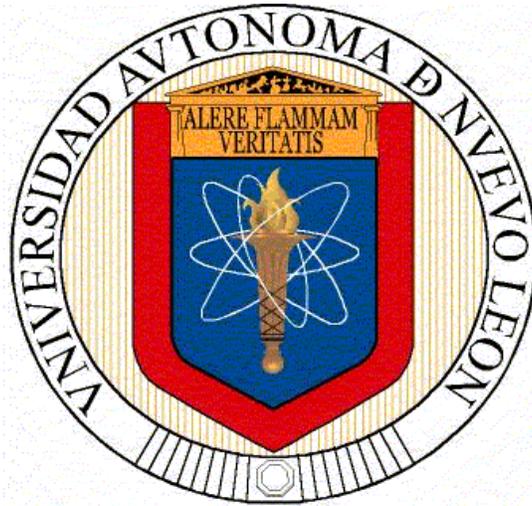


**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS

**“EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ACANTOSIS NIGRICANS EN
UNA POBLACIÓN JOVEN MEXICANA”.**

QUE PRESENTA

DRA. MINERVA GOMEZ FLORES

**PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

MONTERREY NUEVO LEÓN, MÉXICO, SEPTIEMBRE 2014

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ACANTOSIS NIGRICANS EN
UNA POBLACIÓN JOVEN MEXICANA”**

DRA. MINERVA GOMEZ FLORES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

Septiembre, 2014

**“EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ACANTOSIS NIGRICANS
EN UNA POBLACIÓN JOVEN MEXICANA”**

Aprobación de la tesis:

**Dr. med. José Gerardo González González
Director de la Tesis**

**Dr. med. Oliverio Welsh Lozano
Miembro Comisión de Tesis**

**Dra. C. Gloria María González González
Miembro Comisión de Tesis**

**Dr. C. Roberto Montes de Oca Luna
Miembro Comisión de Tesis**

**Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Miembro Comisión de Tesis**

**Dr. med. Gerardo E. Muñoz Maldonado
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo de investigación clínica a mi familia: Jorge mi esposo y compañero de múltiples proyectos a lo largo de nuestro camino juntos; Jorge hijo, dermatólogo joven y entusiasta que me motivó a realizar este Programa y que concluiremos al unísono; Mine, mi fuerte y valiente hija que al lado de Rubén su esposo forman una ejemplar y linda familia y que nos han dado a Diego y Bárbara, ese par de angelitos que a diario nos permiten saber que aún tenemos mucho por amar y entregarnos; y David Eugenio nuestro tercer hijo cuya presencia y fortaleza de espíritu me hace sentir su protección.

Provengo de una familia muy numerosa y a Dios gracias aún con la presencia de mis padres, hermanos y sobrinos. A todos ellos también les agradezco.

A mi facultad de Medicina, a la que llegué en 1970 y permanezco en ella, le debía este esfuerzo en congruencia con su perfil y evolución constante. A sus alumnos y compañeros profesores, muchas gracias.

A mis compañeritos de esta Tesis: Nena, Oscar y Carlos les reconozco su trabajo, alegría, entusiasmo y profesionalismo. Sin ustedes no hubiera sido posible: mi agradecimiento por siempre.

A los miembros de mi Comité Doctoral, amigos y compañeros: Raquel, Gloria María, Roberto Montes de Oca y a mi maestro Dr. Oliverio Welsh: mil gracias.

Finalmente a mi Director de Tesis ese gran médico, investigador y que me distingue con su amistad José Gerardo González González todo el tiempo, asesoría y directriz. Gerardo: recibe mi admiración y respeto a ti y a tu familia conformada de puros ganadores. Deseo profundamente continúes formando y apoyando especialmente a las nuevas generaciones de investigadores y que influyas en ellos no solamente en el ámbito profesional, sino asimismo en el humano.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	5
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	5
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	6
4.1 Objetivo general	6
4.2 Objetivos específicos.....	6
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	7
5.1 Métodos de evaluación.....	8
5.2 Variabilidad interobservador.....	9
5.3 Análisis estadístico.....	10
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	11
6.1 Población de estudio.....	11
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	20
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	23

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	22
9.1 Aprobación Comité de Ética.	23
9.2 Carta de Consentimiento.	24
9.3 Solicitud y aprobación de Enmienda título proyecto.	28
9.4 Historia clínica estandarizada.....	29
9.5 Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men.....	30
9.6 Artículo aceptado para publicación: Implications of a clinically ignored site of Acanthosis Nigricans: The Knuckles.....	36

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	49
----------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	50
--------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AN: Acantosis nigricans

RI: Resistencia a la insulina

IMC: Índice de masa corporal

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

TA: Presión arterial

HTA: Hipertensión Arterial

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Escala de Burke para AN.....	8
2. Fototipos de Fitzpatrick	10
3. Grado de Concordancia.....	11
4. Características Clínicas de AN.....	12
5. Prevalencia de AN	14
6. Prevalencia de AN y localizaciones.....	15

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Iconografía estandarizada.....	7
2. Equipo TANITA.....	8
3. Esfingomanómetro.....	8
4. Cinta Guilik II.....	8
5. Clasificación de AN en nudillos	9
6. Biopsia de Acantosis nigricans.....	17

INDICE DE GRAFICAS

Gráficas	Página
1. Resultados demográficos de la población.....	13
2. Prevalencia de AN e historia familiar de DM2, obesidad y HTA..	16
3. Historia familiar de riesgo cardiovascular.....	17

CAPITULO I

RESUMEN

La epidemiología de la Acantosis Nigricans (AN) no ha sido completamente estudiada. La mayoría de las publicaciones mencionan solamente su prevalencia global tomando en cuenta alguno de los “sitios típicos”. Estos estudios han sido llevados a cabo en poblaciones que difieren en edad, razas, índices antropométricos y fototipos cutáneos, sin analizar el valor clínico comparativo de las diferentes áreas topográficas donde se manifiesta la AN. Además nunca ha sido explorado su potencial como una expresión temprana de resistencia a la insulina (RI) antes que se haga clínicamente manifiesta.

El objetivo es determinar la prevalencia y distribución topográfica de la AN en sitios de fácil acceso al examen físico en una población joven mexicana y sus implicaciones clínicas como un marcador de resistencia a la insulina.

Llevamos a cabo un estudio prospectivo, transversal y observacional en 703 estudiantes seleccionados por aleatorización simple. El promedio de edad de los participantes fue de 19.1 ± 1.68 años. Sobrepeso y obesidad se presentó en el 23.6% y 6.6% respectivamente. Tres observadores ciegos evaluaron la presencia de AN en el cuello, axilas, codos y nudillos.

La AN fue identificada en el 47.8% de los participantes en cualquiera de las cuatro localizaciones topográficas. Su prevalencia se incrementó del 41% al 86% en las categorías antropométricas de normal a obeso. La AN se identificó en 1 a 4 sitios en el 23.1%, 10.8%, 6.9% y 7.1% de los casos, respectivamente. En el grupo total los nudillos fue la topografía con la prevalencia más alta de AN en el grupo total (31.3%), siendo de 24.9% en los participantes de peso normal y de 46.4% en los jóvenes con sobrepeso. Además hubo una prevalencia más alta por arriba de la mediana en la categoría de peso corporal normal. En el grupo obeso, la AN fue levemente más común en el cuello, aunque se presentó en frecuencia similar en todas las localizaciones topográficas estudiadas.

La AN se presenta con una alta prevalencia en jóvenes mexicanos y su topografía es mucho más frecuente en una localización “no clásica” y a la que poca atención se le ha brindado previamente, y que es muy fácil de detectar durante el examen físico: los nudillos. También puede presentarse más tempranamente en este sitio en la evolución a obesidad. La presencia de AN en los nudillos en cualquier paciente, aún con un índice de masa corporal (IMC) normal podría ser un marcador temprano de RI y sus consecuencias metabólicas.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

La globalización de las epidemias de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), son claramente reconocidas como un problema de salud pública con un enorme impacto en la morbilidad, la mortalidad y la economía de los países desarrollados y en desarrollo,^{1,2} lo anterior debido al muy alto riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas a ambos problemas^{1,4}. Por lo tanto, cualquier marcador clínico que fácilmente reconozca estas enfermedades antes de su establecimiento clínico y de sus complicaciones, está absolutamente justificado investigarlo. Una de estas anormalidades iniciales asintomáticas es la RI, característica primaria relacionada en numerosos estudios epidemiológicos a la obesidad, diabetes mellitus tipo, la hipertensión arterial, las dislipidemias, el cáncer y otras enfermedades.⁵⁻⁹

Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia mundial de la obesidad casi se ha duplicado entre 1980 y 2008. Las proyecciones basadas en las tendencias de la obesidad actuales estiman que habrá 65 millones más de adultos obesos en los EUA y 11 millones más de adultos obesos en el Reino Unido en 2030. En América, la prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en los EUA, Belice, Barbados y México, países que tienen una alta prevalencia de obesidad, especialmente la obesidad abdominal, que es uno de los factores de riesgo subyacentes predominantes para el síndrome metabólico y que aumenta el riesgo de desarrollar una variedad de condiciones patológicas, incluyendo RI, DM2, dislipidemia, hipertensión y el hígado graso no alcohólico.¹⁰ En los años 2009-2010 en los EUA más de un tercio de los adultos y casi el 17% de los niños y adolescentes eran obesos.¹¹

La Federación Internacional de Diabetes reportó en el 2013 que la mayoría de los 382 millones de personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años, y el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos, asimismo que el número de personas con diabetes casi se duplicará en el año 2035.

La carga de la diabetes es enorme, provoca 5.1 millones de muertes anualmente y ha representado unos 548.000 millones de dólares en gastos de salud (11% del gasto total en todo el mundo) en 2013.

El panorama es igualmente preocupante en América Central y del Sur, donde se calcula que la población con diabetes aumente en un 60% para el año 2035.¹²

La obesidad y las enfermedades no reportables relacionadas se han convertido rápidamente en un importante problema de salud pública de América Latina, incluso mientras la desnutrición sigue siendo prevalente en algunas zonas. Se estima que entre 1980 y 2008, el índice de masa corporal (IMC) promedio de los

latinoamericanos aumentó 1 kg / m² por década (el doble de rápido que el aumento global promedio). México y Chile se encuentran ahora entre las naciones más obesas del mundo.¹³ La prevalencia de la obesidad infantil y el sobrepeso alcanza el 25% en los niños en América Latina. Además en Centro y Sudamérica se prevé que aumente de 24.1 millones a 38.5 millones, es decir un aumento de 60% (en comparación con un aumento previsto del 37% en América del Norte y el Caribe). La enfermedad cardiovascular es ya la causa más común de muerte en América Latina. Es preocupante que a diferencia de algunas otras regiones, donde la tendencia al aumento de la prevalencia de la obesidad se está estabilizando, en América Latina parece que va a continuar.

Se proyecta que para el 2050 habrá 12 millones de casos de incidencia acumulada de diabetes y 8 millones de casos de incidencia acumulada de la enfermedad cardíaca. Una reducción del 1% en la prevalencia del IMC podría ahorrar en los EUA 43 millones de dólares en costos de atención de salud en el 2030 y 85 millones en 2050.¹⁴

Publicaciones recientes señalan que el síndrome metabólico está estrechamente asociado con el aumento de la incidencia y / o mortalidad de una amplia gama de neoplasias malignas incluyendo el colorrectal, el hepatocarcinoma, el vesical, el de mama, ovario y pulmón y el cáncer de páncreas.

Es de hacer notar que un gran número de ensayos prospectivos observacionales apoyan la relación entre DM2 y el aumento de la incidencia de cáncer. La fuerza de esta asociación fue reconocida formalmente por la Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Americana del Cáncer en un comunicado conjunto en el año 2010.¹⁵

Por otro lado la AN se caracteriza por áreas de piel engrosada, hipercrómica, café negruzcas de superficie aterciopelada y ha sido bien reconocida como una manifestación dermatológica asociada a enfermedades sistémicas.¹⁶ Su primera asociación fue descrita con cáncer gastrointestinal,¹⁷ y en la actualidad existe una fuerte evidencia de su relación con RI.^{16,18,22} Sin embargo, hace menos de 20 años aún se publicaban reportes de caso señalando esta asociación.^{21,22}

La AN afecta típicamente el cuello, axilas, codos e ingles.¹⁹⁻²³ Localizaciones descritas poco usuales incluyen rodillas, nudillos, ombligo, cara interna superior de muslos, párpados, cara y genitales externos.¹⁹

Una clasificación reciente categoriza a la AN en el cuello y axilas de acuerdo al aspecto y textura de la piel, mientras que otros sitios no fueron clasificados en intensidad y solamente se consideraron como presente o ausente.²⁴

La epidemiología clínica de la AN no ha sido completamente estudiada.^{16, 20, 23, 25-28} La mayoría de los estudios mencionan solamente su prevalencia considerando cualquier "topografía típica" como un todo,^{16,20,23,25-31} además nunca

ha sido explorada como una expresión potencialmente temprana de RI antes que esta última se haga clínicamente evidente.

Este estudio prospectivo, transversal y observacional fue diseñado para determinar como objetivo principal, la prevalencia y distribución topográfica corporal de la AN, en sitios de fácil acceso al examen físico en una población mexicana joven de estudiantes de medicina. Objetivos secundarios fueron determinar su asociación a otras variables como índices antropométricos, fototipo cutáneo, presión arterial e historia familiar de alguno de los elementos del síndrome metabólico.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

La epidemiología clínica de la AN en una población mexicana joven tendrá variaciones dependiendo el género, el índice de masa corporal, la relación cintura cadera, los antecedentes familiares de los diferentes componentes del síndrome metabólico. Además y debido al fototipo de piel de los mexicanos y a la elevada prevalencia de obesidad y sobrepeso, tendremos una elevada prevalencia de AN.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la epidemiología clínica de la Acantosis Nigricans en una población mexicana joven.

Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia de la AN en una población mexicana joven
2. Determinar la prevalencia de la AN por género, índice de masa corporal, relación cintura-cadera y antecedentes familiares de los diferentes componentes del síndrome metabólico.
3. Determinar la prevalencia de la AN en sitios de fácil acceso al examen físico.
4. Determinar si la AN en algún sitio de fácil acceso al examen físico, es un marcador clínico temprano de resistencia a la insulina.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio aleatorizado, observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, con establecimiento del valor de concordancia.

De un total de 2,192 estudiantes del primero y segundo año de la licenciatura de Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la UANL, se seleccionaron 768 por aleatorización simple y fueron invitados a participar en este estudio.

El Comité de Ética aprobó el proyecto y el consentimiento informado, quedando registrado con la clave DE12-009 en Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL en octubre 4, 2012, con el título “Topografía de la Acantosis Nigricans en una población adolescente”.^(Anexo 1 y 2) Se envió y se aprobó una enmienda el 3 de Julio de 2014 para cambiar el título a: “Epidemiología clínica de Acantosis Nigricans en una población joven mexicana”.^(Anexo 3) Se obtuvo la firma del consentimiento informado de todos los participantes que fueron hombres o mujeres entre 17 y 24 años de edad. Treinta y cuatro estudiantes declinaron participar y se excluyeron 31 por diabetes, embarazo, uso de fármacos con capacidad de modificar la acción o secreción de la insulina y/o cambio igual o mayor al 10% del peso corporal en el último año. Se incluyeron un total de 703 participantes.

