

Caso Clínico

Insulino-resistencia, acantosis nigricans y obesidad en la adolescencia

S. CUARTAS¹, M.É. PÉREZ TORRE²

¹Médica Pediatra y Lipidóloga Infantil, integrante de la Sociedad Argentina de Lípidos. ²Médica Pediatra e Internista Pediátrica, Subdirectora y docente libre de la Carrera de Médico Especialista en Pediatría de la Universidad Nacional de Bs. As (Sede Centro Gallego de Bs. As)

RESUMEN

Introducción. Se denomina acantosis nigricans a la lesión cutánea en la que se observa hiperpigmentación en zonas de roce (axila, nuca, ingle o región poplíteas). La importancia clínica es la asociación con hiperinsulinismo e insulinoresistencia. Los objetivos fueron analizar los factores que determinan la presencia de resistencia a la insulina en un paciente adolescente con obesidad y el objetivo secundario es revisar la bibliografía que relaciona esta alteración metabólica con la acantosis nigricans, para relacionarlo con futuros riesgos.

Caso clínico. Se presenta un adolescente de 14 años, hijo de padre con diabetes tipo 2, sobrepeso severo, insulinoresistencia y acantosis nigricans. Que presenta aumento del perímetro de cintura e hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL, con glucemia y curva de tolerancia a la glucosa normales. Índice HOMA de 6,89 y ratio TG/HDLc elevado de 4,52. Ecografía abdominal sin esteatosis hepática y tensión arterial normal. En función de la revisión bibliográfica realizada, se describe que el paciente presenta un riesgo elevado de padecer diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en el futuro.

Conclusiones. La presencia de acantosis nigricans en niños y adolescentes puede ayudar a identificar alteraciones clínicas y metabólicas, fundamentalmente si se asocia con obesidad.

Palabras clave: Acantosis nigricans; Hiperinsulinemia; Insulinoresistencia; Obesidad.

ABSTRACT

Introduction. Acanthosis nigricans is a skin lesion in which hyperpigmentation in areas of friction (armpit, neck, groin or popliteal region). The clinical importance is the association with hyperinsulinemia and insulin resistance. The aims of this clinical report were to analyze the factors that determine the insulin resistance in this patient with obesity. And the secondary objective was to review the literature relating this metabolic disorder with acanthosis nigricans, to relate to future risks.

Case report. We analyze the case of a 14 year old boy who has a father with diabetes mellitus type 2, severely overweight, insulin resistance and acanthosis nigricans is presented. He presents increased waist circumference and hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, decreased HDL cholesterol, normal glycemia and without disorder curve glucose tolerance. HOMA: 6.89, TG/HDL high of 4.52. Abdominal ultrasound without hepatic steatosis and normal blood pressure. Based on the literature review disclosed that the patient presents a high risk of diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease in the future.

Conclusions. The presence of acanthosis nigricans in children and adolescents can help identify clinical and metabolic alterations, mainly if associated with obesity.

Key words: Acanthosis nigricans; Hyperinsulinism; Insulin resistance; Obesity.

Correspondencia: Dra. Silvina Cuartas. Grupo Dislipidemias: Consultorio Pediátrico Ambulatorio. Scalabrini Ortíz 2083 Pb B. Capital Federal. (CP: 1425) Buenos Aires. Argentina
Correo electrónico: doctoracuartas@gmail.com

© 2016 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



Figura 1. Acantosis nigricans región cervical.

TABLA I. VALORES SÉRICOS OBTENIDOS EN EL PACIENTE.

Peso: 82,8 kg Talla: 163 cm IMC: 31,24
Perímetro de Cintura: 108 cm

	Valores normales	Datos del paciente
Glucemia	70 a 100	91 mg/dl
Insulina basal	Hasta 10	30,7 UI/dl
Homa IR	Hasta 2,6	6,89
Colesterol total	Hasta 200	146 mg/dl
HDL col	Mayor de 45	36 mg/dl
LDL col	Hasta 110	99 mg/dl
Triglicéridos	Hasta 110	163 mg/dl
Índice de Castelli	Hasta 4,5	4,05
Ratio (TG/HDL)	Hasta 3	4,52
LDL/HDL	Hasta 3	2,75
% de HDL col	Mayor a 27%	24,65

Nota: Se destacan en *negrita* los valores alterados.

