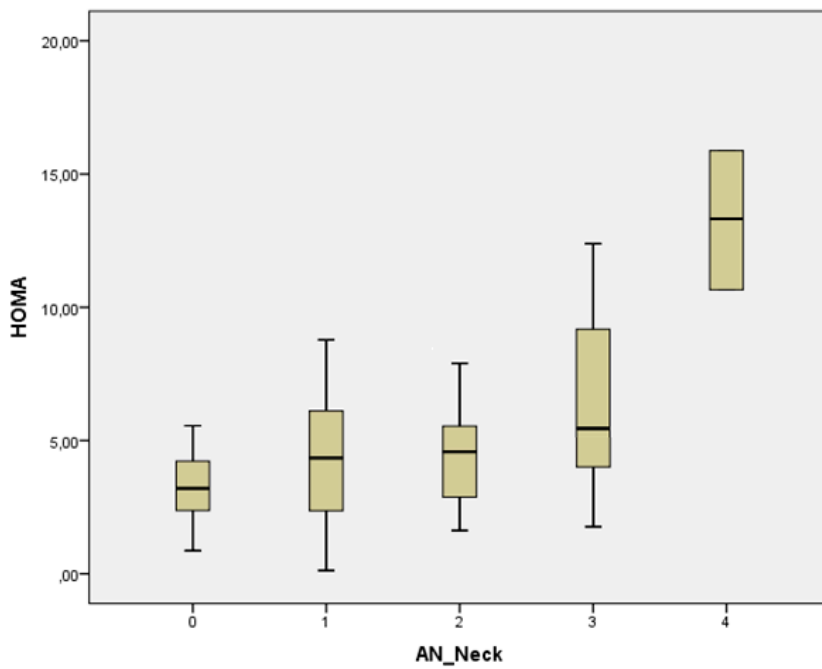
**Figura 2** – Associação entre acantose *nigricans* na axila e insulinemia



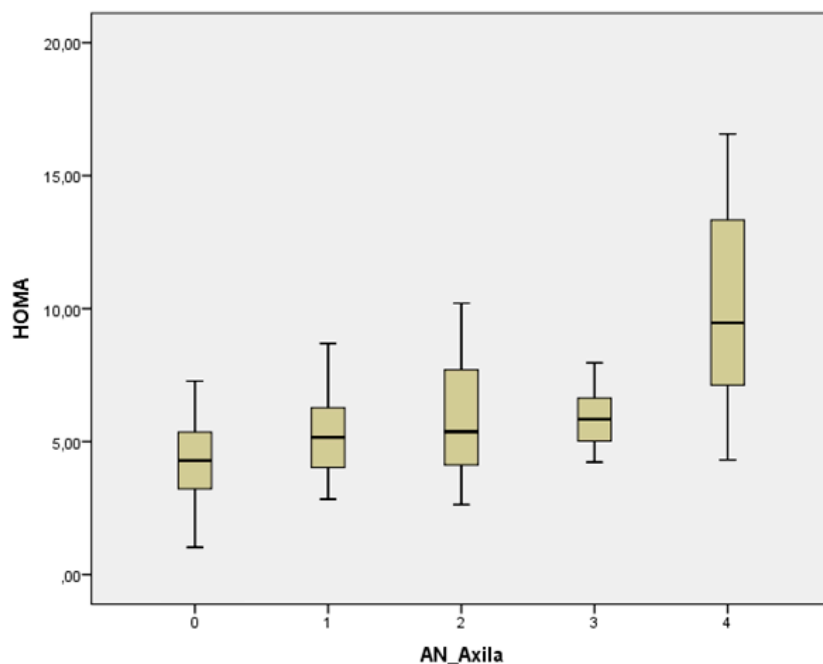
**Figura 3** – Associação entre índice de AN e insulinemia



**Figura 4** – Associação entre gravidade de acantose *nigricans* no pescoço e HOMA-IR



**Figura 5** – Associação entre acantose *nigricans* na axila e HOMA-IR



#### 4.4. Relação entre acantose *nigricans* e síndrome metabólica

Avaliando os diferentes componentes da SM isoladamente e a sua relação com a AN (textura pescoço, gravidade pescoço, axila), não se encontrou relação com significado estatístico entre a AN e o PA, TAD, glicémia (em jejum), colesterol HDL ou triglicerídeos. Apenas se encontrou uma relação entre a gravidade de AN no pescoço e a TAS ( $p = 0,027$ ), sendo que valores mais elevados de TAS estiveram associados a presença e maior gravidade de AN no pescoço (tabela 5). No entanto, ao correlacionar o índice de AN com os vários componentes da SM, encontrou-se uma correlação entre o índice de AN e a TAS ( $p < 0,05$ ) mas também com o PA ( $p < 0,05$ ) (tabela 5), controlando para o sexo, raça e estágio de Tanner.

Não se encontrou, no entanto, uma relação entre AN (presença, textura, localização ou gravidade) e SM (tabela 6).

**Tabela 5** – Associação entre acantose *nigricans* (pescoço, axila e textura) e PA, TAS, TAD, colesterol HDL, triglicerídeos

		PA	$p$	TAS	$p$	TAD	$p$	Colesterol HDL	$p$	Triglicerídeos	$p$
AN	0	96,9	0,315	125	<b>0,027</b>	61	0,907	49,8	0,331	94,4	0,084

<b>gravidade e pescoço</b>	1	102,5	0,115	116	0,141	62	0,383	44,6	0,555	104,0	0,226
	2	100,2		124		63		51,4		60,5	
	3	103,6		129		63		46,7		98,1	
	4	115,0		124		68		43		118,0	
<b>AN axila</b>	0	96,3	0,115	120	0,141	60	0,383	49,1	0,555	77,1	0,226
	1	101,4		121		64		50,1		89,4	
	2	101,1		127		67		45,3		119,9	
	3	107,0		126		62		45,0		97,6	
	4	109,1		136		63		43,5		111,0	
<b>AN textura</b>	0	98,1	0,072	119	0,070	61	0,372	47,4	0,112	86,1	0,306
	1	101,3		126		62		50,2		94,9	
	2	112,3		132		69		38,5		78,7	
	3	118		122		63		43,0		178	

**Tabela 6** – Associação entre acantose *nigricans* (pescoço, axila, textura, índice de AN) e síndrome metabólica

	SM ( $p$ )
AN pescoço	0,67
AN textura	0,50
AN axila	0,12
Índice de AN	0,29

## V - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O objetivo principal deste estudo foi perceber se numa população de adolescentes com excesso de peso e obesidade existe correlação entre a AN, avaliada pela aplicação da escala de Burke *et al.*<sup>75</sup> e a presença de IR e SM.