Todos los participantes fueron sometidos a una historia clínica estandarizada con énfasis en la historia familiar de los componentes del síndrome metabólico, uso de medicamentos, antropometría, presión arterial, fototipo cutáneo y evaluación de AN.^(Anexo 4) A todos se les tomó iconografías estandarizadas de acercamiento de cuello, axilas, codos y nudillos.^(Fig 1)



Figura 1. Iconografías estandarizadas

La AN identificada en cuello, axilas, codos y nudillos se clasificó según la escala propuesta por Burke.²⁴

TABLA 1. Escala de Burke para AN

LOCALIZACIÓN Y PUNTAJE	DESCRIPCIÓN
Cuello	
0	Ausente: no detectable a la inspección cercana
1	Presente: solo en la inspección cercana, no visible para observador casual, extensión no medible
2	Leve: limitado a la base del cráneo, no se extiende a márgenes laterales de cuello (<de 7.5 cm de amplitud)
3	Moderado: se extiende a márgenes laterales de cuello (borde posterior de esternocleidomastoideo (de 7.5 a 15 cm) no es visible cuando se observa de frente al sujeto
4	Severo: se extiende anteriormente (>de 15 cm) visible cuando el sujeto se observa de frente
Axila	
0	Ausente: no detectable a la inspección cercana
1	Presente: solo en la inspección cercana, no visible para observador casual, extensión no medible
2	Leve: limitada a la porción central de axila, puede que el paciente no la haya detectado
3	Moderada: involucra todo la fosa axilar, no se observa con brazo en aducción completa
4	Severo: visible desde enfrente o por detrás cuando el brazo en aducción completa
Textura Cuello	
0	Suave al tacto: no hay diferencia vs. piel normal
1	Áspero al tacto: diferencia clara vs. piel normal
2	Macroscópicamente la piel se observa gruesa, la piel se observa elevada en ciertas áreas
3	Piel extremadamente gruesa “montañas y planicies”
Nudillos	
	Presente
	Ausente
Codos	
	Presente
	Ausente
Rodillas	
	Presente
	Ausente

Métodos de evaluación:

Las determinaciones de peso y talla fueron realizadas con un equipo calibrado (TANITA WB-100 A Digital Physician Scale, Illinois, EUA) (Figura 2) Para la determinación de la tensión arterial se utilizó un esfigmomanómetro (TRU, VMS MedTech Devices Inc., Coquitlam, Canada).^(Figura 3) El valor promedio para los valores sistólico y diastólico se calculó de 2 lecturas tomadas del brazo dominante en posición sentada.



Figura 2. Equipo calibrado TANITA



Figura 3. Esfigmomanómetro

Para la medición del diámetro de cintura y cadera se utilizó una cinta Guilik II (Figura 4).



Figura 4. Cinta Guilik II

A la clasificación de la AN, incluimos una adaptación para los nudillos, considerando 3 grados: Grado 0 =ausente: no detectable a la inspección cercana Grado 1=Presente: hiperpigmentación leve a moderada limitada a la región dorsal de las articulaciones interfalángicas proximales y/o distales, sin cambio en la textura de la piel, las articulaciones metacarpofalángicas no están involucradas Grado 2= Presente: hiperpigmentación moderada a intensa limitada a la región dorsal de las articulaciones interfalángicas proximales y/o distales además de una o más de las articulaciones metacarpofalángicas involucradas y con cambios en la textura de la piel. (Figura 5)



Figura 5. Clasificación de AN en los nudillos

Variabilidad interobservador:

Tres observadores independientes y cegados realizaron la evaluación de la AN en todos los participantes en el cuello, axilas, codos y nudillos. Para dar soporte al diagnóstico clínico de AN en los nudillos, a 24 participantes de la población de

estudio con el espectro completo de AN se les practicó una biopsia, lo que permitió establecer la concordancia entre la clasificación clínica de los grados de la AN en esta topografía 0, 1 y 2, con los hallazgos histológicos. El fototipo cutáneo se determinó según la clasificación de Fitzpatrick.^{32 (tabla 2)}

Tabla 2. Fototipos de piel humana y su reacción a la luz solar

Fototipo de piel	Color de piel sin exponerse	Dosis mínima de eritema mJ/cm ²	Sensibilidad a UVR*	Historia de quemaduras y bronceado
I	Blanca	15-30	Muy sensible	Siempre se quema fácilmente; no hay reacción inmediata de oscurecimiento (RIO), nunca se broncea
II	Blanca	25-40	Muy sensible	Siempre se quema fácilmente; rastro de RIO, bronceado mínimo y con dificultad
III	Blanca	30-50	Sensible	Se quema mínimamente, RIO+, bronceado gradual y uniforme (café claro)
IV	Ligeramente oscura	40-60	Moderadamente sensible	Se quema mínimamente, RIO++ siempre se broncea bien (café moderado)
V	Oscura	60-90	Mínimamente sensible	Raramente se quema, RIO+++ bronceado profuso (café oscuro)

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico IBM para Ciencias Sociales (SPSS), versión 20.0 (SPSS, Inc., Armonk, NY). Se condujo un análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y de dispersión como medias \pm desviación estándar. En el caso de las variables cualitativas, se obtuvieron frecuencias y porcentajes. La proporción de la AN entre los grupos de género se comparó mediante la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para tablas de 2x2. En las variables cuantitativas comparativas, se utilizó una muestra de prueba de Kolmogorov Smirnov para comprobar la distribución de los datos y en función de su resultado utilizamos la t de Student para datos independientes o pruebas de Mann Whitney. En el caso de más de dos grupos se analizaron con ANOVA de una vía o prueba de Kruskal -Wallis. La corrección de Bonferroni se empleó como prueba post - hoc. Un resultado con $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Los coeficientes de confiabilidad para la clasificación gradual de la AN por la evaluación clínica y la microscopía de luz se calcularon utilizando el kappa y kappa ponderado. Se empleó regresión logística para el análisis multivariado para determinar los factores que influyen en la AN.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

a) Población de Estudio:

Setecientos tres sujetos fueron incluidos para participar en este estudio. En base a la presencia de AN, hubo 337 casos (48%) y 366 controles (52%). No hubo discordancia con respecto a la asignación de caso o control. Los coeficientes de concordancia para la clasificación de AN en el cuello, axilas, codos y nudillos se muestran en la **tabla 3**. La mejor concordancia ocurrió en los nudillos y la más baja en los codos. Hubo un 100% de concordancia entre el resultado de la biopsia cutánea en los nudillos a la microscopía de luz y la categorización de caso o control.

Tabla 3. Grado de concordancia para la asignación de AN como caso o control

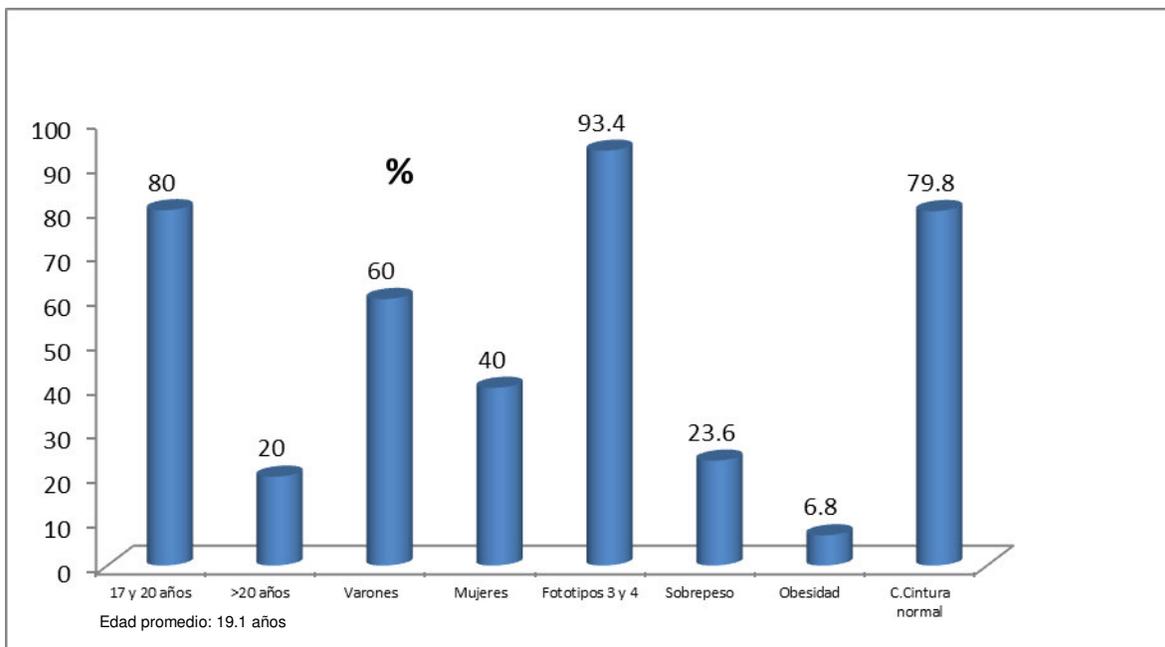
	Observador 1 Vs. 2		Observador 1 Vs. 3		Observador 2 Vs. 3	
	Coincidiendo exactamente 100%	kappa	Coincidiendo exactamente 100%	kappa	Coincidiendo exactamente 100%	kappa
Cuello	77.9	0.553*	77.3	0.556*	82.2	0.540*
Axilas	65.0	0.460*	61.8	0.396*	78.1	0.618*
Codos	72.8	0.329	76.5	0.409	85.8	0.667
Nudillos	86.5	0.749	84.7	0.711	86.5	0.743

* kappa ponderada

Las características de la población total y de acuerdo al género, se muestran en la tabla 4. El promedio de edad de los participantes fue de 19.1 ± 1.68 años. Los varones representaron casi el 60% del total de los participantes. El 81% se encontraron entre los 17 y los 20 años de edad. El 93% de los participantes tuvieron los fototipos 3 y 4 de Fitzpatrick. Se identificó sobrepeso y obesidad en el 23.6% y 6.8% respectivamente.³³ La circunferencia de cintura fue normal en el 79.8% del grupo. ^(Gráfica 1)

Tabla 4. Características clínicas y demográficas de la población global y de acuerdo al género de los participantes del estudio.

Población del estudio, n(%)	Total 703 (100)	Masculino 413 (58.7)	Femenino 290 (41.3)
Edad (años)*	19.09 ± 1.68	19.23 ± 1.58	18.9 ± 1.52
n(%)18-20	467/703 (66.4)	275/413 (66.6)	192/290 (66.2)
n(%)21-24	119/703 (16.9)	78/413 (18.9)	41/290 (14.1)
IMC+*	23.7 ± 4.5	24.3 ± 4.6	22.9 ± 4.4
n(<18.5)	40/703 (5.7)	19/413 (4.6)	21/290 (7.20)
n(%)18.5-24.99	445/703 (63.3)	244/413 (59.0)	201/290 (69.3)
n(%)25-29.99	166/703 (23.6)	113/413 (27.4)	53/290 (18.3)
n(%)30-39.99	48/703 (6.8)	35/413 (8.5)	13/290 (4.5)
n(%) ≥40	4/703 (0.6)	2/413 (0.5)	2/290 (0.7)
Cintura (cm)*	78.6 ± 11.3	82.4 ± 10.8	73.2 ± 10
n(<80)	-	-	233/290 (80.3)
n(%)80 – 89.9	-	-	37/290 (12.8)
n(%)≥90	-	-	20/290 (6.9)
n(>90)	-	328/413 (79.4)	-
n(%)90-101.9	-	60/413 (14.5)	-
n(>102)	-	25/413 (6.21)	-
TA (mmHg)*			
Diastólica	121±14.1 / 72±8.7	126±13/73±9	113±11/72±8
n(%)81-89	99/703 (14.1)	73/413 (17.7)	26/290 (9)
n(%)90-99	18/703 (2.8)	11/413 (2.7)	7/290 (2.4)
n(%)≥100	2/703(0.3)	0/413 (0.0)	2/290 (0.7)
Sistólica			
n(<120)	366/703 (52.1)	148/413 (35.8)	218/290 (75.2)
n(%)121-139	267/703 (38)	200/413 (48.4)	67/290 (23.1)
n(%) >140	70/703 (10)	65/413 (15.7)	5/290 (1.7)
Historia Medica familiar, n(%)			
DM	444/703 (63.2)	255/413 (61.7)	189/290 (65.2)
Hipertensión	384/703 (54.6)	217/413 (52.5)	167/290 (57.6)
Obesidad	429/703 (61)	261/413 (63.3)	168/290 (57.9)
Fototipo, n (%)			
3	361/703 (51.4)	202/413 (48.9)	159/290 (54.8)
4	295/703 (42.0)	180/413 (43.6)	115/290 (39.7)
*promedio ± desviación estándar			



Gráfica 1. Resultados demográficos de la población

En los grupos de sobrepeso y obesidad, el índice cintura/cadera fue ≤ 0.85 en mujeres o ≤ 0.95 en hombres en el 82.4% y 96.7% de las mujeres y hombres respectivamente. Una presión diastólica ≤ 80 mmHg estuvo presente en el 83.1% de los participantes; su IMC promedio fue de 23.2 ± 3.97 kg/m². El 14% del grupo global tuvo una presión diastólica entre 81 y 89 mmHg, siendo su IMC de 25.6 ± 5.45 kg/m². Una presión diastólica ≥ 90 mmHg se detectó en 2.6% del grupo de estudio, y su IMC promedio fue de 28.8 ± 6.21 kg/m². Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el IMC de los grupos ($P < 0.001$). El promedio de IMC del grupo con una presión sistólica ≤ 120 mmHg fue de 22.3 ± 3.54 kg/m². Una presión sistólica entre 121 y 139 mmHg se encontró en el 38% de los participantes, y su IMC fue de 24.3 ± 4.27 kg/m² siendo significativo, con una $P < 0.001$. Una presión sistólica ≥ 140 mmHg se identificó en el 10% del grupo total; su IMC fue de 28.9 ± 5.00 kg/m². Hubo también significancia estadística entre el IMC de los grupos ($P < 0.001$).