INTRODUCCIÓN

La acantosis nigricans (AN) se detecta durante el examen físico, se caracteriza por placas hiperpigmentadas con engrosamiento cutáneo de aspecto aterciopelado, asintomáticas, con distribución simétrica, en pliegues o áreas de roce como axilas, cuello, ingle, fosa poplíteo o surco interglúteo. Histopatológicamente se observa hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis. Pero la característica más importante es que puede aparecer asociada con insulinorresistencia⁽¹⁾.

En el año 2000 la Academia Americana de la Diabetes, estableció a la AN como un marcador de riesgo en niños para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2⁽²⁾ y en el año 2002 la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) la consideró como un marcador de hiperinsulinismo e insulinorresistencia y la incluyó como criterio mayor para el diagnóstico de síndrome metabólico⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Se presenta un adolescente de sexo masculino de 14 años, con IMC > P: 95, hijo de padre con diabetes tipo 2 y consumo de dieta aterogénica, con abundante consumo de frituras, grasas y gaseosas. En el examen físico presentaba peso 82,8 kg, talla 163 cm, IMC de 31,24 (> P: 95 a > 2 DS) y perímetro de cintura de 108 cm, hiperpigmentación en la región del cuello, axilas y pliegue inguinal compatible con acantosis

nigricans, tensión arterial normal. Ecografía abdominal normal, sin esteatosis hepática. En el laboratorio presentó glucemia 92 mg/dl, colesterol total 146 mg/dl, LDL colesterol 99 mg/dl, índice de Castelli 4,05 y pruebas de función hepática normales, hipertrigliceridemia de 163 mg/dl, descenso del HDL colesterol 36 mg/dl (24,65% del colesterol total) hiperinsulinemia de 30,7 UI/dl, índice Homa IR 6,89 y un ratio o relación triglicéridos/HDLc elevada de 4,42 (Tabla I).

Cuatro años antes, el paciente tenía un IMC de 26 (> P 95) el laboratorio estaba dentro de los límites normales y al examen físico no presentaba acantosis nigricans.

DISCUSIÓN

El paciente presenta obesidad central con un IMC de 31,24 (> P 95) y perímetro de cintura > p 95 para la edad. El grado de obesidad en un adolescente determina la prevalencia de complicaciones y la obesidad central constituye un factor de riesgo, que se correlaciona tempranamente con hiperinsulinemia secundaria a resistencia a la insulina.⁽⁴⁾ El perímetro de cintura representa la grasa visceral, que funciona como un órgano dinámico, metabólicamente activo, que a través de distintos mediadores favorecería la resistencia a la insulina⁽⁵⁾.

Desde 1995 la Sociedad Americana de Diabetes, plantea que los niños obesos tendrían un nivel mayor de insulinemia basal que los pacientes con peso normal y que el aumento de la insulina, se correlaciona con un aumento de los tri-

glicéridos y de la presión arterial sistólica⁽⁶⁾ aunque en este paciente no se registró elevación tensional, si se observó hipertrigliceridemia.

La presencia de acantosis nigricans en niños obesos define a un grupo de pacientes con alteraciones metabólicas, asociadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes de tipo 2. Además presentan un índice de resistencia a la insulina más elevado que los niños obesos sin acantosis nigricans, por lo tanto la presencia de este signo clínico cuando, debería motivar la realización de estudios complementarios^(4,7). Es importante determinar tempranamente el nivel de insulina basal en pacientes obesos con acantosis nigricans, evaluar el grado de obesidad, la distribución del tejido adiposo y la tensión arterial⁽⁸⁾. Otras características para tener en cuenta son: la presencia de antecedentes familiares hipertensión arterial o de diabetes tipo 2, pertenecer al sexo femenino y ser mayor de 6 años de edad.

Sin embargo no todas las opiniones son coincidentes, dado que en 2004, Hirschler y cols. concluyen que la acantosis nigricans no es un marcador independiente y confiable de insulinoresistencia, sino un marcador de obesidad. Por lo tanto, el riesgo de presentar diabetes de tipo 2 en cualquier niño obeso es el mismo, con acantosis nigricans o sin ella y ambos deben evaluarse de la misma forma⁽⁹⁾.