Nos vários estudos existentes, não é consensual que a AN seja um fator de risco independente para a presença de IR em idade pediátrica, depois de controlado para o IMC, sexo, idade e estadio de Tanner. Para além disso, não foi encontrado nenhum estudo a nível nacional que tenha estudado a associação entre AN e IR e SM numa população de adolescentes.<sup>47,81,82,84</sup>

Neste estudo, encontrou-se uma associação entre o grau de AN na axila ( $p= 0,044$ ) e a textura da AN no pescoço ( $p= 0,034$ ) com o z-score do IMC. Verificou-se também existir uma correlação positiva entre o índice de AN e o z-score de IMC ( $p < 0,05$ ), o que vai de encontro ao encontrado na literatura com evidência para a obesidade constituir a principal causa de AN.<sup>60,67,80-82</sup>

Encontrou-se uma forte associação entre a presença e gravidade de AN no pescoço, bem como a textura nesta localização com o HOMA-IR e insulinemia ( $p < 0,001$ ). A presença e gravidade da AN na axila esteve também associada com a insulinemia ( $p = 0,018$ ). Verificou-se também existir uma forte correlação entre índice de AN e Insulina ( $p < 0,01$ ) e entre índice de AN e HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), controlando para o sexo, raça, estágio de Tanner, z-score de IMC e MME, pelo que a extensão e a gravidade da AN parecem estar associados positivamente com o grau de IR.

Apesar da HOMA-IR ser um melhor marcador de insulinoresistência do que a insulinemia isolada, neste estudo a força da associação entre AN e Insulinemia foi superior à associação entre AN e HOMA-IR (tabela 3). Tal pode justificar-se se alguns adolescentes não tiverem de facto realizado a avaliação analítica com o período de jejum preconizado, sabendo de antemão que os valores de glicemia são fortemente influenciados pela ingestão alimentar.

Todos os doentes com AN na face dorsal das articulações interfalângicas das mãos, nos joelhos e/ou nos cotovelos apresentavam igualmente AN no pescoço e/ou na axila, ao passo que o contrário não se verificou. Assim sendo, a presença de AN no pescoço bem como alteração da textura e a AN na axila parecem dados mais sensíveis e mais preditivos de eventual IR.

Optou-se no entanto por aplicar a escala de Burke completa a todos os adolescentes que compõe a população do estudo, sendo que a presença associada de AN na face dorsal das articulações traduziu-se por um índice de AN mais elevado. De facto, verificou-se uma correlação entre este dado e o HOMA-IR, bem como com a insulinémia.

A insulinémia mostrou ser o melhor fator preditivo da presença e gravidade de AN no pescoço e na axila, bem como do índice de AN, explicando 11%, 11% e 10%, da variância do grau de AN (figura 1, 2 e 3), respetivamente. Assim, percebe-se que a força da associação entre AN gravidade pescoço/axila e insulinémia (11%), é superior à força da associação do índice de AN e insulinémia (10%). Deve manter-se a avaliação da AN também a nível axilar e não apenas no pescoço, porque se, por um lado, é mais fácil avaliar-se a AN no pescoço, por outro lado, a AN axillar poderá ser menos influenciada pela exposição solar e conseqüentemente pela época do ano em que foi efetuada a avaliação de AN. A textura da pele no pescoço, ao contrário da gravidade da AN, parece ser também menos alterada pela exposição solar, sendo facilmente avaliada pela escala, e é inclusivamente considerada por alguns autores como sendo o parâmetro mais sensível na avaliação de IR.<sup>60,96</sup>

Preconizamos assim que a avaliação da AN seja efetuada por rotina no exame objetivo de um adolescente com excesso de peso. No entanto, tal como apontado por alguns autores, parece não se justificar a aplicação da escala de Burke completa a adolescentes obesos, podendo limitar-se à aplicação dos três primeiros itens (gravidade pescoço, axila e textura pescoço).<sup>64,77,88</sup> Trata-se de uma avaliação simples e não invasiva, que permite estimar, com base na presença e gravidade da AN, se estamos na presença de IR, podendo assim fazer-se uma intervenção mais dirigida e ainda poupar recursos, com vantagem para o adolescente, que não necessita de fazer tão frequentemente controlos analíticos. Para além disso, face à aplicação da escala de Burke completa, ao aplicar apenas os três primeiros itens, permite-se uma poupança de tempo. Desta forma, propomos uma escala (ANEXO – Escala de AN adaptada da de Burke *et al*)<sup>75</sup>, adaptada e traduzida da Escala de Burke e colaboradores, que carece logicamente de validação, para utilização posterior na COP.