La prevalencia de AN en la población y por género se muestra en la **tabla 5** y podemos observar que la prevalencia de la AN en cualquier sitio del grupo total es de 47.8%. Los nudillos fue la localización con la más alta prevalencia (31.5%), seguido por la axila (25.6%). La prevalencia de AN en cualquier localización por género no fue diferente. En hombres, la mayor prevalencia de la AN ocurrió en axilas y nudillos (31.5% y 30.8%) respectivamente. En las mujeres, la mayor prevalencia también fue en los nudillos (32.1%). La comparación de AN en una localización específica por género mostró una mayor prevalencia en el cuello y las axilas en mujeres y hombres respectivamente ($P < 0.001$). La mayor parte de los casos de AN en los nudillos como grupo total y por género, fueron grado 1 (94.5%). En el grupo promedio hubo 23.1%, 10.8%, 6.9% y 7.1% de casos de AN

en 1 a 4 sitios topográficos respectivamente. La asociación más común fueron los nudillos y axilas (4.0%), seguido por codos y axilas (1.8%). En el grupo con IMC normal hubo 25.0%, 7.9%, 4.5% y 1.6% de casos con AN respectivamente. La asociación más común de 2 sitios fue nudillos con axilas. En el grupo con sobrepeso hubo 24.1%, 14.7%, 12.3% y 14.1% de casos con AN en 1 a 4 sitios respectivamente. La asociación de dos sitios más común fue nudillos y axilas. Finalmente en el grupo con obesidad hubo 13.2%, 24.5%, 13.2% y 35.8% de casos con AN en 1 a 4 sitios respectivamente y cuello y axilas fueron la asociación de 2 topografías en ellos.

Tabla 5. Prevalencia de AN en el grupo en general y de acuerdo al género

	Total (n=703)	Masculino (n=413)	Femenino (n=290)	P=
Cualquier sitio, n (%)	336 (47.8)	198 (47.9)	138 (47.6)	0.92
Cuello, n (%)*	115 (16.4)	49 (11.9)	66 (22.8)	0.0002*
Axilas, n (%)*	180 (25.6)	130 (31.5)	52 (17.9)	0.0001*
Codos, n (%)*	136 (19.5)	77 (18.6)	59 (20.3)	0.62
Nudillos, n (%)**	220 (31.3)	127 (30.8)	93 (32.1)	0.74
Grado 1	208/220 (94.5)	119/128 (93.7)	89/93 (95.7)	
Grado 2	12/220 (5.5)	8/128 (6.3)	4/93 (4.3)	

$P \leq 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa

*Participantes tenían AN en una o más localizaciones al comparar por géneros

La topografía de la AN dependiendo del IMC de los participantes en promedio y por género, son mostrados en la tabla 6. La prevalencia de la AN en cualquier sitio en los participantes con peso normal, sobrepeso u obesidad fue de 41.1%, 66.3% y 86.5% respectivamente. Hombres y mujeres con peso normal, tuvieron una prevalencia de AN en cualquier sitio de 40.6% y 41.8% respectivamente. En los participantes con peso normal, la topografía más frecuente fueron los nudillos (24.9%). En varones la prevalencia documentada más alta fue en axilas y nudillos y en las mujeres los nudillos. Por otro lado, dos terceras partes de los participantes con sobrepeso tenían AN en algún sitio (nudillos 46.4% y axilas 41.6%). En los hombres con sobrepeso, la prevalencia más alta se presentó en los nudillos (49.6%), y en las mujeres en el cuello (47.2%). En el grupo de obesos, la prevalencia más alta en cualquier topografía fue la más alta (86.5%) y el sitio más frecuente fueron las axilas. En contraste con las otras categorías, en los participantes con obesidad la prevalencia de AN en los 4 sitios evaluados fue muy similar. En hombres, las axilas fueron el sitio más comúnmente afectado (70.3%) y el cuello en las mujeres (80%).

Tabla 6. Prevalencia y localizaciones de AN dependiendo del IMC

	Normal			Sobrepeso			Obesidad		
	Total (n=445)	Masculino (n=244)	Femenino (n=201)	Total (n=166)	Masculino (n=113)	Femenino (n=53)	Total (n=52)	Masculino (n=37)	Femenino (n=15)
Cualquier sitio	183 (41.4)	99 (40.6)	84 (41.8)	105 (66.3)	67 (61.9)	38 (75.5)	41 (86.5)	29 (86.5)	12 (86.7)
Cuello	41 (9.1)	10 (4.1)	31 (15.4)	44 (28.3)	20 (19.5)	24 (7.2)	30 (61.5)	19 (54.1)	11 (80.0)
Axilas	81 (18.2)	60 (24.6)	21 (10.4)	64 (41.6)	43 (40.7)	21 (43.4)	34 (71.2)	24 (70.3)	10 (73.3)
Codos	63 (14.2)	33 (13.5)	30 (13.5)	47 (30.1)	28 (26.5)	19 (37.7)	25 (51.9)	16 (48.6)	9 (60.9)
Nudillos	111 (24.9)	51 (20.9)	60 (29.9)	75 (46.4)	54 (49.6)	21 (39.6)	27 (57.7)	19 (56.8)	8 (60.0)

Los participantes en la categoría de bajo peso, no fueron incluidos, (n=7)

Dividiendo esta categoría por la mediana en 18.5 a 21.7 kg/m² y 21.7 a 24.9 kg/m², la prevalencia de AN en cualquier sitio, fue de 32.3% y 45.9% respectivamente ($P=<0.001$). Este mismo análisis fue hecho en los participantes con sobrepeso y obesidad y aunque siguieron la misma tendencia, ésta no fue significativa. (Gráfica 2)

Circunferencia de cintura.

Para examinar la prevalencia de AN en cualquier sitio y en localizaciones específicas dependiendo del diámetro de la cintura, los participantes se clasificaron en 3 grupos = Grupo 1: aquellos con una circunferencia anormalmente grande (>90 cms para los hombres y >80 cms para las mujeres); Grupo 2: aquellos con una circunferencia de cintura hasta 10 cms por abajo del rango normal para hombres y mujeres; y Grupo 3: aquellos con más de 10 cms por abajo del rango normal del diámetro de la cintura para hombres y mujeres. La prevalencia de AN en cualquier sitio fue de 76.2% (109 de 143 casos), 48.7% (134 de 275 casos), y 33.0% (94 de 285 casos en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente). El sitio más comúnmente afectado en los grupos 1, 2 y 3 fueron los nudillos (53.8%, 29.5% y 21.8% respectivamente).

Prevalencia y topografía de la AN de acuerdo a la TA

Para analizar la prevalencia de la AN en cualquier sitio y por localización específica en relación con TA, los participantes se clasificaron en dos grupos: Aquellos con una TA normal (diastólica <80 mmHg y sistólica > 120 mm Hg respectivamente, y el segundo grupo incluyó a quienes tenían presiones mayores a 80 mmHg diastólica y de 120 mmHg de sistólica. La prevalencia de AN en cualquier sitio fue de 41.5% y 53.4% respectivamente ($P=<0.015$). Los sitios más

comúnmente afectados en ambos grupos fueron los nudillos, ocurriendo en el 26.5% y 35.4% de los casos respectivamente.^(Gráfica 4)

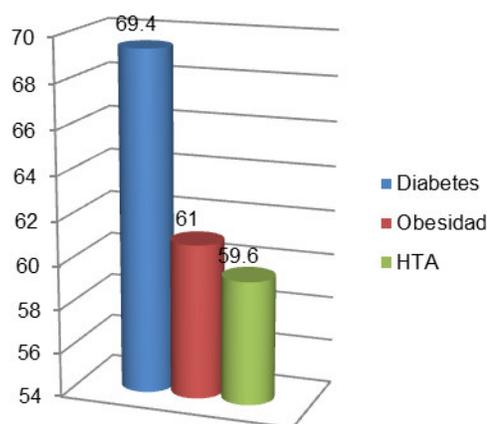
IMC+TA y prevalencia de AN.

Se estudió la prevalencia de AN en la población total clasificada de acuerdo a los valores de IMC y de TA. Cada categoría de IMC incluyó 2 grupos: aquellos con TA diastólica mayor de 80 mmHg y sistólica mayor de 120 mmHg, y aquellos con presiones sistólica y diastólica por abajo de 80 mmHg y 120 mmHg respectivamente.

En los participantes de peso normal hubo 172 de 440 (39.1%) casos de AN; 165 sujetos (96%) tenían unas presiones diastólicas y sistólicas normales. En los sujetos con sobrepeso, hubo 111 de 170 (65.3%) casos con AN; 86 participantes (77.5%) tenían AN y presiones normales diastólicas y sistólicas. En obesos, 46 de 53 sujetos (86.8%) tenían AN y 27 de ellos (58.7%) con ambas presiones normales. Es de hacer notar que la AN en los nudillos tuvo una alta prevalencia con valor estadístico significativo solo en los grupos de peso normal y sobrepeso, cuando se compararon con otra topografía. En el grupo con obesidad, la AN fue altamente prevalente en todos los sitios examinados.

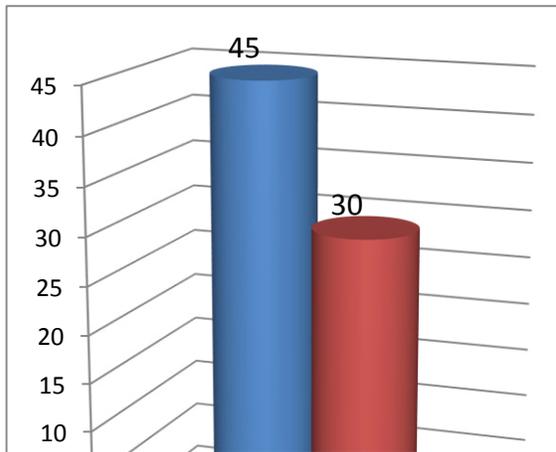
Prevalencia de AN e historia familiar de riesgo cardiovascular.

La historia familiar positiva para DM tipo 2 (abuelos, padres o tíos consanguíneos), fue el hallazgo más común (69.4%), seguida por obesidad (61.0%), e HTA (59.6%).^(Gráfica 5) El 45% de la población tuvo historia familiar de DM2 e HTA, y el 49.7% de este grupo tenía AN en cualquier localización. El conjunto de historia familiar de DM2 y obesidad tuvo una prevalencia de 43.8%; la mitad de este grupo presentó AN en alguno de los sitios examinados (50.4%).



Gráfica 2. Prevalencia de AN e historia familiar de DM2, Obesidad y HTA

Finalmente, el grupo de DM2, HTA y obesidad tuvo una prevalencia de 30.0% de AN.^(Gráfica 6) El 51% de este grupo tuvo AN en alguna de los sitios topográficos. El análisis de proporciones de estos hallazgos por grupos y en casos separados con y sin AN no mostró diferencias significativas. El mismo análisis pero por categorías de IMC con y sin AN e historia familiar de DM2, HTA y obesidad no fue estadísticamente significativo. Se utilizaron modelos de regresión logística en análisis multivariado, pero ningún modelo pudo ser identificado con el fin de determinar la influencia de los factores en la presencia de la AN en alguna localización anatómica.



Gráfica 3. Historia familiar de factores de riesgo cardiovascular

Hallazgos microscópicos de las biopsias AN en nudillos:

Se realizaron 24 biopsias a algunos participantes del estudio con diversos grados de AN en nudillos (0-2), a los que se les practicaron las tinciones de Hematoxilina y Eosina y Fontana Masson, así como mediciones micrométricas de la epidermis. Se realizó una correlación cegada entre dos observadores de los hallazgos histológicos y los clínicos, en la cual no hubo discordancia en la asignación histológica de caso o control. A la microscopía de luz en todos los casos con AN se observó hiperqueratosis ortoqueratósica, asociada a papilomatosis, sin incremento en el pigmento melánico,^(Figura 6)

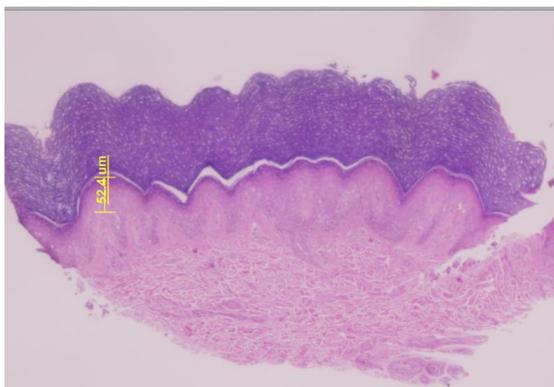


Figura 5. Biopsia de Acanthis nigricans

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Los trastornos clínicos asociados a RI están emergiendo en todo el mundo y el costo económico para muchos países es devastador.^{1,2,34} En consecuencia, se requiere la temprana identificación de la población de alto riesgo. Los síndromes de ovarios poliquísticos y la alopecia androgenética son dos marcadores clínicos tempranos que señalan el riesgo de RI.^{35,36, (Anexos 5 y 6)} Los pacientes con estas condiciones médicas tienen una alta sospecha de tener RI y sus consecuencias a largo plazo. Los latinoamericanos son una población creciente y de alto riesgo para obesidad, diabetes, hipertensión y otros trastornos relacionados a la RI.³⁷ La encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México (ENSANUT) en el año 2012 mostró un aumento en obesidad y trastornos relacionados, particularmente en personas de la tercera década.³⁸ En nuestro estudio, llevado a cabo en una gran población mexicana joven, los resultados de prevalencia de obesidad fueron similares a los reportados por ENSANUT 2012, la AN se identificó en cualquiera de los 4 sitios de fácil acceso en casi la mitad de los participantes; como era de esperarse la prevalencia progresó de 41% a 86% cuando el análisis se llevó a cabo de las categorías normal a obeso. Fue notable que la AN estuvo presente en más del 40% de los casos con IMC normal, en su mayoría cerca del límite superior normal; en efecto, un grupo pequeño de participantes con un IMC bajo, menor de 18.5% kg/m² tuvieron AN en casi el 25%. Por consecuencia, es probable que el límite superior para el IMC normal en la población joven mexicana podría ser mayor, o que la AN es un marcador clínico temprano para RI, algunos años antes que ocurra obesidad.^{32,33} Estos hallazgos podrían ser útiles en el cuidado primario de salud, provocando la sospecha de RI en jóvenes con AN quienes aún tienen un peso normal. En estos casos, algunos datos de la historia clínica y exámenes de laboratorio, pueden convertirse en una sospecha fuerte de resistencia a la insulina y, por consecuencia, iniciar tempranamente intervenciones no farmacológicas. En los casos en la categoría normal o sobrepeso con AN en jóvenes, es más probable que se beneficien de una intervención temprana que les prevenga las complicaciones metabólicas. En AN muchos de los estudios y casos reportados se limitan a poblaciones que son claramente obesos.^{20,26,27,29-31,41} En estos sujetos la AN no añade ningún valor clínico significativo de sospecha para RI. En nuestro estudio, la AN estuvo presente en el 86% de los casos que ya estaban obesos. En estos individuos obesos, la AN deja de ser lo suficientemente ventajosa para desenmascarar la RI.