La insulinoresistencia (IR) puede definirse como una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores de insulina para estimular el consumo normal de glucosa⁽¹⁰⁾. Esto promueve el desarrollo de aterosclerosis acelerada y su presencia, asociada a otros factores de riesgo, es aceptada universalmente como un predictor de diabetes tipo 2⁽¹¹⁾ y se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, aún en individuos sin diabetes⁽¹⁰⁾.

En un estudio realizado por Bonet Serra y cols. en 2004⁽⁷⁾ observaron que los pacientes obesos con acantosis nigricans presentaron mayores concentraciones de insulina plasmática y de triglicéridos, así como, niveles más bajos de colesterol HDL y vitamina E en plasma, con un índice de resistencia a la insulina más elevado que los niños obesos sin acantosis nigricans⁽¹²⁾. En el paciente que se presenta, se observa la alteración de todos esos valores. Aunque no se analizaron los niveles séricos de vitamina E, debido al tipo de alimentación altamente aterogénica consumida, probablemente le haya generado un déficit de antioxidantes naturales. Además es importante destacar que desde 1993, se ha asociado la disminución de las concentraciones plasmáticas de vitamina E con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares⁽⁷⁾.

En esta presentación la insulinoresistencia se investigó con tres índices: insulinemia basal (en ayunas) Homa-IR e índice Triglicéridos/HDLcolesterol.

La sensibilidad a la insulina disminuye normalmente en la pubertad y la concentración sérica de insulina en ayunas, aumenta dos veces con la velocidad máxima de crecimiento⁽¹²⁾. Esto hace que evaluar la resistencia a la insulina con el índice Homa-IR que utiliza el valor de insulina basal, no sea tan representativo o fidedigno y genera la necesidad de buscar marcadores independientes de la edad, sexo y estadio puberal⁽¹³⁾.

Las concentraciones de triglicéridos plasmáticos (TG) y del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-col) se relacionan con la utilización de glucosa mediada por insulina. El índice Triglicéridos/HDL-col es un método sencillo y económico para evaluar a las personas con riesgo de desarrollar obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y/o síndrome metabólico y podría utilizarse como marcador secundario de insulinoresistencia⁽¹³⁾.

Debido a que las mediciones de colesterol HDL y triglicéridos están estandarizadas y dado que no existe una estandarización universal para la concentración plasmática de insulina, este índice podría ser una estimación indirecta y útil para evaluar insulinoresistencia⁽¹⁴⁾.

Desde 1988, Lauer y cols. refieren que la esteatosis hepática no alcohólica se asocia con más frecuencia en los niños con mayor grado de obesidad e hiperinsulinemia, con una prevalencia de 28,3%⁽¹⁵⁾. En este paciente, a pesar de su elevado IMC y una insulina basal mayor de 30 UI/dl, no se observó movilización de enzimas hepáticas ni patrón ecográfico compatible de hígado graso.

La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia constituyen factores de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en la edad puberal, porque produce un incremento de la síntesis de ácidos grasos, especialmente en el hígado y en el tejido adiposo, lo que genera hipertrigliceridemia y descenso del HDLc⁽¹³⁾. Este patrón lipoproteínico se relaciona varias décadas más tarde, con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁽¹⁶⁾.

El síndrome metabólico no es una enfermedad única, sino una asociación de signos y síntomas que pueden aparecer en forma simultánea o secuencial en un mismo paciente, causado por la combinación de factores genéticos y ambientales, asociados al estilo de vida. Recientemente en 2012, Di Bonito y cols. encontraron que la elevación del índice TG/HDL-col refleja riesgo cardiometabólico en adolescentes, que presentan mayor riesgo de insulinoresistencia, hipertensión y síndrome metabólico⁽¹⁷⁾.

Los adolescentes con síndrome metabólico presentan un ratio o índice TG/HDL-col superior a 4⁽¹⁹⁾ como en el paciente que se presenta, cuyo ratio fue de 4,52. Además un valor superior a 4 se correlaciona significativamente, con la

obesidad abdominal (presente en este caso), el IMC elevado (el encontrado fue de 31,24) y marcadores de riesgo cardiovascular como la elevación de la apoproteína B⁽¹⁸⁾ la cual no fue solicitada en este caso.