A obesidade por si só, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de IR. Os adolescentes obesos têm maior risco de vir a desenvolver várias comorbidades, nomeadamente doença metabólica e cardiovascular. O achado clínico adicional de AN, sobretudo quando associada a maior gravidade, em particular na axila e pescoço, colocará estes indivíduos num risco ainda mais elevado.<sup>47,55,63,67,83,86</sup> Por este motivo, parece importante reforçar a prevenção e insistir na mudança de estilo de vida neste subgrupo de adolescentes. Alguns autores consideram mesmo que adolescentes obesos

com AN, devem fazer inclusivamente um rastreio imediato para DM2.<sup>77</sup> Para além disso, segundo alguns autores, a presença de AN num adolescente pode predizer um risco de desenvolvimento de DM2 nos progenitores, tendo assim uma mais-valia acrescida.<sup>85</sup>

Como referido previamente, obesidade, IR e SM parecem estar intimamente relacionados. Mais especificamente, a obesidade e a IR parecem estar na base do surgimento da SM.<sup>45,52,60,63,66</sup> Os resultados deste estudo apontam para uma forte correlação entre AN e IR (avaliada através da insulinemia e HOMA-IR). Seria assim expectável que se encontrasse a mesma relação entre AN e SM. Contudo, isto não se verificou. Tal pode ter acontecido devido à dimensão da amostra e consequentemente ao número reduzido de casos identificados de SM, cuja prevalência se mostrou ligeiramente superior a um estudo previamente efetuado que incidiu sobre uma população semelhante.<sup>50</sup> Para além disso, a SM, enquanto *cluster* de alterações metabólicas, parece ser uma consequência da obesidade e IR ao longo do tempo, tal como referido em grandes estudos como o Bogalusa Heart Study e o Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Por esse motivo, a inexistência de uma associação estatisticamente significativa entre AN e SM, poderá ser explicada pelo facto de a população estudada ser ainda muito jovem. Será expectável que à medida que a idade avance e mantendo-se a presença de fatores de risco para SM, nomeadamente obesidade e IR, se verifique essa associação. Neste sentido, seria interessante realizar um estudo prospetivo nesta coorte, de forma a avaliar a evolução para SM no futuro.

Parece assim importante sistematizar a abordagem e classificação de AN na COP. Para tal, a utilização de instrumentos objetivos que possam ser usados em larga escala devem ser implementados, de forma a permitir a realização de estudos comparativos posteriormente. A Escala de Burke *et al* tem sido a mais utilizada em estudos realizados previamente,<sup>77,83,88</sup> o que esteve na base da sua escolha.

Urge realizar estudos aleatorizados que comprovem uma associação entre AN e IR, e também entre AN e SM, em populações adolescentes, que permitam identificar adolescentes assintomáticos de risco para o desenvolvimento de SM e comorbilidades associadas, nomeadamente cardiovasculares, e assim poder atuar preventivamente com maior precocidade.

Tratando-se de um estudo transversal, não se calculou a potência do estudo e dimensão da amostra. No entanto, considera-se que uma das limitações deste estudo prendeu-se com a dimensão da amostra, composta por apenas 79 adolescentes. Apesar disso, foi encontrado um estudo com uma amostra semelhante.<sup>88</sup> Por outro lado, a população

incluiu apenas adolescentes obesos ou com excesso de peso, sem existência de uma população normoponderal de controlo, refletindo assim um possível viés de seleção.

Apesar de se terem encontrado cinco doentes de raça negra, o fotótipo não foi avaliado de forma sistemática em todos os adolescentes. Isto pode ter influenciado os resultados encontrados, pois nos indivíduos de raça negra e com fotótipos mais elevados, a gravidade da AN pode estar relacionada com o fotótipo e não com IR,<sup>76,83</sup> embora na amostra em questão, o número de doentes de raça negra seja reduzido.

Outra limitação é o facto de se tratar de um estudo transversal, em que foi feita uma única avaliação quer da AN, quer dos restantes dados clínicos e laboratoriais, não se podendo inferir qual a sua evolução prévia e/ou posterior.

Finalmente, a MME foi calculada por impedância bioelétrica, que apesar de não ser o método mais fiável para avaliação de MME ou MGC, é um método rápido e eficaz, não invasivo e pouco distendioso, e como tal, útil na prática clínica.<sup>92</sup>

## VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho visou encontrar uma relação entre a presença e gravidade de AN num grupo de adolescentes obesos e o z-score de IMC, IR e presença de SM. Os estudos prévios efetuados nesta área dizem sobretudo respeito a populações de adultos e os resultados não são consensuais.

Os resultados encontrados mostraram a existência de uma associação entre a presença e gravidade de AN e z-score de IMC, o que está de acordo com os dados da literatura, que referem inclusivamente que a obesidade é a principal causa de AN. Recentemente tem sido mostrado que a AN está também intimamente ligada à presença de IR. Neste sentido, foram criadas várias escalas com o objetivo de classificar a AN, incluindo a escala proposta por Burke e colaboradores, utilizada neste estudo.

Para além de ser de fácil utilização, rápida e não invasiva, revelou-se uma ferramenta útil, na medida em que se verificou uma forte correlação entre o índice de AN e a insulinemia e HOMA-IR. Por outro lado, percebeu-se que a AN no pescoço e axila são mais prevalentes face a outras localizações abordadas na escala proposta por Burke e colaboradores<sup>75</sup> e que quando a AN está ausente nestas localizações, está ausente também na face dorsal das articulações interfalângicas das mãos, joelhos e cotovelos. Também a força da associação da AN gravidade pescoço e axila e IR foi superior à força da associação entre índice de AN e IR. Assim sendo, propõe-se que por rotina, numa consulta a um adolescente obeso, se apliquem apenas os três primeiros itens da escala, podendo a AN gravidade pescoço, textura pescoço e axila serem preditivos de IR.

Finalmente, não se encontrou uma relação entre AN e SM nesta população, ao contrário do que seria expectável, pois a IR parece estar na base no desenvolvimento da SM. O número reduzido da amostra pode ter constituído uma limitação. No entanto, trata-se de uma população jovem e como tal será interessante acompanhar esta coorte e realizar um estudo prospetivo.