Los estudios epidemiológicos en AN se han enfocado fundamentalmente en su prevalencia en poblaciones seleccionadas como hispanicos, afroamericanos, nativos americanos, adolescentes, sujetos obesos, personas con diabetes y de acuerdo al fototipo.^{20,23,25-31,41-45} No existen estudios que hayan definido el valor potencial clínico de la AN en sitios clásicos, no clásicos o de fácil acceso al examen físico. Para definir la prevalencia en la mayoría de los estudios se evalúan el cuello y las axilas.^{23,25-30,43-45} De hecho, el concepto frecuentemente

citado de que el cuello es el sitio más frecuentemente afectado y que no hay casos sin AN en el cuello con estas características en otras localizaciones, está basado en un comentario, no en evidencia; este concepto fue mencionado por el autor como una experiencia en más de 50 casos.²³ Pocos estudios reportan la prevalencia de la AN en algunos otros sitios pero sin un análisis de la implicación clínica en una topografía en particular.^{20,24,31,42} De todas las topografías, no hay duda de que los nudillos es el sitio de más fácil localización al examen físico en la práctica clínica diaria. La concordancia para la asignación de casos y controles y para los estadios clínicos en este estudio y en una publicación previa, consistentemente revelan que los nudillos es el sitio con mayor concordancia.²⁴ Además en este estudio, los nudillos fue la distribución topográfica con la más alta prevalencia para AN en el grupo general y en las categorías de IMC normal y sobrepeso. En el grupo obeso la AN fue ligeramente superior en el cuello. Sin embargo en este grupo, todos los sitios anatómicos evaluados tuvieron una prevalencia similar alta. Nuestros hallazgos muestran que cuando la obesidad se encuentra ya presente, la AN existe muy frecuentemente en todos los sitios clásicos. Es posible que estudios en poblaciones de mayor edad, con sobrepeso u obesidad de más larga evolución o con diabetes, se encuentre una menor frecuencia de AN, que la encontrada en nuestro estudio en jóvenes. En las poblaciones señaladas es posible que la pérdida progresiva en la función de las células beta pancreáticas, conduzca a una menor prevalencia de AN. Reportes recientes han demostrado que al mejorar la hiperinsulinemia con metformina o pancreatectomía, se produce una reducción de la AN.^{46,47} En nuestro estudio los casos con IMC normal tenían AN principalmente en un sitio: los nudillos; sin embargo en los casos con sobrepeso la frecuencia aumentó 2 a 4 veces, y en el grupo obeso en casi todos los casos la AN estuvo presente en los 4 sitios examinados. La cuestión importante es que la AN estuvo presente en los nudillos cuando el individuo aún tiene un IMC normal.

La prevalencia de AN como un hallazgo clínico relacionado a RI se ha reportado en un amplio margen que varía del 5 al 74% dependiendo de las características de la población seleccionada.²³ Algunas características tales como grupo étnico, edad, fototipo cutáneo se reconocen que pueden influenciar la frecuencia y expresión clínica dermatológica de RI.^{20,23,25-31,41-45} En nuestro estudio, el 95% de la población correspondió a los fototipos 3 y 4; esta característica aumenta la prevalencia esperada de AN cuando se compara a otros fototipos.^{23,31,42} Por lo tanto es importante enfatizar que nuestros resultados pueden aplicarse a poblaciones con estos fototipos, como son los latinos y otros grupos étnicos. Sin embargo, publicaciones recientes sobre regiones del mundo en los que se espera un alto crecimiento en obesidad y diabetes incluyen muchos países con estos fototipos cutáneos.⁴⁸ En consecuencia, esta información puede ser útil para la sospecha temprana de RI en poblaciones de alto riesgo en estas regiones del planeta. Hay muchas otras cuestiones de la epidemiología de la AN que necesitan ser estudiadas. Valdría la pena estudiar si la AN aparece más temprano en algunos sitios, pero no en otros. En este estudio consistentemente encontramos una predilección de género en dos sitios: en la mujer en el cuello, mientras que en las axilas en los hombres. Es probable que los andrógenos estén

involucrados en la aparición de la AN en algunos sitios.⁴⁹

La HTA ha sido claramente relacionada a la RI.⁵⁰ En nuestra población hubo una correlación significativa positiva entre el IMC y la prevalencia de tensiones diastólica y sistólica anormales. Sin embargo, la prevalencia de una TA anormal no fue diferente en la población total con y sin AN. Este hallazgo puede ser explicado por lo menos por 2 razones. La primera porque muchos casos con AN se presentaron en las categorías normal o de sobrepeso; en estos grupos la prevalencia de TA anormal fue muy baja. Segundo, la HTA usualmente inicia más tarde en la vida, y nuestra población es joven. El mismo aspecto aplica al análisis de historia familiar de factores de riesgo cardiovascular aislados y agrupados. La población de estudio es muy joven para una expresión clínica completa de las influencias genéticas y ambientales para que este desorden ocurra.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que necesitan ser mencionadas: El fototipo cutáneo de los participantes se restringió a la clasificación 3 y 4, lo cual ya se ha discutido; el uso clínico de la AN en nudillos como una herramienta diagnóstica temprana para RI en sujetos con un IMC normal y antes de que la obesidad se presente requiere una confirmación por las apropiadas determinaciones bioquímicas, por lo que ahora nos encontramos trabajando para comprobar como objetivo primario las evaluaciones diagnósticas para RI en la AN en los nudillos, y por último nuestra población se restringe a jóvenes mexicanos.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

La AN ocurre con una alta prevalencia en jóvenes mexicanos y ésta es mucho más alta en sitios “no clásicos” e ignorados accesibles al examen físico: los nudillos. En esta localización puede aparecer más tempranamente en la evolución a la obesidad. La presencia de AN en los nudillos en cualquier paciente, aún con IMC normal podría indicar la posibilidad de ser una manifestación temprana de RI y por ende sus consecuencias clínicas.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.1 Aprobación Comité de Ética

9.2 Consentimiento informado

9.3 Solicitud y aprobación de enmienda cambio de título de tesis

9.3 Historia clínica estandarizada

9.4 Artículo aceptado para publicación

9.5 Androgenetic Alopecia and Insulin Resistance in Young Men

9.6 Implications of a Clinically Ignored Site of Acanthosis Nigricans: The Knuckles

9.1 APROBACION COMITÉ DE ETICA

DRA. MINERVA GOMEZ FLORES

Investigador principal
Servicio de Dermatología
Presente -

Estimado Dr. Gómez:

Se le informa que nuestro Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **revisado y aprobado** el proyecto de investigación titulado **"Topografía de la Acanthosis Nigricans en una población adolescente"**. Participando además el Dr. José Gerardo González González, Dra. Gloria González Saldivar, Est. Oscar Rubén Santos Santos y el Est. Carlos Alberto Tellez Hinojosa como **Co-Investigadores**.

De igual forma el siguiente documento:

- Consentimiento Informado, versión 1.0, Octubre del 2012

Su proyecto quedó registrado en esta Subdirección con la clave **DE12-009**, este número es necesario para la autorización de los servicios de apoyo a la investigación.

Le pedimos mantenemos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey N.L., 04 de Octubre del 2012

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Página 1 de 4

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR.
JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"

Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Topografía de la Acantosis Nigricans en una población adolescente

VERSIÓN DEL PROTOCOLO: 001

REPRESENTANTE DE ESTE ESTUDIO:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Minerva Gómez Flores

NOMBRE DE INSTITUCIÓN: Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

DIRECCIÓN: Dermatología, 3er piso, Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro CP 64460, Mty, NL

TELÉFONO:

Topografía de Acantosis Nigricans en Adolescentes

Forma de Consentimiento de Investigación

Versión 1

iniciales del Participante: _____



TOPOGRAFÍA DE LA ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA POBLACIÓN ADOLESCENTE

Servicio de Dermatología y Endocrinología
Hospital Universitario "Dr. José E. González". Facultad de Medicina, U.A.N.L.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El propósito de este *estudio de investigación* es determinar los sitios en que ocurre la acantosis nigricans en una población de adolescentes. La acantosis nigricans es un signo dermatológico o hallazgo en la piel caracterizado por engrosamiento en superficies de flexión. Esta ha sido asociada en algunos estudios al desarrollo de resistencia a la insulina y al riesgo de padecer diabetes.

Definir el o los sitios en que ocurre la acantosis nigricans con mayor frecuencia en una etapa temprana de la vida, nos permitirá estudiar a estas personas en una edad temprana, lo cual favorecerá el iniciar medidas que conduzcan a prevenir la diabetes y otros padecimientos asociados a esta última enfermedad.

La información hoy disponible no ha considerado el valor que puede llegar a tener el estudiar si este padecimiento ocurre con una frecuencia diferente en sitios de nuestro cuerpo. La gran mayoría de los estudios se han centrado únicamente en asociar este padecimiento a diabetes o a resistencia a la insulina, sin definir si en algún sitio ocurre más frecuentemente o más tempranamente. Además, no hay estudios descriptivos en latinoamericanos, una población con una alta frecuencia de diabetes.

Para este estudio nosotros *investigaremos una población de 800 jóvenes* mexicanos, en quienes estudiaremos los sitios en que ocurre la acantosis nigricans.

1.- Procedimientos del estudio.

Si acepta participar en este estudio, el investigador responsable, la Dra. Minerva Gómez Flores, le pedirá acudir a una cita durante la cual se le explicará en forma detallada todos los objetivos del

Topografía de Acantosis Nigricans en Adolescentes

Forma de Consentimiento de Investigación

Versión 1

Iniciales del Participante: _____



estudio y los procedimientos a realizar. Por favor, siéntase en la libertad de preguntar todo lo que considere necesario. Usted deberá proporcionar su autorización por escrito para participar en esta investigación.

Su participación consistirá exclusivamente en proporcionar alguna información de sus antecedentes médicos familiares y personales, en medir su peso, estatura y la cintura y cadera con una cinta métrica. Todo esto será realizado por un médico que participa en esta investigación (Dra. Gloria González Saldivar). Por último, se revisará la presencia ó ausencia de acantosis nigricans en su cuerpo; esto significa en el cuello, las axilas, los codos, los nudillos, la cara, en abdomen y las rodillas. Se tomarán fotografías de todos estos sitios esté ó no presente la acantosis nigricans. En el caso de la cara, Usted podrá verificar que se tomaron fotos sin revelar su identidad. Desde luego que Usted podrá negarse a este procedimiento en forma total o parcial.

2.- Riesgos asociados al estudio

Ningún riesgo.

3.- Beneficios asociados a su participación en el estudio

Dependiendo de los hallazgos de la encuesta y de los datos encontrados en la examinación, el investigador principal de este estudio podría informarle de algún hallazgo anormal o la presencia de un alto riesgo de desarrollar diabetes.

4.- Confidencialidad y revisión del expediente clínico

Los resultados de este estudio de investigación podrán ser presentados en publicaciones

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y que en ningún momento violará mi privacidad.

Información del contacto: Para cualquier aclaración, puede comunicarse con la Dra. Minerva Gómez Flores al correo minervagomezmx@yahoo.com al teléfono 8183463307.

Criterios de Exclusión: Usted podrá ser eliminado del estudio si consume medicamentos que alteren la sensibilidad a la insulina (Metformina, pioglitazona, esteroides, etc.), si ha tenido cambios en su peso corporal > o < del 10% o si está embarazada.

Su participación en este estudio es voluntaria, y Usted podrá retirarse en cualquier momento del mismo si así lo desea, sin importar la razón.

Nombre del paciente

Fecha y firma del paciente

Nombre de testigo

Fecha y firma de testigo

Nombre de testigo

Fecha y firma de testigo

Topografía de Acantosis Nigricans en Adolescentes

Forma de Consentimiento de Investigación

Versión 1

Iniciales del Participante: _____



9.3 APROBACIÓN DE ENMIENDA CAMBIO DE TÍTULO DE TESIS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. MINERVA GOMEZ FLORES

Investigador principal
Servicio de Dermatología
Presente.-

Estimado Dr. Gómez:

Se le Informa que nuestro Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **revisado y aprobado** la enmienda sometida a este Comité, en el cual incorpora el cambio en el título que a continuación se menciona:

**"Epidemiología clínica de Acantosis Nigricans en una población joven mexicana".
Registrado con la clave DE12-009.**

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flammas Veritatis"
Monterrey N. L., 03 de Julio del 2014

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica

Presidente del Comité de Ética y Comité de Investigación



SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero Pte. sin y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874 Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

9.4 HISTORIA CLÍNICA ESTANDARIZADA

TOPOGRAFÍA DE LA ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA POBLACIÓN ADOLESCENTE
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Endocrinología - Dermatología

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____ Mat: _____ Edad: _____ años

Género: M F

Lugar de nacimiento: NL Tamps. Coah. SLP Otro _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

DM: (PAT) Ab. ____ Pa. ____ TI ____ (MAT) Ab. ____ Ma. ____ TI ____ Her. ____ IAM: ACV:

HTAS: (PAT) Ab. ____ Pa. ____ TI ____ (MAT) Ab. ____ Ma. ____ TI ____ Her. ____ DL: OD:

ANTECEDENTES PERSONALES:

DM: HTA: Dislipidemia: Obesidad: Tiempo evol: _____ SOP: Cx Bariátrica:

Otros: _____

Medicamentos: Esteroides: LT4: Metformina: Med. para peso:

Cambio en peso >10% PC: No: Sí: ↑ ↓ <6m: >6m:

Actividad física: 1/sem: 2/sem: 3/sem: >4/sem: <30min: >30min:

<1 año: >1 año:

Ritmo/Duración: _____ x _____ Regular: Sí: No: Gesta: _____ U/S SOP: _____

EXPLORACIÓN FÍSICA:

TA: _____ mmHg Peso: _____ kg Talla: _____ m IMC: _____ IMC Z score: _____

Percentil: _____ Cintura: _____ cm Cadera: _____ cm W/H: _____

Acantosis Nigricans:

Cuello: Cara: Axilas: Codos:

Nudillos: Ombélgos: Rodillas:

Fototipo de piel: _____

Ic: Sí: No:

9.5 ANDROGENETIC ALOPECIA AND INSULIN RESISTANCE IN YOUNG MEN

Clinical Endocrinology (2009) 71, 494–499

doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03508.x

ORIGINAL ARTICLE

Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men

José Gerardo González-González*, Leonardo G. Mancillas-Adame*, Mercedes Fernández-Reyest, Minerva Gómez-Flores†, Fernando Javier Lavalle-González*, Jorge Ocampo-Candiani† and Jesús Zacarías Villarreal-Pérez*

*Servicio de Endocrinología and †Servicio de Dermatología, 'Dr Jose Eleuterio Gonzalez' University Hospital, Facultad de Medicina, Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Monterrey, Mexico

Summary

Background Epidemiological studies have associated androgenetic alopecia (AGA) with severe young-age coronary artery disease and hypertension, and linked it to insulin resistance. We carried out a case-control study in age- and weight-matched young males to study the link between AGA and insulin resistance using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index or metabolic syndrome clinical manifestations.

Methods Eighty young males, 18–35 years old, with AGA \geq stage III in the Hamilton-Norwood classification, and 80 weight- and age-matched controls were included. Alopecia, glucose, serum insulin, HOMA-IR index, lipid profile and androgen levels, as well as metabolic syndrome criteria, were evaluated.