Existe una relación positiva y significativa entre el cociente TG/HDL-col, el IMC, el perímetro de la cintura y el Homa-IR, con el síndrome metabólico. Los valores elevados del cociente TG/HDL-col y Homa-IR indican una condición de resistencia a la insulina y se vinculan con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular⁽¹⁹⁾.

Para concluir destacamos la necesidad de realizar determinaciones de insulina en pacientes obesos con acantosis nigricans, para detectar tempranamente pacientes con alteraciones metabólicas y realizar un seguimiento adecuado, por el alto riesgo de desarrollar posteriormente diabetes tipo 2.

CONCLUSIONES

- Es preciso realizar una exploración detallada y jerarquizar la búsqueda intencionada de acantosis nigricans en niños o adolescentes.
- La presencia de acantosis nigricans puede ayudar a identificar alteraciones clínicas y metabólicas, aún en pacientes sin obesidad. Por lo que su hallazgo nos debe alertar sobre la necesidad de iniciar acciones diagnósticas y preventivas.
- La presencia de insulinoresistencia debe constituir un signo de preocupación ya que es un factor de riesgo para patologías crónicas de alta prevalencia en la adultez.
- La obesidad en edad pediátrica puede constituir un riesgo elevado para sufrir complicaciones metabólicas, fundamentalmente si se asocia con acantosis nigricans.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smeeta S, Schwartz R. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 502-8.
2. Eberting Ch, Javor E, Gorden P, Turner M, Cowen E. Insulin resistance, acanthosis nigricans and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 341-4.
3. Rivero González M, Cabrera Panizo R, Luis Álvarez M, Pantoja Pereda O. Alteraciones metabólicas en pacientes obesos y su asociación con la acantosis nigricans. *Rev Cub Pediatr.* 2012; 84: 1-10.
4. Barja Y, Arteaga A, Acosta A, Hodgson M. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Rev Med Chile.* 2003; 131: 259-68.
5. Bonneau G, Pedrozo W. Adiponectina, índice TG/c-HDL y PCRUS: Predictores de insulinoresistencia. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50: 78-83.
6. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 41.
7. Bonet Serra B, Sánchez Vera P, Cocho Gómez A, Quintana Rioja M, Bueno Campaña M, et al. Alteraciones relacionadas con el síndrome X y bajos niveles de vitamina E en niños con obesidad y acantosis nigricans. *An Pediatr.* 2004; 60: 142-7.
8. Licea Puig M, Bustamante Tejido M, Lemane Pérez M. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes: aspectos clínico-epidemiológicos, patogénicos y terapéuticos. *Rev Cub Endocrinol.* 2008 [Internet]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol19_1_08/end07108.htm
9. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, González C, Delfino A, Clemente G, et al. ¿Es la acantosis nigricans un signo de insulinoresistencia en adolescentes obesos? *Arch Argent Pediatr.* 2004; 102: 115-120.
10. Reeds D, Stuart C, Pérez O, Klein S. Adipose tissue, hepatic, and skeletal muscle insulin sensitivity in extremely obese subjects with acanthosis nigricans. *Metabolism.* 2006; 55: 1658-63.
11. Muniyappa R, Montagnani M, Koh K, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007 28: 463-91.
12. Goran M, Gower B. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50: 2444-50.
13. Soutelo J, Graffigna M, Honfi M, Migliano M, Aranguren M, Proietti A, et al. Índice triglicéridos/HDL-colesterol: en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular. *Arch Latinoam Nutr.* 2012; 62: 167-71.
14. Salazar M, Carbajal H, Espeche W, Leiva Sisniegues C, Balbín E, Dulbecco C, et al. Relation among the Plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 1749-53.
15. Lauer R, Lee J, Clarke W. Factors affecting the relations between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 1988; 82: 309-18.
16. Morrison A, Friedman L, Wang P, Glueck C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr.* 2008; 152: 201-6.
17. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardio metabolic risk factor and preclinical signs of organ damage in outpatients children. *Diabetes Care.* 2012; 35: 158-62.
18. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V, et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, Triglyceride HDL cholesterolol ratio and C reactive protein in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12: 229-34.
19. Dobiášová M, Frollich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma. *Clin Biochem.* 2001; 34: 583-8.