A presença e gravidade de AN, sobretudo a nível do pescoço e axilar, permitiram identificar adolescentes com excesso de peso assintomáticos mas com risco de desenvolvimento de DM2 e SM no futuro, permitindo atuar preventivamente neste subgrupo populacional. Assim sendo, a avaliação de AN no pescoço e axila devem ser preconizadas na abordagem de rotina do adolescente obeso, tendo sido elaborada uma escala adaptada e traduzida a partir da escala de AN de Burke *et al.* São necessários mais estudos que venham comprovar estes achados.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006.1(1):11-25.
- 2 - Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA* 2016; 315:2292.
- 3 - Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad Med J* 2006. 82(969):429-37.
- 4 - Report of The Commission on ending childhood obesity; World Health Organization 2016.
- 5 - Garrow JS, Welsterj. (1985). Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *International Journal of Obesity*, 9, 147-153.
- 6 - Freedman DS, Wang J, Thornton JC, Mei Z, Sopher AB, Pierson RN, Jr., et al. Classification of body fatness by body mass index-for-age categories among children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009. 163(9): 805-811.
- 7 - Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass Index as a measure of body fatness: age and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65-105.
- 8 - Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000. 320(7244):1240-3.
- 9 - Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984.39(1):129-35.
- 10 - Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007. 120. Suppl 4: S164-192.
- 11 - Direcção Geral de Saúde. Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil Lisboa: Direcção Geral da Saúde 2013.
- 12 - WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006.450: 76-85.

- 13 - Padez C, Fernandes T, Mourao I, Moreira P, Rosado V. Prevalence of overweight and obesity in 7-9 year old Portuguese Childrens: trends in body mass index from 1970-2002. *Am J Hum Biol* 2004.16(6):670-8.
- 14 - Antunes A, Moreira P. Prevalence of overweight and obesity in Portuguese children and adolescents. *Acta Med Port* 2011.24(2):279-84.
- 15 - Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC Growth charts: United States. *Adv Data* 2000. 314:1-27.
- 16 - Rito A, Wijnoven TM, Rutter H, Carvalho MA, Paixao E, Ramos C, et al. Prevalence of obesity among Portuguese Children (6-8 years old) using three definition criteria: COSI Portugal, 2008. *Pediatr Obes* 2012.7(6):413-22.
- 17 - Rito A, Paixao E, Carvalho MA, Ramos C. European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI Portugal 2008. Portugal: World Health Organization; 2010.
- 18 - Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Starc G, Hassapidou M, Spiroski I, Rutter H, Martos É, Rito AI, Hovengen R, Pérez-Farinós N, Petrauskiene A, Eldin N, Braeckvelt L, Pudule I, Kunešová M, Breda J. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9- year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*. 2014;14:806.
- 19 - Rito AI, Graça P. European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI Portugal 2013. INSA; Agosto 2015.
- 20 - Currie C ZC, Morgan A, Currie D, de Looze m, Roberts C, Samdal O, Smith O, Barkenow V. Social determinants of health and well-being among young people. *Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.
- 21 - Fonseca H. (2008). *Compreender os adolescentes – Um desafio para pais e educadores (6ª edição ed.)*. Lisboa: Editorial Presença.
- 22 - Fonseca H. (2010). Prevenção do risco cardio-metabólico na criança e no adolescente. *Revista Factores de Risco*, pp 58-61.
- 23 - Matos M, Tomé G, Camacho I, Ferreira M, Ramiro L, et al. *A Saúde dos adolescentes portugueses – Relatório do estudo HBSC 2010*. Lisboa/Cruz Quebrada: Centro de Malária e outras doenças tropicais/IHMT/UNL, FMH/Universidade Técnica de Lisboa. 2010.
- 24 - Matos M, Simões C, Camacho I, Reis M, Social, EA. *Health School Behaviour in School-aged children: A saúde dos adolescentes portugueses em tempos de recessão –*

dados nacionais 2014. Lisboa/Cruz Quebrada: Centro de Malária e outras doenças tropicais/IHMT/UNL, FMH/Universidade Técnica de Lisboa. 2015.

25 - Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperurikämie syndrome. Zentralblatt für Innere Medizin 1923.(44).

26 - Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de obésité. Presse Med. 1947.55(30):339.

27 - Reaven GM, Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.). 1997.13(1):65; discussion 4,6.

28 - De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance, A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991. 14(3): 173-94.

29 - Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the Metabolic Syndrome on mortality from coronary Heart Disease, cardiovascular disease and all causes in United States adults. Circulation.2004.110(10):1245-50.Epub 2004 Aug 23.

30 - Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA.2002.288(21):2709-16.

31 - Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management circulation. 2004.109(4):551-6.

32 - Figueroa Sobrero A, Evangelista P, Kovalskys I, Digón P, López S, et al. Cardio-metabolic risk factors in Argentine children. A comparative study. Diabetes Metab Syndr. 2016 Jan-Mar;10(1 Suppl 1):S103-9.

33 - Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2012.59(7):635-43.

34 - Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059.

35 - Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16:442.

36 - Expert Adolescent Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in

Adults. Executive Summary of The Third Adolescent The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Adolesce Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486.

37 - Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocrin Pract. 2003.9(3):237-52.

38 - Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet.2005.365(9468):1415-28.

39 - Cornier MA, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. Current Diabetes Reports 2004; 4:53-62.

40 - Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? J Pediatr. 2008. 152(2):160-4. Epub 2007 Oct 31.

41 - Bokor S, Frelut ML, Vania A, Hadjiathanasiou CG, Anastasakou M, Malecka-Tendera E, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. Int J Pediatr Obes. 2008.3(Suppl 2):3-8.

42 - Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. Metab Syndr Relat Disord 2010 Feb; 8(1):1-14.

43 - Steinberg J, Daniels SR, Eckel RH, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Circulation 2009 Feb 3: 119 (4): 628-647.

44 - Sardinha LB1, Santos R, Vale S, Coelho e Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, Baptista F, Mota J. Waist circumference percentiles for Portuguese children and adolescents aged 10 to 18 years. Eur J Pediatr. 2012 Mar;171(3):499-505.

45 - Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004; 110:2494.

46 - de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004; 110:2494.

47 - Weiss R, Dziura J, Burgert T, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children

and Adolescents. The New England Journal of Medicine 2004; 350:2362-2374.

48 - International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2007.

[http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf) (Accessed on September 30, 2011).

49 - Zimmet P, Alberti G, Kaufamn F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. Diabetes Voice 2007; 52(4): 29-32.

50 - Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three diferente defnitions. Eur J Pediatr 2010 Aug; 169(8): 935-40.

51 - ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome, Endocr Pract. 2003;9(No. 3) 241.

52 - Ceballos LT. Síndrome metabólico en la infância. An Pediatr (Barc) 2007; 66(2): 159-166.