Results The HOMA-IR index was significantly higher in cases than controls. Nonobese cases had a higher mean diastolic blood pressure and a more frequent family history of AGA than nonobese controls. A borderline difference in the HOMA-IR index was found in obese AGA cases vs. obese controls [$P = 0.055$, 95% confidence interval (CI) 2.36–4.20 vs. 1.75–2.73]. Free testosterone values were significantly higher in controls than cases, regardless of body mass index (BMI). A statistically significant additive effect for obesity plus alopecia was found, with significant trends for insulin, the HOMA-IR index, lipids and free testosterone when BMI and alopecia status were used to classify the participants.

Conclusions Our results support the recommendation for assessing insulin resistance and cardiovascular-related features and disorders in all young males with stage III or higher AGA, according to the Hamilton-Norwood classification.

(Received 21 July 2008; returned for revision 5 August 2008; finally revised 6 December 2008; accepted 8 December 2008)

Correspondence: Dr José Gerardo González-González, Hospital Universitario 'Dr José E. González', Servicio de Endocrinología, Ave. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey NL, México CP 64460. Tel.: +5281 8348 3220; Fax: +5281 8348 3066; E-mail: jgonzalezg@fm.uanl.mx

Introduction

Oestrogens, androgens, growth hormone, prolactin, thyroid hormones, IGF-1 and fibroblast growth factor-7 are modulators of the pilous follicles and hair cycling.^{1–5} Androgenetic alopecia (AGA), the most common type of baldness, is a hereditary thinning of the hair induced by androgens in genetically susceptible men and women that has its onset in late adolescence.^{6–8} It has a polygenic pattern and dihydrotestosterone binding to the androgenic receptor in the pilous follicle of the scalp triggers genes accountable for gradual transformation of the large terminal follicles to miniature ones.^{9,10} Half of the male population show some degree of AGA around 50 years of age.^{6,11} Tobacco use,¹² benign prostatic hyperplasia,¹³ prostate cancer¹⁴ and alcohol abuse¹¹ are associated with AGA.

The observational link between alopecia and ischaemic heart disease is well recognized, but the underlying mechanism of this association has not been elucidated.^{15–17} Epidemiological studies have related AGA to severe young-age coronary artery disease and hypertension.^{15,18} Diabetes and other insulin resistance-linked diseases were identified with a higher prevalence in bald men in a population-based study in Finland.^{19,20} AGA as a marker of hyperandrogenism in women has been associated with lower quality of life and lower insulin sensitivity.²¹ However, there is strong evidence of a relationship between coronary heart disease and hypertension with hyperinsulinaemia due to insulin resistance.^{22–25} Accordingly, it is easy to speculate that hyperinsulinaemia secondary to insulin resistance may be the mechanism that causes AGA, later in life leading to metabolic complications such as type 2 diabetes, hypertension and, eventually, clinically evident atherosclerosis.²⁶ Recent studies have evaluated the association between AGA and insulin resistance in males,^{19,21,27} however, some methodological deficiencies makes the clinical implications of these findings unclear.

To study the link between AGA and insulin resistance we carried out a case-control study in age- and weight-matched young males. The groups consisted of AGA and non-AGA participants; for subgroup analysis they were also classified as obese or nonobese. The aims were: (1) to contrast insulin resistance-related features in young male AGA cases and controls, (2) to compare insulin resistance, using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index, between cases and controls, and (3) to explore whether AGA is a clinical sign of insulin resistance or metabolic syndrome.

Subjects and methods

Subjects

Eighty males, aged 18–35 years, with alopecia \geq stage III in the Hamilton–Norwood classification, participated in this study.²⁸ The cases were recruited by newspaper advertisements that included inclusion and exclusion criteria for the study. Control subjects were invited from relatives of patients attending the outpatient clinic of our University Hospital. Eighty age- and weight-matched control subjects without alopecia were recruited (case–control ratio 1 : 1). We paired stratifying groups according to weight and age in 5-kg/m² (range 15 to 35 kg/m² and over 35 kg/m²) and 5-year (range 18–35 years) intervals. All participants underwent digital photography in three different projections and two separate dermatologists performed a blinded assessment of the severity of alopecia. Acute or subacute concomitant disorders, thyroid, pituitary or adrenal disorders, androgen, anti-androgen, weight-loss or insulin-sensitizing drugs, glucocorticoid medication use during the past 6 months and unsteady weight in the past 3 months were exclusion criteria. We carried out a complete clinical history in all participants with particular emphasis on first-degree relatives and personal cardiovascular risk factors as well as clinical anthropometry [weight, height, body mass index (BMI), waist and hip measurement]. Blood samples for measurement of glucose, insulin, cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol, low density lipoprotein (LDL)-cholesterol, free testosterone and SHBG were carried out after a 12-h overnight fast.

All subjects gave their signed informed consent. The protocol was approved by the Committee of Ethics and Research of the 'Dr José E. González' University Hospital of the Universidad Autónoma de Nuevo Leon.

Methods

For blood pressure measurement a calibrated electronic sphygmomanometer (BpTRU, VSM MedTech Devices Inc., BC, Canada) was used. Blood pressure was determined in a quiet environment after the subject had remained seated for 10 min. The mean value for systolic and diastolic blood pressure was calculated from four readings. Plasma glucose measurement was performed by the glucose oxidase method [Advia 1650 Chemistry System, Bayer, Leverkusen, Germany; intra-assay coefficient of variation (CV) 1.2%]; serum insulin was measured by using an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA; intra-assay CV < 2%). Free and total testosterone were assessed using a radioimmunoassay (RIA; Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA; intra-assay CV 8%); SHBG was assessed by an ECLIA (Roche Diagnostics; intra-assay CV < 2.7%), and lipid profile with the Immulite 2000 analyser (Diagnostic Products Corporation; intra-assay CV < 8% for all values in the lipid profile). Hormone concentrations were assayed in duplicate in patient-specific batches to eliminate the effect of interassay drift. The HOMA-IR index was calculated from the fasting concentrations of insulin and glucose using the following formula: HOMA-IR = fasting serum insulin (μ U/ml) \times fasting plasma glucose (mmol/ml)/22.5.²⁹

A normal HOMA-IR was set at \leq 2.5 because a higher value has been associated with an increase in cardiovascular risk in the Mexican-American population.³⁰ The International Diabetes Federation (IDF) metabolic syndrome definition was used to determine the prevalence of these criteria in cases and controls.³¹

Statistical analysis

All data are given as mean \pm standard deviation unless indicated otherwise. Prevalence is presented as a percentage of the population. Differences of statistical significance were assumed if P was \leq 0.05 using appropriate test methods [the paired sample t -test, the Mann–Whitney U -test, the Wilcoxon signed ranks test, analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post hoc* analysis, ANOVA for trends, and χ^2 or Fisher's exact tests, χ^2 for trends, conditional logistic regression or bivariate multivariate ANOVA (MANOVA)]. SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Statistica version 5.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) were used for the statistical analyses. To analyse the influence of AGA on the clinical and biochemical variables related to insulin resistance across the main clinical factor identified, the BMI, the groups were ranked as nonobese without AGA (group 1), nonobese with AGA (group 2), obese without AGA (group 3), and obese with AGA (group 4).

Results

Case–control allocation analysis

One hundred and sixty subjects participated in the study. Based on alopecia status there were 80 cases and 80 controls. There were no participants discordant with regard to classification as a case or a control. Kappa concordance for the Hamilton–Norwood score between the evaluators was 0.887 ($P < 0.001$). There was also no difference in the alopecia score among obese and nonobese cases ($P = 0.323$ and 0.423 for evaluators 1 and 2, respectively).

Studied population assessment

Demographic findings. Demographic, anthropometric and family medical history data are shown in Table 1. A BMI of < 30 kg/m² (nonobese) classified the participants into 49 cases and 51 controls. A BMI ≥ 30 kg/m² (obese) categorized 31 cases and 29 controls. Nonobese cases (group 2) had a higher mean diastolic blood pressure and a significantly more frequent family history of alopecia than nonobese controls (group 1). Borderline statistical significances were also found for a first-degree family history of obesity and type 2 diabetes. By contrast, the obese population (groups 3 and 4) showed differences only in family history of hypertension (24% vs. 58%, respectively). When testing for trends by ANOVA or χ^2 , as appropriate, across groups 1–4 there were significant tendencies in waist to hip ratio, systolic and diastolic blood pressure, as well as a family history of alopecia, obesity and hypertension.

Laboratory findings. Biochemical measurements of the population categorized by obesity and alopecia are shown in Table 2. The HDL-

Table 1. Demographic and anthropometric values and first-degree family history of the population categorized by obesity and alopecia

	Alopecia (+)	Alopecia (-)	Paired t-test or χ^2	Alopecia (-) BMI < 30 kg/m ² Group 1	Alopecia (+) BMI < 30 kg/m ² Group 2	Alopecia (-) BMI ≥ 30 kg/m ² Group 3	Alopecia (+) BMI ≥ 30 kg/m ² Group 4	ANOVA/ANOVA or χ^2 for trends
N	80	80		51	49	29	31	
Age (years)	25.64 (4.16)	26.49 (3.08)	NS	25.59 (3.05)	26.12 (4.13)	25.69 (3.07)	27.19 (4.23)	NS
BMI (kg/m ²)§	28.7 (5.68)	27.3 (5.22)	NS	24.0 (2.75)	25.1 (2.92)	33.0 (3.24)	34.3 (4.24)	*(< 0.001)/†(< 0.001)
Tobacco use (%)	33	36	NS	33	37	31	35	NS
Waist to hip ratio§	0.87 (0.05)	0.87 (0.05)	NS	0.84 (0.05)	0.85 (0.04)	0.90 (0.04)	0.90 (0.03)	*(< 0.001)/†(< 0.001)
Systolic BP (mmHg)¶	116.91 (11.03)	116.31 (10.57)	NS	112.84 (10.78)	113.12 (10.81)	122.41 (6.89)	122.9 (8.54)	*(< 0.001)/†(< 0.001)
Diastolic BP (mmHg)¶	77.06 (6.94)	74.25 (7.94)	NS	71.86 (7.13)	75.71 (7.84)	78.45 (4.03)	79.19 (7.75)	*(< 0.001)/†(< 0.001)
FH alopecia	51	19	< 0.001	14	55	28	45	*(< 0.001)/†(0.018)
FH obesity	59	50	NS	35	55	76	65	* (0.002)/†(0.001)
FH CHD	11	8	NS	6	14	10	6	NS
FH hypertension	40	21	< 0.001	20	29	24	58	* (0.002)/†(0.001)
FH diabetes mellitus	34	21	< 0.001	16	33	31	35	NS
FH dyslipidaemia	15	18	NS	16	16	21	13	NS

FH, history of a first-degree relative; CHD, coronary heart disease. Values given as mean (SD) or % prevalence.

*Significant at a *P*-level of 0.05, ANOVA or χ^2 , between-group differences.

†Significant at a *P*-level of 0.05, ANOVA or χ^2 for trends as appropriate.

§Groups 1 and 2 were different from groups 3 and 4 by Bonferroni's *post hoc* test.

¶Group 1 was different from groups 2, 3 and 4. Group 2 was different only from group 1 by Bonferroni's *post hoc* test.

Table 2. Glucose, insulin, lipid profile and free testosterone levels

	Alopecia (+)	Alopecia (-)	Paired t-test	Alopecia (-) BMI < 30 kg/m ²	Alopecia (+) BMI < 30 kg/m ²	Alopecia (-) BMI ≥ 30 kg/m ²	Alopecia (+) BMI ≥ 30 kg/m ²	ANOVA/ANOVA for trends
n	80	80		49	51	31	29	
Glucose (mmol/l)	4.16 (0.83)	4.41 (0.83)	NS	4.06 (0.88)	4.31 (0.86)	4.32 (0.72)	4.56 (0.85)	†(0.01)
Insulin (pmol/l)	74.31 (59.03)	60.42 (35.42)	NS	48.13 (23.61)†	53.06 (33.89)†	82.58 (42.23)§	108.48 (74.24)§	*(< 0.001)/†(< 0.001)
HOMA	2.16 (1.93)	1.60 (1.03)	0.04	1.26 (0.71)†	1.46 (0.97)§†	2.24 (1.22)§	3.28 (2.5)‡	*(< 0.001)/†(< 0.001)
Total cholesterol (mmol/l)	4.65 (0.79)	4.56 (0.94)	NS	4.58 (0.80)†	4.33 (0.85)	4.77 (0.78)†	4.92 (0.97)†	*(< 0.013)/†(0.03)
Triglycerides (mmol/l)	128.8 (88.0)	118.9 (65.95)	NS	108.25 (71.43)	117.76 (87.45)	137.59 (50.89)	146.23 (87.48)	†(0.017)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.27 (0.31)	1.31 (0.24)	NS	1.38 (0.28)†	1.26 (0.24)†	1.06 (0.26)‡	1.20 (0.23)‡	*(< 0.001)/†(< 0.001)
LDL-cholesterol (mmol/l) measured	2.75 (0.82)	2.64 (0.95)	NS	2.62 (0.80)†	2.42 (0.72)†	2.97 (0.82)‡	3.09 (0.97)§	*(< 0.002)/†(0.003)
Free testosterone (pmol/l)	24.92 (8.25)	30.16 (13.80)	< 0.001	35.59 (15.08)†	25.34 (8.02)§	25.96 (10.22)§	24.23 (8.73)§	*(< 0.002)/†(0.001)
SHBG (nmol/l)	256.62 (97.19)	245.35 (89.93)	NS	276.83 (84.03)†	264.41 (90.24)§	225.97 (108.99)§	212.81 (80.98)§	*(< 0.015)/†(0.002)

Values given as mean (SD).

*Significant at a P-level of 0.05, ANOVA, between-group differences.

†Significant at a P-level of 0.05, ANOVA, for trends (polynomial).

‡§*The non-share symbols groups were found different by Bonferroni's post hoc tests.

Table 3. Metabolic syndrome expression by cases and controls

	n	Total	%	P-value*
Subjects free of metabolic syndrome features				
Group 1	30	51	58.8	0.43
Group 2	24	49	48.9	
Group 3	0	29	0	
Group 4	0	31	0	
Obese participants with waist criteria only				
Group 3	8	29	27.6	0.87
Group 4	9	31	29.0	
Participants with metabolic syndrome by IDF diagnostic criteria				
Group 1	1	51	2	0.10
Group 2	6	49	12.2	
RR (95% CI) group 2 vs. group 1: 6.24 (0.78–50.0)				
Group 3	10	29	29.0	
Group 4	10	31	32.2	0.92
RR (95% CI) group 4 vs. group 3: 0.93 (0.45–1.91)				

IDF, International Diabetes Federation; RR, relative risk; CI, confidence interval.

*χ² or Fisher's exact test to compare groups 1 and 2, or groups 3 and 4.

†Not carried out because none of them were free of metabolic syndrome features.

cholesterol values were significantly higher in group 1 vs. 2 and in group 4 vs. 3. Free testosterone values were significantly higher in controls than cases regardless of BMI (group 1 vs. 2 and 4). There were no statistical differences in glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol when cases were compared with controls as a whole group or by BMI. A statistically significant inter-relationship between obesity and alopecia was found for insulin, HOMA-IR index, lipids and free testosterone by ANOVA for trends, across groups 1–4. The severity of alopecia was not related to the HOMA-IR index (logistic regression, taking 2.5 as the cutoff value, P = 0.26), and the HOMA-IR index for alopecia groups III + IV vs. V–VII also did not reveal statistical significance (Mann-Whitney U-test, P = 0.139).

Insulin resistance. The odds ratio (OR), using a HOMA-IR index ≥ 2.5, contrasting group 2 vs. group 1, was 1.81 (95% CI 0.41–8.05); for group 3 vs. 1 the OR was 7.2 (95% CI 1.76–29.4), and for group 4 vs. 1 the OR was 15.02 (95% CI 3.83–58.59). The attributable risk (AR) for group 4 was 45.16% (95% CI 26.09–64.23) in contrast to group 3 which was 26.72% (95% CI 8.14–45.3); the AR for group 2 was 3.58% (95% CI –6.96 to 14.13). Metabolic syndrome definition components were not expressed in a different way in cases vs. controls. As all participants from groups 3 and 4 had at least waist criteria for metabolic syndrome, none of them were free of metabolic syndrome components (see Table 3). There was a significant association linking the BMI as a continuous variable and alopecia status with the HOMA-IR; Wilks' lambda P-value was < 0.001 (F = 1.71 hypothesis df = 7) in the bivariate MANOVA.

Discussion

The relationship between AGA and hyperinsulinaemia and cardiovascular-related disorders was first suggested by Matilainen's group²⁷ in their case-control study. Hyperinsulinaemia, defined as an insulin level > 10.0 µU/l, was identified in 45% vs. 30% of cases and controls, respectively. A cluster of insulin resistance-related risk factors was also documented more frequently in the cases (13% vs. 3%). Unfortunately, some methodological issues made their conclusions uncertain; the major difficulty being that the cases group was statistically more obese than the controls. A BMI > 27 kg/m² was found in 95 out of 154 cases, in contrast to 44 out of 151 control subjects. Weight, indeed, was not a variable for group assignment. This isolated issue, which is clearly recognized in connection with insulin resistance and therefore compensatory hyperinsulinaemia, confuses any evidence-based suggestion of a link between hyperinsulinaemia and AGA.

To determine whether AGA could be associated with insulin resistance, as defined by HOMA-IR, or to disorders related to insulin resistance before cardiovascular or metabolic complications emerge, we studied young male subjects. Our population was well selected; case-control assignment showed a high degree of concordance and as it was also well paired, no differences in BMI or age, the two major independent determinants for insulin resistance, were found. Possible selection bias of the population recruited by advertisement was minimized in our study because the study design included an AGA stage III or higher. A population-based approach to the relationship between insulin resistance and AGA assessing elderly subjects was reported by Hirsoo *et al.*¹⁹ They demonstrated a significant association between AGA and diabetes and hypertension, but not with insulin resistance. However, survival bias in this 63-year-old male cohort was not explored. The population with higher insulin resistance could die before age 63 years and therefore be weakly represented. In our study, the nonobese cases showed a higher mean blood pressure than weight-matched controls, a finding that was not found in the obese cases, perhaps due to the greater effect of obesity on blood pressure. We found borderline significance for a higher HOMA-IR value in obese cases vs. controls. Again, it is likely that the effect of AGA, as a marker of insulin resistance, is not strong enough to identify patients in daily clinical practice, but it could be relevant in epidemiological research. Obesity could be powerful enough to lead insulin resistance to reducing the independent value of AGA. The tendency revealed in HOMA-IR and insulin resistance-related features across groups 1-4 provides support for AGA as an additional feature to obesity on the occurrence of insulin resistance. The AR of alopecia for insulin resistance, as shown for groups 2-4, confirms the trend shown by individual risk factor analysis. This is reinforced by the inverse trend found in free testosterone and SHBG values across the groups. This relationship has been documented recently in subjects with diabetes³² and metabolic syndrome,^{33,34} well-recognized conditions linked to insulin resistance.

As premature baldness has been found in first-degree male relatives of polycystic ovary syndrome patients, a disorder clearly associated with insulin resistance and long-term metabolic complications, some authors have suggested the likelihood that at least some of them are a male equivalent of this syndrome.^{26,35,36}

Longitudinal long-term follow-up cohort studies, however, are needed for further clarification.

Identification of AGA in young men should also lead to awareness of an increased risk of insulin resistance and its consequences later in life for diseases such as hypertension, diabetes and dyslipidaemia.

In conclusion, our study provides support for recommending the assessment of insulin resistance- and cardiovascular-related features and disorders in all young patients with stage III or higher AGA, according to the Hamilton-Norwood classification.

References

- 1 Paus, R. & Cotsarelis, G. (1999) The biology of hair follicles. *New England Journal of Medicine*, **341**, 491-497.
- 2 Zouboulis, C.C., Chen, W.C., Thornton, M.J. *et al.* (2007) Sexual hormones in human skin. *Hormone and Metabolic Research*, **39**, 85-95.
- 3 Ohnemus, U., Uenalan, M., Inzunza, J. *et al.* (2006) The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocrine Reviews*, **27**, 677-706.
- 4 Ohnemus, U., Uenalan, M., Conrad, F. *et al.* (2005) Hair cycle control by estrogens: catagen induction via estrogen receptor (ER)-alpha is checked by ER beta signaling. *Endocrinology*, **146**, 1214-1225.
- 5 Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C. *et al.* (2000) Intracrinology and the skin. *Hormone Research*, **54**, 218-229.
- 6 Otberg, N., Finner, A.M. & Shapiro, J. (2007) Androgenetic alopecia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **36**, 379-398.
- 7 Chumlea, W.C., Rhodes, T., Girman, C.J. *et al.* (2004) Family history and risk of hair loss. *Dermatology*, **209**, 33-39.
- 8 Hoffmann, R. & Happle, R. (2000) Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: Etiopathogenesis. *European Journal of Dermatology*, **10**, 319-327.
- 9 Tosti, A., Piraccini, B.M., Iorizzo, M. *et al.* (2005) The natural history of androgenetic alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **4**, 41-43.
- 10 Rebora, A. (2004) Pathogenesis of androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **50**, 777-779.
- 11 Severi, G., Sinclair, R., Hopper, J.L. *et al.* (2003) Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *British Journal of Dermatology*, **149**, 1207-1213.
- 12 Su, L.H. & Chen, T.H. (2007) Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: a community-based survey. *Archives of Dermatology*, **143**, 1401-1406.
- 13 Chen, W., Yang, C.C., Chen, G.Y. *et al.* (2004) Patients with a large prostate show a higher prevalence of androgenetic alopecia. *Archives of Dermatological Research*, **296**, 245-249.
- 14 Giles, G.G., Severi, G., Sinclair, R. *et al.* (2002) Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, **11**, 549-553.
- 15 Matilainen, V.A., Makinen, P.K. & Keinonen-Kiukaanniemi, S.M. (2001) Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *Journal of Cardiovascular Risk*, **8**, 147-151.
- 16 Sasmaz, S., Senol, M., Ozcan, A. *et al.* (1999) The risk of coronary heart disease in men with androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **12**, 123-125.
- 17 Rebora, A. (2001) Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. *Archives of Dermatology*, **137**, 943-947.

- 18 Ahouansou, S., Le Toumelin, P., Crickx, B. *et al.* (2007) Association of androgenetic alopecia and hypertension. *European Journal of Dermatology*, **17**, 220–222.
- 19 Hirso, P., Laakso, M., Matilainen, V. *et al.* (2006) Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Central European Journal of Public Health*, **14**, 78–81.
- 20 Hirso, P., Rajala, U., Hiltunen, L. *et al.* (2007) Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology*, **214**, 125–129.
- 21 Hirso, P., Rajala, U., Laakso, M. *et al.* (2005) Health-related quality of life and physical well-being among a 63-year-old cohort of women with androgenetic alopecia; a Finnish population-based study. *Health and Quality of Life Outcomes*, **3**, 49.
- 22 Kashyap, S.R. & DeFronzo, R.A. (2007) The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **4**, 13–19.
- 23 Nishimura, M., Tokoro, T., Nishida, M. *et al.* (2008) Association of insulin resistance with de novo coronary stenosis after percutaneous coronary artery intervention in hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, **109**, c9–c17.
- 24 Lutt, W.W. (2007) Postprandial insulin resistance as an early predictor of cardiovascular risk. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **3**, 761–770.
- 25 Sourij, H., Schmoelzer, I., Dittrich, P. *et al.* (2008) Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis: a comparison of the Homeostasis Model Assessment and the short insulin tolerance test. *Stroke*, **39**, 1349–1351.
- 26 Kurzrock, R. & Cohen, P.R. (2007) Polycystic ovary syndrome in men: Stein–Leventhal syndrome revisited. *Medical Hypotheses*, **68**, 480–483.
- 27 Matilainen, V., Koskela, P. & Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2000) Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*, **356**, 1165–1166.
- 28 Norwood, O.T. (1975) Male pattern baldness: classification and incidence. *Southern Medical Journal*, **68**, 1359–1365.
- 29 Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S. *et al.* (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **28**, 412–419.
- 30 Hanley, A.J., Williams, K., Stern, M.P. *et al.* (2002) Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, **25**, 1177–1184.
- 31 Alberti, K.G., Zimmet, P. & Shaw, J. (2006) Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, **23**, 469–480.
- 32 Grossmann, M., Thomas, M.C., Panagiotopoulos, S. *et al.* (2008) Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93**, 1834–1840.
- 33 Kupelian, V., Page, S.T., Araujo, A.B. *et al.* (2006) Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **91**, 843–850.
- 34 Kupelian, V., Hayes, F.J., Link, C.L. *et al.* (2008) Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93**, 3403–3410.
- 35 Starka, L., Duskova, M., Cermakova, I. *et al.* (2005) Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocrine Regulations*, **39**, 127–131.
- 36 Yilmaz, M., Bukan, N., Ersoy, R. *et al.* (2005) Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, **20**, 2414–2420.

9.6 IMPLICATIONS OF A CLINICALLY IGNORED SITE OF ACANTHOSIS NIGRICANS: THE KNUCKLES

--Ursprüngliche Nachricht-----

Von: renerodriguez@investigacion-meduanl.com [<mailto:renerodriguez@investigacion-meduanl.com>]

Gesendet: Donnerstag, 18. September 2014 18:10

An: Ungemach, Baerbel

Cc: minervagomez@meduanl.com

Betreff: Re: Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes - Decision on Manuscript ID ECED-07-2014-0244-Diabetes-Art.R1

Dear Editors,
Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes

Our manuscript entitled "Implications of a Clinically Ignored Site of Acanthosis Nigricans: The Knuckles" was recently accepted for publication in your journal. We received the first gallery proofs and we found that the authors names were not written correctly. We consequently send an email to address this issue and since then we haven't had a response.

Is everything ok with the manuscript?

Please let us know if anything else is needed.

Thank you.

Best regards,

René Rodriguez-Gutierrez M.D.

Minerva Gomes-Flores M.D.

Para: "minervagomez@meduanl.com" <minervagomez@meduanl.com>, "ECEDproofs@adi-mps.com" <ECEDproofs@adi-mps.com>

Cc: "christa.baurenschmidt@thieme.de" <christa.baurenschmidt@thieme.de>

Asunto: 07-2014-0244-DIA - Online Dispatch - Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes (Barth)

Responder a: Minerva Gómez <minervagomezmx@yahoo.com.mx>

Dear Author(s)

Please find attached the proofs of your article as a *.pdf file which can be opened using the programme "Adobe Acrobat Reader". If you do not already have this programme it is available for download free of charge from: <http://www.adobe.com/de/downloads/index.html>

A second *.pdf file contains all the necessary details about your author's corrections, your permission to print, and the Author-pdf file that now replaces the free reprints. Please print out the form, fill it out and send or fax it to us together with your proof corrections at your earliest convenience (the appropriate address is given in the form).

Please send us your permission to print as quickly as possible. Please send all the mentioned documents to Christa Baurenschmidt. Should you have any questions, please do not hesitate to contact us.

We thank you in advance for your active support and prompt response.

Yours sincerely,

GEORG THIEME VERLAG
Scientific Publications Division

Christa Baurenschmidt

Z40, Christa Baurenschmidt, Journal Production, Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstr. 14,D-70469 Stuttgart

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14 | 70469 Stuttgart

Phone : + 49- 711- 8931- 244
Fax : + 49- 711- 8931- 392
christa.baurenschmidt@thieme.de
www.thieme.de

Georg Thieme Verlag KG | Rüdigerstr. 14 | 70469 Stuttgart
Rechtsform: KG | Sitz und Handelsregister: Stuttgart, HRA 3499

Permission to Publish and Copyright Transfer Agreement

Manuscript Information:

Journal: ECED

Manuscript Title: Implications of a Clinically Ignored Site of Acanthosis Nigricans: The Knuckles

Manuscript Number: 07-2014-0244-Dia

Authors: G.-F. Minerva, G.-S. Gloria, S.-S. Oscar Rubén, Á.-V. Neri Alejandro, R.-G. René, T.-H. Carlos Alberto, G.-G. José Gerardo

Corresponding author's contact data: G.-F. Minerva, MD, Hospital Universitario "Dr. José E. González" Servicio de Dermatología Ave. Madero y Gonzalitos S/N

Corresponding author's e-mail address: minervagomez@meduanl.com

Contact at the publishers: Baurenschmidt, Christa

E-mail address at the publishers: Christa.Baurenschmidt@thieme.de

Dear Author,

Please

- read this form carefully,
- check all Manuscript Information,
- sign this form with your digital signature and
- return to us.

Thank you very much in advance.

Assignment of Rights

We – the Thieme Publishing Group – do not accept any manuscript for publication in a journal that has previously been published elsewhere.

Your consent to the following assignments of rights, also on behalf of the other authors (if several authors contribute to the manuscript), and the signing of this Copyright Transfer Agreement is a necessary requirement for the publication of your manuscript.

Upon acceptance of your manuscript by us you assign to us (on behalf of all authors), without geographical or language restriction and for the duration of the legal copyright term, the rights to use your article, for all print runs/updates, including the rights to:

- reproduce and distribute copies of the article in printed form (e.g., in a periodical or journal, medical textbook or other target group oriented book, paperback book, special edition for secondary markets or special customers, brochures, advertising supplements, edited volumes, etc.);
- reproduce and distribute the article in electronic media formats (e.g., magnetic tape, CD-Rom, CDI, DVD, electronic paper, hardware RAM, hard-disk, USB memory stick) and make available to the public (e.g., internet, intranet or other wired or wireless data networks), in particular by displaying on stationary or mobile visual display units, monitors, PDA, mobile phones, smart phones or other devices by download (e.g., e-pub, PDF, App) or retrieval in any other form;
- publish ourselves or to authorize the publication of excerpts in other works or articles, in audio-visual accompanying materials or interactive products or services, and including the transfer of rights of use to third parties (e.g., under the terms of licensing agreements);

to download Acrobat Reader: click the button



– translate, transfer and process into other languages or versions (e.g., podcast, audiobook or other image and sound carriers), broadcast by means of television, cable or satellites, radio or other audio-visual media, to rent out and lend, store in an electronic archive and to use in any other type of format that may become known in the future and – where applicable – for all other rights protected by organizations assessing and/or collecting fees for copyright use. Furthermore you assign to us all statutory royalty claims under relevant law insofar we mandate an organization to administer such rights for publishers and authors; we accept the assignments.