53 - Grupo de Estudo da Insulino-Resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Manual sobre insulino-resistência. 3ª edição. 2009.

54 - Sinacore DR, Gulve EA. The role of skeletal muscle in glucose transport, glucose homeostasis, and insulin resistance: implications for physical therapy. Phys Ther. 1993;73(12):878-891.

55 - Bouzas I, Síndrome metabólica na adolescência, 2011, Adolesc. Saude, 8 (3): 54-62.

56 - Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4874.

57 - Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3025.

58 - Matthews, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, v. 28, p. 412-19, 1985. 58 - Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method of as sessing insulin sensitivity in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab 2000;85:2402-10.

59 - Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. Diabetes Care 2003; 26:3320.

- 60 - Phiske MM, An approach to acanthosis nigricans, Indian Dermatol Online J. 2014 Jul-Sep; 5(3): 239-249.
- 61 - Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(4):245-51.
- 62 - Jinhua Yin, Ming Li, Lu Xu, Ying Wang, Hong Cheng, Xiaoyuan Zhao and Jie Mi. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. Diabetology & Metabolic Syndrome 2013(5):71.
- 63 - Tandon N, Garg MK, Singh Y, Marwaha RK. Prevalence of metabolic syndrome among urban Indian adolescents and its relation with insulin resistance (HOMA-IR). J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(11-12):1123-30.
- 64 – Barja S, Arnaiz P, Dominguez A, *et al.* Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. Rev Med Chile 2011; 139: 1435-1443.
- 65 - Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. Diabetes 1999; 48: 2039-44.
- 66 - Chan CL, Pyle L, Morehead R, Baumgartner A, Cree-Green M, Nadeau KJ. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and 2 diabetes. Pediatr Diabetes, Aug 2016.
- 67 - Cruz ML, Goran MI. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Current Diabetes Reports 2004; 4:53-62.
- 68 - Kluczynik CEN, Mariz LS, Souza LCF, Solano GB, Albuquerque FCL, Medeiros CCM. Acantose nigricans e resistência insulínica em crianças e adolescentes com excesso de peso. An Bras Dermatol. 2012;87(4):531-7
- 69 - Barbato MT, Criado PR, Kris da Silva A, Averbek E, Guerine MB, Bittencourt de Sá N. Associação de acantose nigricante e acrocórdons à resistência insulínica. An Bras Dermatol. 2012;87(1):97-104
- 70 - Ghosh U, Thomas M, Mathai S, Syndrome of Insulin Resistance with Acanthosis Nigricans, Acral Hypertrophy and Muscle Cramps in an Adolescent – A rare diagnosis revisited, 2014, Indian J Pediatr.
- 71 - Dhingra M, Garg G, Gupta M, Khurana U, Thami GP, Exogenous insulin-derived acanthosis nigricans: could it be a cause of increased insulin, Dermatology Online Journal

2013, 19 (1):9.

72 - Rafalson L, Pham TH, Willi SM, Marcus M, Jessup A, Baranowski T, The association between Acanthosis Nigricans and Dysglycemia in an Ethnically Diverse Group of Eight Grade Students, *Obesity* (2013) 21, E328-333.

73 - Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism*. 1986;35(3):197–205.

74 - Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol*. 1992;128(7):941–944.

75 - Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1655–1659.

76 - Lopez-Alvarenga JC, Garcia-Hidalgo L, Landa-Anell MV, Santos- Gomez R, Gonzalez-Barranco J, Comuzzie A. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acanthosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. *Arch Med Res*. 2006;37(6):744–748.

77 - Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GDC, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1412–1416.

78 - Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, et al. Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(6):601–606.

79 - Pattamadilok B, Devpura S, Syed ZU, et al. Quantitative skin color measurements in acanthosis nigricans patients: colorimetry and diffuse reflectance spectroscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(4):213–215.

80 - Kluczynik CEN, Mariz LS, Souza LCF, Solano GB, Albuquerque FCL, Medeiros CCM. Acantose nigricans e resistência insulínica em crianças e adolescentes com excesso de peso. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):531-7

81 - Ice CLI, Murphy E, Minor VE, Neal WA, Metabolic syndrome in fifth grade children with acanthosis nigricans: results from the CARDIAC project, *World J Pediatr* 2009,5(1):23-30.

82 - Ng HY, Young, JHM, Huen KF, Chan LTW. Acanthosis nigricans in obese Chinese children. *Hong Kong Med J* 2014;20:290–6

83 - Hak Yung Ng. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 2017;8 1–10.

- 84 - Tan XR1, Zhang MZ, Li M, Xiao YF. Association between acanthosis nigricans and metabolic syndrome in children with obesity. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015 Jul;17(7):672-6.
- 85 - Urrutia-Rojas X, McConathy W, Willis B, et al. Abnormal glucose metabolism in Hispanic parents of children with acanthosis nigricans. *ISRN Endocrinol*. 2011;2011:481371.
- 86 - Wang C-H, Lin W-D, Bau D-T, Chou I-C, Tsai C-H, Tsai F-J. Appearance of acanthosis nigricans may precede obesity: an involvement of the insulin/IGF receptor signaling pathway. *BioMedicine*. 2013;3(2):82–87.
- 87 - Gomez-Flores M, Gonzalez-Saldivar G, Santos-Santos O, Alvarez- Villalobos N, Rodriguez-Gutiérrez R, Tellez-Hinojosa C, Gonzalez- Gonzalez J. Implications of a clinically ignored site of acanthosis nigricans: the knuckles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(1): 27–33.
- 88 - Koh YK, Hee JL, Kim EY, and Moon KR. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016 December 19(4):251-258.
- 89 - Holzer G, Straßegger B, Volc-Platzer B. Cutaneous manifestations of metabolic syndrome. *Hautarzt*. 2016 Dec;67(12):982-988. Review.
- 90 - Iwani NA, Jalaludin MY, Zin RM, Fuziah MZ, Hong JY, Abqariyah Y, Mokhtar AH, Wan Nazaimoon WM. Triglyceride to HDL-C Ratio is Associated with Insulin Resistance in Overweight and Obese Children. *Sci Rep*. 2017 Jan 6;7:40055.
- 91 - Cole TJ, Faith MS, Pietrobelli A, Heo M. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(3):419-425.
- 92 - Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: presence status and future directions. *Nutr Rev*. 1994;52(4):123-131.
- 93 - 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 (2): 555-576.
- 94 - Lurbe E, Agabiti-Rosei E, J. Kennedy Cruickshankd, Anna Dominiczake, Serap Erdine et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents, 2016.