Any adaptations, if appropriate for the exercise of the rights of use granted to us, shall be processed by us. Please forward any inquiries that are addressed to you regarding the above-mentioned rights of use for our attention and response.

Open Access / Repositories

The rights of use are assigned to us exclusively – subject to your rights in accordance with our Open Access Guidelines. Our Open Access Guidelines state that immediately after the publication of the article by us, you and the other authors are entitled to make the published version of the article available to the public on your homepage and on the homepage of your institution for your own scientific and other non-commercial purposes. Twelve months after publication by us, you and the other authors are entitled to make the accepted manuscript version available to the public on other non-commercial websites, provided that you make full reference to the published version (“Green Open Access”). For further details please click the button “Information on Green Open Access.”

For more Information on our Open Access Program please visit <http://open.thieme.com>.

Duties of care

Product liability laws set high standards for your duty of care as the author of a scientific manuscript. This is especially the case when you give therapeutic information and/or specify doses. Therefore please check this information carefully in the typeset page-proofs of your article. Your task will be much easier if you have the information counterchecked – depending on the sensitivity of the information within the article – by specialist colleagues. Only you, as the author, have the specialist knowledge to be able to assess the accuracy of the information. For further information on how to indicate corrections, please click the button “Correction markup symbols”.

Author's Declaration

I have taken note of the information on the duties of care under product liability law; I agree to the assignments of rights in accordance with the foregoing sections “Assignment of Rights” and “Open Access / Repositories” also on behalf of the other authors (if several authors have contributed to the article).

I declare that no third party rights will be infringed through the publication. Any material contained in the manuscript (including illustrations, tables, or other material) from third-party sources will be identified as such through citation, indicating the source. If required, I have obtained the copyright permission from the publishers concerned.

The above-mentioned assignments of rights also relate to the illustrations in your manuscript. We do not accept any illustrations for which it has not been granted all rights of use in accordance with this contract.

Should one of the foregoing regulations be or become invalid in whole or in part this shall not affect the validity of the other provisions. Any invalid provision shall be replaced by a regulation that comes as close as possible to the purpose of the invalid provision in economic terms, insofar as legally permissible.

This article is ready to print after the execution of the corrections indicated by me.

17/08/14
Date

Firmar 
Digital Signature



Information on
Green Open Access



Correction markup
symbols



Information on the
digital signature

June 2014



Implications of a Clinically Ignored Site of Acanthosis Nigricans: The Knuckles

One Sentence Summary: In Latin American youths, the presence of AN in the knuckles, even if they have a normal body mass index, occurs with a high prevalence and it might indicate the likelihood of an early clinical manifestation of insulin resistance and metabolic consequences.

Authors

G.-F. Minerva¹, G.-S. Gloria¹, S.-S. Oscar Rubén², Á.-V. Neri Alejandro³, R.-G. René², T.-H. Carlos Alberto³, G.-G. José Gerardo²

Affiliations

Affiliation addresses are listed at the end of the article

Key words

- acanthosis nigricans
- hyperinsulinemia
- insulin resistance
- metabolic syndrome
- Latinos
- skin manifestations

received 21.07.2014
first decision 30.07.2014
accepted 01.08.2014

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387732>
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014; 122: 1–7
© J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0947-7349

Correspondence

G.-F. Minerva, MD
Hospital Universitario
"Dr. José E. González"
Servicio de Dermatología
Ave. Madero y Gonzalitos S/N
Col. Mitras Centro
Monterrey
Nuevo León
México
C.P. 64460
Tel.: +52/81/8348 3220
Fax: +52/81/8348 3066
minervagomez@meduanl.com

Abstract

Background: The clinical epidemiology of acanthosis nigricans (AN) has not been entirely studied. Most studies mention only its prevalence taking any "typical site" as a whole. These studies were carried out at different ages, races, anthropometries, and skin phototypes without analyzing the comparative clinical connotation of different sites. Furthermore, it has never been explored as a potential early expression of insulin resistance before it becomes clinically evident. The objective was to determine the prevalence and body distribution of AN in easy-access sites to physical examination in a Latin American youth population and its clinical implications as an early marker for obesity.

Design and Patients: We conducted a prospective, cross-sectional, observational study in 703 randomly selected students. Participants' mean age was 19.1 ± 1.68 years. Overweight and obesity occurred in 23.6% and 6.8%, respectively. 3 observers blindly assessed neck, axillae, elbow and knuckles.

Results: AN was identified in any of the examined sites in 47.8% of the participants. Its prevalence increased from 41% to 86% from normal to obese anthropometric categories. AN occurred in 1–4 sites in 23.1%, 10.8%, 6.9% and 7.1% of cases, respectively. The knuckles was the site with the highest prevalence of AN as an overall group (31.3%) and in the normal (24.9%) and overweight body mass index (46.4%) categories and there was a higher prevalence in the cases above the median in the normal body mass index category. In the obese group, AN was slightly more common in the neck but all sites had a very similar high prevalence.

Conclusion: AN occurs with a high prevalence in Latin American youths, and its prevalence is much higher in a "non-classical" and ignored location where it is very easy to detect during physical examination: the knuckles. It may also occur earlier in this location in the evolution to obesity. The presence of AN in the knuckles in any patient, even if they have a normal body mass index, might indicate the likelihood of an early clinical manifestation of insulin resistance and metabolic consequences.

These are a consequence of an extremely high cardiovascular risk associated to both disorders [1–3]. Therefore, any clinical marker that easily recognizes these diseases before their overt appearance or their complications is absolutely justified. One of these initial and asymptomatic abnormalities is insulin resistance (IR), a primary feature linked to many epidemiological studies on obesity, type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, cancer and other disorders [4–8]. Acanthosis nigricans (AN) is a well-recognized cutaneous manifestation of systemic disorders [9]. Its first association was described with gastrointestinal cancer [10]. Now, there is strong evidence of its relationship to IR [9,11–15].

Abbreviations

AN	acanthosis nigricans
IR	insulin resistance
BP	blood pressure
BMI	body mass index

Background

Globalization of the obesity and type 2 diabetes epidemics are clearly recognized as growing healthcare community problems with a huge impact on morbidity, mortality, and the economy of developed and developing countries [1,2].

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

However, less than 20 years ago this observation was discovered so sporadically that case reports were still published [14, 15]. It affects typically the neck, axillae, elbow, and groin [12–16]. Unusual described locations include the knees, knuckles, umbilicus, upper inner thighs, eyelids, face, and external genitalia [12]. A recent classification categorized AN in the neck and axillae depending on the appearance and texture of the skin [17]. Other included sites were not classified and were only graded as present or absent. The clinical epidemiology of AN has not been entirely studied [9, 13, 16, 18–21]. Most studies mention only its prevalence taking any “typical site” as a whole [9, 13, 16, 18–24]. These were carried out at different ages, races, anthropometries, and skin phototypes without analyzing the comparative clinical connotation of different sites [16, 18–24]. Furthermore, it has never been explored as a potential early expression of IR before it becomes clinically evident.

This prospective, cross-sectional observational study was designed to determine, as a primary endpoint, the prevalence and body distribution of AN in places with easy access to physical examination in a Latin American youth medical student population. Secondary endpoints were to determine its association to other variables such as anthropometry, skin phototype, blood pressure, and family history of some metabolic syndrome features.

Subjects and Methods

Subjects

768 adolescent first and second school year medical students were randomly selected from the School of Medicine of the Faculty of Medicine of the Autonomous University of Nuevo León and invited to participate in this study. Approval was obtained from the Institutional Review Board as well as written informed consent from all the participants. Participants were men or women between 17 and 24 years of age. 34 declined to participate and we excluded 31 due to diabetes, pregnancy, use of drugs able to modify insulin action and/or secretion or a 10% or greater change in body weight in the last year. Therefore, a total of 703 participants were included.

Study protocol

All participants underwent a standardized medical history with emphasis in personal and family history of components of the metabolic syndrome, drug use, anthropometry, blood pressure (BP), skin phototype, and AN assessment. The participants also underwent a standardized close-up photography of the neck, axillae, elbows, and knuckles. AN in the neck, axillae, elbows, and knuckles were classified as previously described [17].

Measurements

Weight and height measurements were determined on a calibrated Seca 700 and a stadiometer (TAQ Sistemas Médicos, S.A. de C.V., México City, México). For BP measurement, an electronic sphygmomanometer (TRU, VSM MedTech Devices Inc., Coquitlam, Canada) was used. The mean value for the systolic and diastolic BP was calculated from 2 readings. AN identification and categorization was carried as previously recommended [17]. We included an adaptation only for the knuckles with the following definitions: Grade 0=absent: not detectable on close inspection. Grade 1=present: light to moderate darkening of the skin limited to the dorsal site of the proximal and/or distal interphalangeal joints of the hands without skin texture changes. The metacarpophalan-

geal joints are not involved. Grade 2=present: moderate to intense darkening of the skin in the dorsal site of the proximal and/or distal interphalangeal joints plus one or more metacarpophalangeal joints involved and changes in skin texture. 3 independent and blinded observers assessed AN in all participants in the neck, axillae, elbow and knuckles (MGF, GGS, ORSS). In order to support the clinical diagnosis of AN in the knuckles, 24 participants of this study population, with the full-spectrum of AN in the knuckles, were invited to make a correlation between the graded 0–2 clinical classification of AN in the knuckles together with light microscopy of a skin biopsy from this site. Blinded correlation between pathological findings and clinical diagnosis of AN was carried out (MGF, GGS). On light microscopy, AN was characterized by increased papillomatosis associated to orthokeratotic hyperkeratosis without increased pigmentation. Skin phototype was determined as recommended [25].

Statistical analysis

The statistical analyses were done using SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., Armonk, NY). We conducted a descriptive statistical analysis for quantitative variables, measures of central tendency and dispersion. In the case of qualitative variables, frequencies and percentages were obtained. The proportion of AN between gender groups was compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for 2×2 tables. In quantitative comparative variables, the one sample Kolmogórov-Smirnov test was used to test the distribution of the data and depending on its result we used unpaired Student's *t* or Mann-Whitney tests. In the case of more than 2 groups, we analyzed with a one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test. Bonferroni's correction was used as a post-hoc test. A *P* value <0.05 was considered statistically significant. The reliability coefficients for graded classification of AN by clinical and light microscopy assessment were calculated using the kappa and weighted-kappa. Logistic regression was used in multivariable analysis to determine influencing factors on AN.

Results

Allocation analysis

703 subjects participated in the study. Based on the finding of AN, there were 337 cases (48%) and 366 controls. There were no participants discordant with regard to the classification as a case or control. Concordance coefficients for the classification of AN in the neck, axillae, elbows and knuckles are shown in **Table 1**. The best concordance occurred in knuckles and the lowest occurred in elbows. There was a 100% concordance between the result of the skin biopsy in the knuckles on light microscopy and the allocation as a case or control.

Study population

The characteristics of the population overall and according to gender are shown in **Table 2**. The mean age of the participants was 19.1 ± 1.68 years. Men were almost 60% of the population. 81% were between 17 and 20 years of age. Level 3 and 4 skin phototype included 93.4% of the participants. Overweight and obesity occurred in 23.6% and 6.8%, respectively [26]. A normal waist circumference was identified in 79.8% of the group. In the overweight plus obese groups, the waist-to-hip ratio was ≤ 0.85 (females) or 0.95 (males) in 82.4% and 96.7% of the females and males, respectively. A diastolic BP ≤ 80 mmHg was present in 83.1% of the participants; their mean body mass

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Table 1 Concordance for graded classification of AN by clinical and light microscopy assessment.

	Observer 1 vs. 2		Observer 1 vs. 3		Observer 2 vs. 3	
	Agreeing exactly (%)	kappa	Agreeing exactly (%)	kappa	Agreeing exactly (%)	kappa
Neck	77.9	0.553 *	77.3	0.556 *	82.2	0.540 *
Axillae	65.0	0.460 *	61.8	0.396 *	78.1	0.618 *
Elbows	72.8	0.329	76.5	0.409	85.8	0.667
Knuckles	86.5	0.749	84.7	0.711	86.5	0.743

* Weighted kappa

	Total	Male	Female
Study Population, n (%)	703 (100)	413 (58.7)	290 (41.3)
Age (yrs.)[*], n (%)	19.09 ± 1.68	19.23 ± 1.58	18.9 ± 1.52
18–20	467/703 (66.4)	275/413 (66.6)	192/290 (66.2)
21–24	119/703 (16.9)	78/413 (18.9)	41/290 (14.1)
BMI[†] * n (%)	23.7 ± 4.5	24.3 ± 4.6	22.9 ± 4.4
<18.5	40/703 (5.7)	19/413 (4.6)	21/290 (7.2)
18.5–24.99	445/703 (63.3)	244/413 (59.0)	201/290 (69.3)
25–29.99	166/703 (23.6)	113/413 (27.4)	53/290 (18.3)
30–39.99	48/703 (6.8)	35/413 (8.5)	13/290 (4.5)
≥40	4/703 (0.6)	2/413 (0.5)	2/290 (0.7)
Waist (cm) * n (%)	78.6 ± 11.3	82.4 ± 10.8	73.2 ± 10
<80	–	–	233/290 (80.3)
80–89.9	–	–	37/290 (12.8)
≥90	–	–	20/290 (6.9)
<90	–	328/413 (79.4)	–
90–101.9	–	60/413 (14.5)	–
≥102	–	25/413 (6.1)	–
W/H ratio * n (%)	0.80 ± 0.06	0.83 ± 0.05	0.76 ± 0.06
≤0.85	–	–	271/290 (93.4)
≤0.95	–	407/413 (98.5)	–
BP (mmHg) * n (%)	121 ± 14.1/72 ± 8.7	126 ± 13/73 ± 9	113 ± 11/72 ± 8
Diastolic			
≤80	584/703 (83.1)	329/413 (79.7)	255/290 (87.9)
81–89	99/703 (14.1)	73/413 (17.7)	26/290 (9)
90–99	18/703 (2.6)	11/413 (2.7)	7/290 (2.4)
≥100	2/703 (0.3)	0/413 (0.0)	2/290 (0.7)
Systolic			
≤120	366/703 (52.1)	148/413 (35.8)	218/290 (75.2)
121–139	267/703 (38)	200/413 (48.4)	67/290 (23.1)
≥140	70/703 (10)	65/413 (15.7)	5/290 (1.7)
Family Medical History, n (%)			
DM	444/703 (63.2)	255/413 (61.7)	189/290 (65.2)
Hypertension	384/703 (54.6)	217/413 (52.5)	167/290 (57.6)
Obesity	429/703 (61.0)	261/413 (63.3)	168/290 (57.9)
Phototype, n (%)			
3	361/703 (51.4)	202/413 (48.9)	159/290 (54.8)
4	295/703 (42.0)	180/413 (43.6)	115/290 (39.7)

* Values are mean ± SD

[†]BMI = weight in kilograms divided by the square of the height in meters

BMI denotes body mass index; W/H ratio, waist to hip ratio; BP, blood pressure; DM, type 2 diabetes mellitus

Table 2 Demographic and clinical characteristics of the study participants overall and according to gender.

index (BMI) was 23.2 ± 3.97 kg/m². 14% of the global group had a diastolic BP between 81 and 89 mmHg; their mean BMI was 25.6 ± 5.45 kg/m². A diastolic BP ≥ 90 mmHg was detected in 2.6% of study group and their mean BMI was 28.8 ± 6.21 kg/m². There were statistical differences between the BMI of the groups (P = <0.001). The mean BMI of the group with a systolic BP ≤ 120 mmHg was 22.3 ± 3.54 kg/m². A systolic BP between 121 and 139 mmHg was found in 38% of the participants; their mean BMI was 24.3 ± 4.27 kg/m², P ≤ 0.001. A systolic BP ≥ 140 mmHg was found in 10% of the total group; their mean BMI was 28.9 ± 5.00 kg/m². There were also statistical differences between the BMI of the groups (P ≤ 0.001).