95 - Tanner, J. M. (1962). Growth at adolescence (2nd ed.). Oxford, U.K.: Blackwell Scientific Publications.

96 - Payne KS, Rader RK, Lastra G, Stoecker WV. Posterolateral neck texture (insulin neck): Early sign of insulin resistance. JAMA Dermatol. 2013;149:875–7.

## VIII - ANEXOS

### 8.1. Tabelas de referência

Tabela de referência: Índice de massa corporal – rapazes, dos 5 aos 19 anos, OMS <sup>11,12</sup>

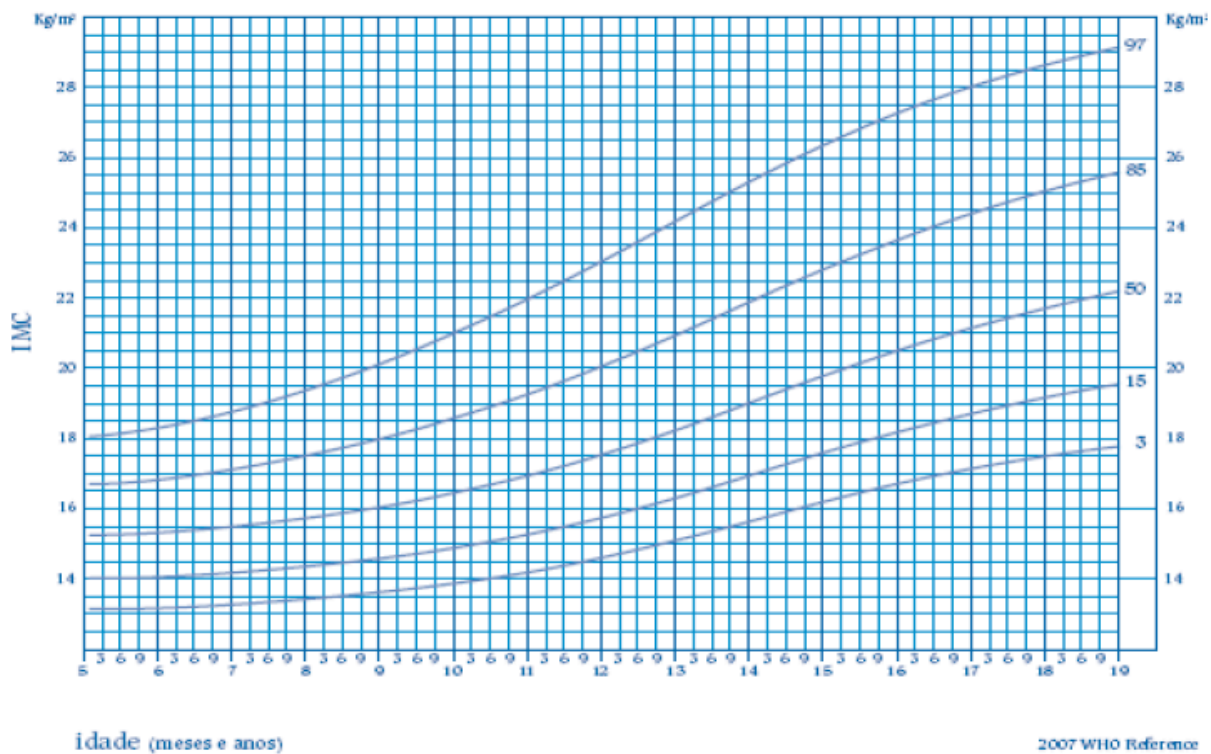


Tabela de referência: Índice de massa corporal – raparigas, dos 5 aos 19 anos, OMS <sup>11,12</sup>

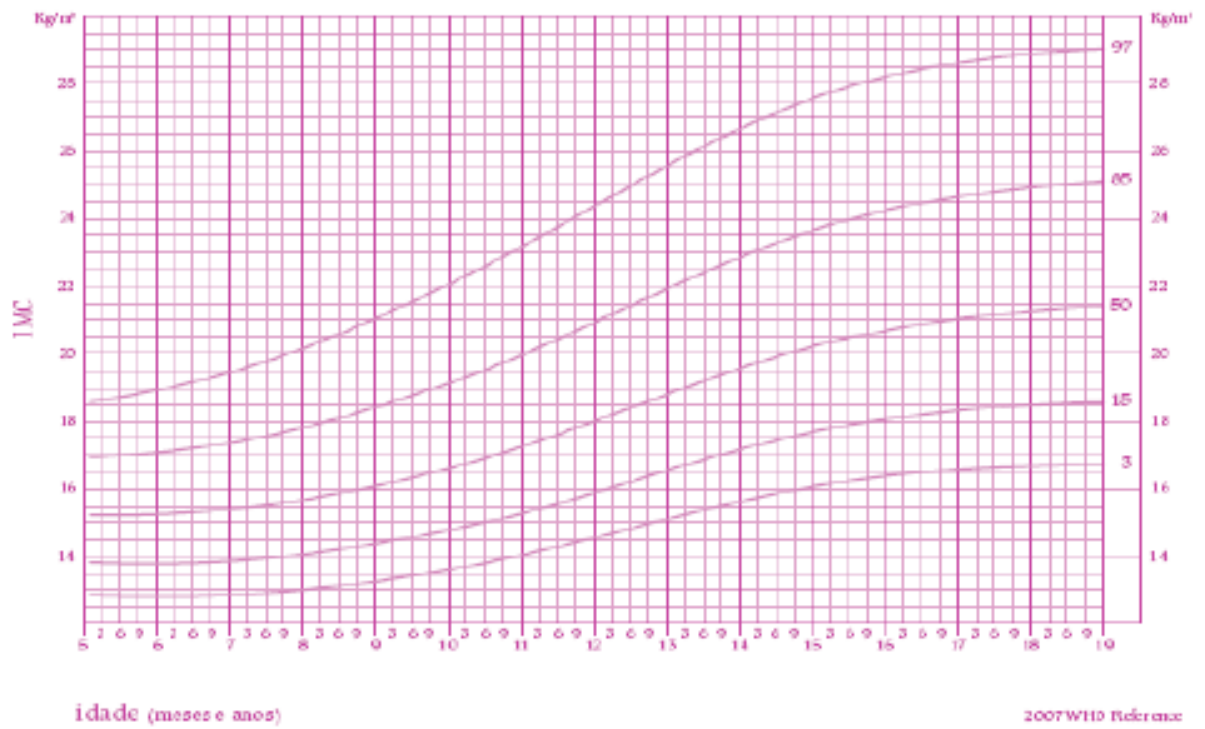







Tabela de referência e classificação em percentis do PA em adolescentes portugueses dos 10 aos 18 anos, segundo Sardinha *et al.* <sup>44</sup>

Age (years)	<i>L</i>	<i>M</i>	<i>S</i>	5th	10th	25th	50th	75th	85th	90th	95th
<b>Girls</b>											
10	-0.77	63.9	0.11	53.9	55.8	59.4	63.9	69.1	72.2	74.4	77.9
11	-1.16	65.5	0.11	55.5	57.4	61.0	65.5	70.8	74.1	76.5	80.3
12	-1.50	67.4	0.12	57.5	59.3	62.8	67.4	72.8	76.3	78.8	83.1
13	-1.68	68.9	0.11	59.1	61.0	64.4	69.0	74.5	78.0	80.6	85.0
14	-1.74	70.2	0.11	60.3	62.2	65.7	70.2	75.7	79.2	81.8	86.2
15	-1.75	71.4	0.10	61.5	63.4	66.8	71.4	76.9	80.3	82.9	87.3
16	-1.70	72.3	0.10	62.4	64.3	67.8	72.3	77.8	81.3	83.9	88.1
17	-1.60	72.9	0.10	62.9	64.8	68.3	72.9	78.4	81.8	84.3	88.5
18	-1.45	73.3	0.11	63.1	65.1	68.7	73.3	78.7	82.1	84.6	88.7
<b>Boys</b>											
10	-1.58	65.5	0.12	55.3	57.2	60.7	65.5	71.3	75.0	77.8	82.6
11	-1.59	66.2	0.11	56.0	57.9	61.5	66.2	72.1	75.8	78.6	83.4
12	-1.65	67.6	0.12	57.3	59.2	62.8	67.6	73.4	77.2	80.0	84.8
13	-1.84	69.3	0.12	59.2	61.0	64.6	69.3	75.2	78.9	81.8	86.7
14	-1.80	71.2	0.10	61.3	63.1	66.6	71.2	76.9	80.7	83.6	88.5
15	-2.00	73.1	0.10	63.5	65.3	68.6	73.1	78.7	82.4	85.2	90.1
16	-1.89	74.8	1.5	65.5	67.2	70.5	74.8	80.2	83.8	86.5	91.3
17	-1.90	75.9	1.9	67.1	68.8	71.8	76.0	81.2	84.6	87.3	92.0
18	-1.99	76.9	1.8	68.5	70.1	73.0	77.0	81.9	85.3	87.8	92.3

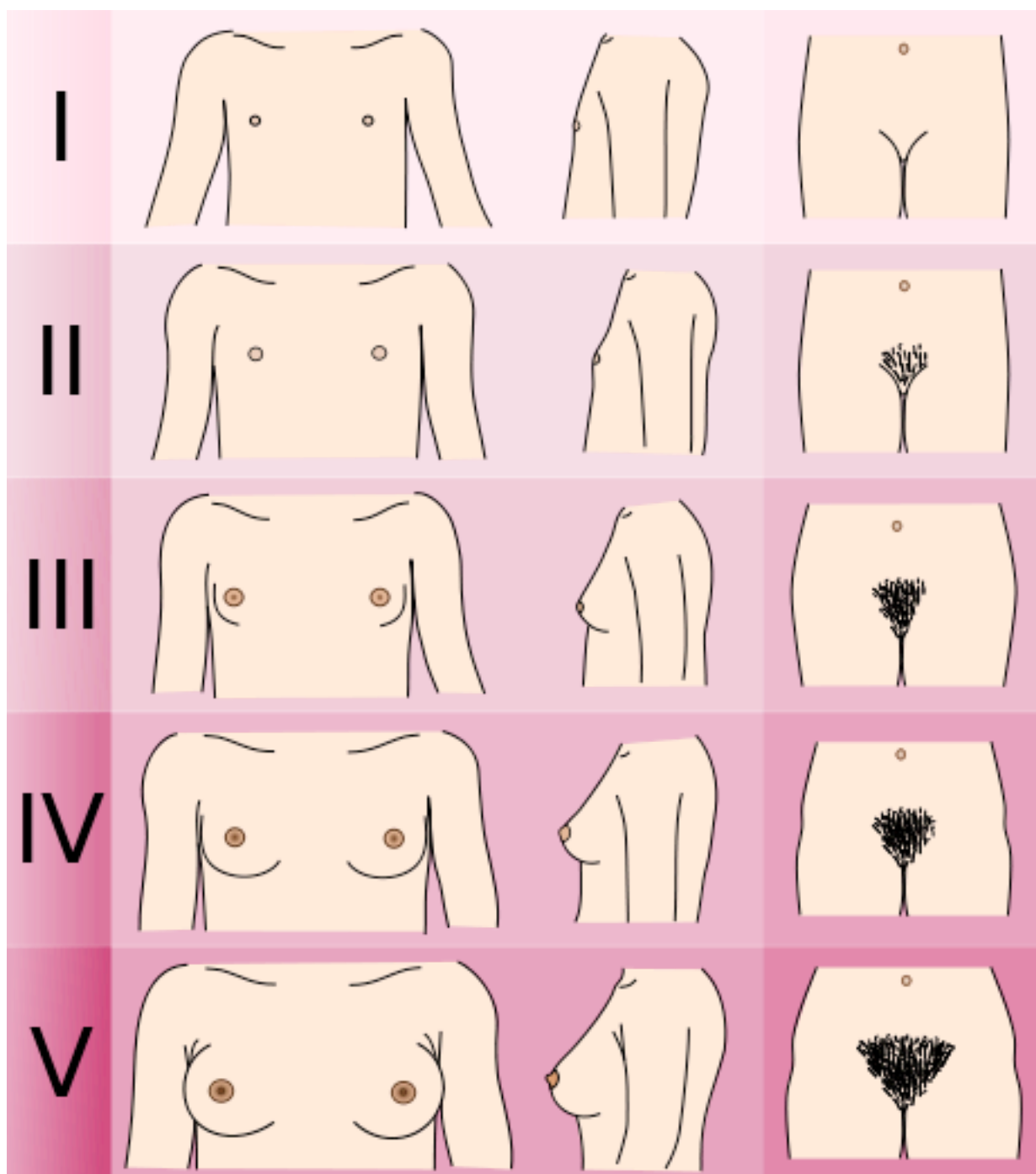
Escala de referência para avaliação de AN, de Burke *et al*<sup>75</sup>

Location and score	Description
<b>Neck severity</b>	
0	Absent: not detectable on close inspection.
1	Present: clearly present on close visual inspection, not visible to the casual observer, extent not measurable.
2	Mild: limited to the base of the skull, does not extend to the lateral margins of the neck (usually <3 inches in breadth).
3	Moderate: extending to the lateral margins of the neck (posterior border of the sternocleidomastoid) (usually 3–6 inches), should not be visible when the participant is viewed from the front.
4	Severe: extending anteriorly (>6 inches), visible when the participant is viewed from the front.
<b>Axilla</b>	
0	Absent: not detectable on close inspection.
1	Present: clearly present on close visual inspection, not visible to the casual observer, extent not measurable.
2	Mild: localized to the central portion of the axilla, may have gone unnoticed by the participant.
3	Moderate: involving entire axillary fossa, but not visible when the arm is against the participant's side.
4	Severe: visible from front or back in the und clothed participant when the arm is against the participant's side.
<b>Neck texture</b>	
0	Smooth to touch: no differentiation from normal skin to palpation.
1	Rough to touch: clearly differentiated from normal skin.
2	Coarseness can be observed visually, portions of the skin clearly raised above other areas.
3	Extremely coarse: "hills and valleys" observable on visual examination.
Knuckles	Present
	Absent
Elbows	Present
	Absent
Knees	Present
	Absent

Escala de referência - estádios pubertários no sexo masculino, adaptado de Tanner *et al*<sup>95</sup>

I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

Escala de referência - estádios pubertários no sexo feminino, adaptado de Tanner *et al* <sup>95</sup>



Escala de AN de Burke *et al*, adaptada e traduzida<sup>75</sup>

Localização e pontuação	Descrição
<b>Gravidade pescoço</b>	
0	Ausente: não detetável à inspeção próxima
1	Presente: claramente presente à inspeção visual próxima, não visível para o observador casual; extensão não mensurável
2	Ligeira: limitada à base do crânio, não extensível às margens laterais do pescoço (< 7,5 cm de largura)
3	Moderada: estende-se para as margens laterais do pescoço (bordo posterior do esternocleidomastoideu) (geralmente 7,5 a 15 cm), não sendo visível quando o participante é visto de frente
4	Grave: estende-se anteriormente (> 15 cm), sendo visível quando o participante é visto de frente
<b>Axila</b>	
0	Ausente: não detetável à inspeção próxima
1	Ligeira: claramente presente à inspeção visual próxima, não visível para o observador casual; extensão não mensurável
2	Ligeira: localizada à porção central da axila, podendo o participante não se aperceber da sua presença
3	Moderada: envolve a fossa axilar inteira mas não visível quando o membro superior do participante está encostado ao tronco
4	Grave: visível de frente ou de trás no participante despido, com o membro superior encostado ao tronco
<b>Textura pescoço</b>	
0	Suave ao toque: sem diferenciação comparativamente à pele normal
1	Áspero ao toque: diferenciação clara da pele normal
2	Rugas podem ser observadas visualmente; porções da pele claramente elevadas sobre outras
3	Extremamente rugosa: “altos e baixos” observados no exame visual

## CONSENTIMENTO INFORMADO

### Correlação entre acantose *nigricans* e insulinoresistência em adolescentes

A acantose *nigricans* é uma alteração cutânea e caracteriza-se pelo aparecimento em determinada região do corpo de pele de coloração mais escura, de toque espessado e distribuição simétrica. Apresenta-se sobretudo na região do pescoço e das axilas, em crianças e adolescentes, podendo surgir noutros locais. Pensa-se que esta entidade é mais frequente na presença de obesidade, resistência à insulina e diabetes.

Esta investigação pretende determinar se há alguma associação entre o grau de acantose *nigricans* e os valores do índice de massa corporal e insulina, e assim perceber se o jovem terá maior risco de apresentar resistência à insulina se tiver acantose.

As informações recolhidas são estritamente confidenciais, os dados serão codificados e utilizados apenas neste estudo.

A sua participação é muito importante e voluntária. Poderá, a qualquer momento, retirar a sua permissão para participar no estudo, sem que haja quaisquer consequências no seguimento clínico da sua doença.

Esta investigação teve o parecer favorável da Comissão de Ética do CAML.

Pela Equipa de Investigação

---

Fui informado dos objectivos do estudo, compreendi o que me foi explicado e aceito participar no estudo e que os meus dados sejam utilizados para esse fim.

\_\_\_\_\_  
Nome do Adolescente/Progenitor/Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Progenitor/Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do menor

\_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Investigador Principal