AN prevalence and locations

The prevalence of AN in the population and by gender is shown in **Table 3**. AN prevalence in any site in the total group was 47.8%. The knuckle was the site with the highest prevalence (31.3%), followed by the axillae (25.6%). The prevalence of AN in any site by gender was not different. In men, the highest AN prevalence occurred in the axillae and knuckles (31.5% and 30.8%, respectively). In females, the highest prevalence also occurred in the knuckles (32.1%). The comparison of AN in a specific location by gender showed a greater prevalence in the neck and the axillae in females and males, respectively (P ≤ 0.001, <0.001). Most cases of AN in the knuckles, as a total group and

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

	Total (n = 703)	Male (n = 413)	Female (n = 290)	P =
Any Site, n (%)	336 (47.8)	198 (47.9)	138 (47.6)	0.92
Neck, n (%)*	115 (16.4)	49 (11.9)	66 (22.8)	0.0002
Axillae, n (%)*	180 (25.6)	130 (31.5)	50 (17.2)	0.0001
Elbow, n (%)*	136 (19.5)	77 (18.6)	59 (20.3)	0.62
Knuckles, n (%)*	220 (31.3)	127 (30.8)	93 (32.1)	0.74
Grade 1	208/220 (94.5)	119/127 (93.7)	89/93 (95.7)	
Grade 2	12/220 (5.5)	8/127 (6.3)	4/93 (4.3)	

AN, acanthosis nigricans
P = ≤ 0.05 was considered statistically significant
* Participants had AN in one or more location

Table 3 Prevalence of AN in the group overall and according to gender.

Table 4 Prevalence and locations of AN depending on body mass index (BMI).

	Normal Weight			Overweight			Obese		
	Total (n = 445)	Male (n = 244)	Female (n = 201)	Total (n = 166)	Male (n = 113)	Female (n = 53)	Total (n = 52)	Male (n = 37)	Female (n = 15)
Any site, n (%)	183 (41.1)	99 (40.6)	84 (41.8)	105 (66.3)	67 (61.9)	38 (75.5)	41 (86.5)	29 (86.5)	12 (86.7)
Neck, n (%)	41 (9.1)	10 (4.1)	31 (15.4)	44 (28.3)	20 (19.5)	24 (47.2)	30 (61.5)	19 (54.1)	11 (80.0)
Axillae, n (%)	81 (18.2)	60 (24.6)	21 (10.4)	64 (41.6)	43 (40.7)	21 (43.4)	34 (71.2)	24 (70.3)	10 (73.3)
Elbows, n (%)	63 (14.2)	33 (13.5)	30 (14.9)	47 (30.1)	28 (26.5)	19 (37.7)	25 (51.9)	16 (48.6)	9 (60.0)
Knuckles, n (%)	111 (24.9)	51 (20.9)	60 (29.9)	75 (46.4)	54 (49.6)	21 (39.6)	27 (57.7)	19 (56.8)	8 (60.0)

* Participants in underweight category were not included (n = 7)

by gender, were grade 1 (94.5%). In the group overall, there were 23.1%, 10.8%, 6.9% and 7.1% of cases with AN occurring in 1–4 sites, respectively. The most common association was knuckles and axillae (4.0%), followed by elbows and axillae (1.8%). In the group with normal BMI there was 25.0%, 7.9%, 4.5% and 1.6% of cases with AN in 1–4 sites, respectively; the commonest association of 2 sites was knuckle with axillae. In the group with overweight there was 24.1%, 14.7%, 12.3% and 14.1% of cases with AN in 1–4 sites, respectively; the commonest association of 2 sites was knuckle with axillae. Finally, in the group with obesity there was 13.2%, 24.5%, 13.2% and 35.8% of cases with AN in 1–4 sites, respectively; the commonest association of 2 sites was neck with axillae (9.4%).

AN prevalence and location according to anthropometry

A: BMI

The locations of AN depending BMI of the participants overall and by gender are shown in **Table 4**. Prevalence of AN in any site in normal-weight, overweight and obese participants was 41.1%, 66.3% and 86.5%, respectively. Normal-weight men and women had a prevalence of AN in any site of 40.6% and 41.8%, respectively. In normal-weight participants, the location with the highest prevalence was the knuckles (24.9%). In men the highest prevalence was documented in axillae and knuckles and in women the knuckles. Splitting this weight category according to the median into 18.5 to <21.7 kg/m² and 21.7–24.9 kg/m², the prevalence of AN in any site was 32.3% and 45.9%, respectively (P = 0.005). This same analysis was made in overweight and obese participants and even though they followed the same tendency this was not significant. See **Fig. 1**. The same splitting analysis of the prevalence of AN in the knuckles, showed a trend to be more prevalent above the median in normal and overweight categories, being significant only in the latter **Fig. 2**. In both groups, the knuckles were the most commonly affected site. 7 out of 40 participants with a BMI < 18.5 kg/m² had AN in any site; all of them in the knuckles. In 2 of these cases AN was

also present in other site (axillae or elbow). On the other hand, two-thirds of the overweight participants had AN in any site [knuckles (46.4%) and axillae (41.6%)]. In overweight men, the highest prevalence occurred in the knuckles (49.6%) and in women in the neck (47.2%). In the obese group, the prevalence of AN in any site was the highest (86.5%) and the most commonly affected site were the axillae. In contrast to the other categories, in obese participants the prevalence of AN in the 4 sites studied was very similar. In men, the axillae were the most commonly affected site (70.3%) and the neck in women (80.0%).

B: Waist circumference

To examine the prevalence of AN in any site and in specific locations depending on waist circumference, participants were classified into 3 groups. Those with an abnormally large waist circumference (>90 cm for men and >80 cm for women) (group 1); those with a waist circumference up to 10 cm below the normal range for men or women (group 2), and those with a waist circumference more than 10 cm shorter than the normal value for men and women (group 3). The prevalence of AN in any site was 76.2% (109 out of 143 cases), 48.7% (134 out of 275 cases), and 33.0% (94 out of 285 cases) in groups 1, 2 and 3, respectively. The most common affected site in groups 1, 2 and 3 was the knuckles (53.8%, 29.5% and 21.8%, respectively).

AN prevalence and location according to BP

▼

To analyze the prevalence of AN in any site and by specific locations depending on BP values, participants were classified as those with a normal blood pressure (diastolic BP ≤ 80 mmHg and systolic BP ≤ 120 mmHg) and those with a diastolic or systolic BP higher than 80 and 120 mmHg, respectively. The prevalence of AN in any site was 41.5% and 53.4%, respectively (P = 0.15). The commonest affected site in both groups was the knuckles, occurring in 26.5% and 35.4% of the cases, respectively.

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

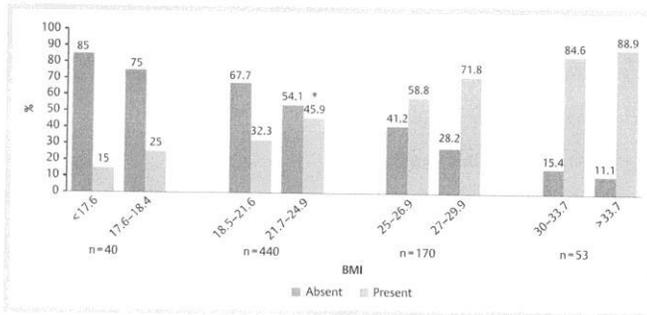


Fig. 1 Acanthosis nigricans in any site depending on the median in underweight, normal, overweight and obese categories. BMI, body mass index * Significant ($p \leq 0.05$) when comparing the value below vs. above the median.

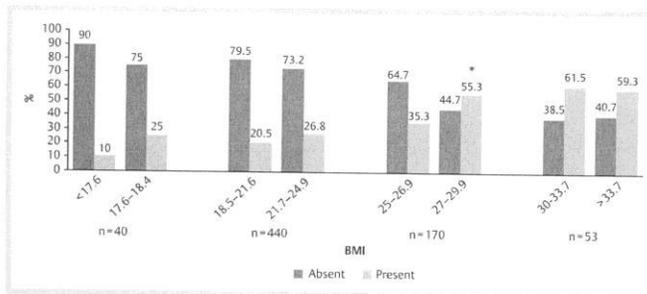


Fig. 2 Acanthosis nigricans in the knuckles depending on the median in underweight, normal, overweight and obese categories. BMI, body mass index * Significant ($p \leq 0.05$) when comparing the value below vs. above the median.

BMI plus BP and AN prevalence

The prevalence of AN in the total population classified according to BMI and BP values was also studied. Each BMI category included 2 groups: those with a diastolic or systolic BP greater than 80 or 120 mmHg and those with a diastolic and systolic BP equal or below 80 and 120 mmHg, respectively. The prevalence of AN in these 2 arms was determined in normal-weight, overweight and obese participants. In normal-weight participants, there were 172 out of 440 (39.1%) cases with AN; 165 subjects (96%) had AN and a normal diastolic and systolic BP. In overweight participants, there were 111 out of 170 (65.3%) cases with AN; 86 subjects (77.5%) had AN and a normal diastolic and systolic BP. In obese subjects, there were 46 out of 53 (86.8%) subjects with AN; 27 cases (58.7%) had a normal diastolic and systolic BP. It is worthy to mention that AN in the knuckles was a highly prevalent site with significance only in the normal-weight and overweight groups when compared to other sites; in the obese groups AN was highly prevalent in all examined sites.

AN prevalence and family history of cardiovascular risk factors

Family history of type 2 diabetes (grandparents, parents or consanguinity uncles) was the most common feature (69.4%), followed by obesity (61.0%) and arterial hypertension (59.6%). 45% of our population had a family history of both type 2 diabetes and hypertension and 49.7% of this group had AN in any site. The cluster of family history of type 2 diabetes and obesity had a prevalence of 43.8%; half of this group had AN in any site (50.4%). Finally, the cluster of type 2 diabetes, hypertension and obesity had a prevalence of 30.0%. 51% of this group had AN in any site. The analysis of the proportions of these features by clusters and

separated into cases with and without AN did not show significant differences. The same analysis but by BMI categories with and without AN and a family history of type 2 diabetes, hypertension and obesity was not significant. Logistic regression models were used in multivariable analysis but none could be fitted in order to determine influencing factors on AN in any site.

Discussion

Clinical disorders associated to IR are rising all over the world and the economical cost for many countries is devastating [1,2,27]. Accordingly, early identification of high-risk populations for this disorder is required. Polycystic ovary syndrome and androgenetic alopecia are 2 early clinical markers that highlight the likelihood of IR [28,29]. Patients with these medical conditions are in high-suspicion for IR and its long-term consequences. Hispanics, a rapidly growing population, are at high-risk for obesity, diabetes, hypertension and other disorders related to IR [30]. A recent National Health and Nutrition Survey in México (ENSANUT 2012) showed a major rise in obesity and its related disorders, particularly in people in the third decade [31]. In our study, carried out in a large, Latin American young and representative population similar in this age group to the results of ENSANUT 2012, AN was identified in any of the 4 easily to examine sites in almost half of the participants; as expected, the prevalence progressed from 41% to 86% when the analysis was carried out from normal to obese BMI categories. It was remarkable that AN was present in >40% of cases with normal BMI, mostly near to the upper normal limit; in fact, a small group of participants with a low BMI (<18.5 kg/m²) showed AN

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

in almost 25%. Consequently, it is likely that the upper limit for normal BMI in the Mexican young population could be higher than it should or that AN is an early clinical marker for IR, several years before abnormal weight occurs [32,33]. These findings could be helpful into primary medical care to provoke the suspicion of IR in youths with AN who still have a normal BMI. In these cases, some data of the clinical history and laboratory tests may turn into a stronger clinical thought to timely start non-pharmacological interventions. Those cases in the normal or overweight BMI category and AN in youths are more likely to be timely benefited from an early intervention to prevent metabolic complications. In AN, many of the studies and cases reported are limited to populations who are clearly obese [13, 19, 20, 22–24, 34]. In these subjects AN does not add any significant clinical value to suspect IR. In our study, AN was present in 86% of cases who were already obese. In these obese individuals, AN stops being so advantageous to unmask IR.

Epidemiological research on AN has focused fundamentally on its prevalence in selected populations such as Hispanics, African-Americans, Native-Americans, adolescents, obese subjects, patients with diabetes, and depending on skin phototype [13, 16, 18–24, 34–38]. There are no studies that have defined the potential clinical value of AN in classical, non-classical or easy-access sites to physical examination. To define AN prevalence, most studies have mainly evaluated the neck and axillae [16, 18–23, 36–38]. In fact, the frequently cited statement that the neck is the most commonly affected site and that there are no cases without AN in the neck with this feature in other locations is based on a comment, not evidence; this was mentioned by the author as an experience in more than 50 cases [16]. Few studies report AN prevalence in several sites but without an analysis of the clinical implication of a particular location [13, 17, 24, 35]. From all sites, there is no doubt that the knuckle is the easiest location for physical examination in day-to-day clinical practice. The concordance for allocation as cases or controls and for clinical stages in this study and in a previous publication consistently reveal that the knuckles is the site with the greatest concordance [17]. Additionally, in this study, the knuckles was the site with the highest prevalence for AN as an overall group and in the normal and overweight BMI categories. In the obese group, AN was slightly more common in the neck. However, in this group all sites had a very similar high prevalence. Our findings show that when obesity is already present, AN very frequently exists in all classical sites. It is possible that studies in older, long-standing overweight/obesity or diabetes populations find a lower frequency of AN than in our study in youths; in those populations it is possible that the progressive loss in beta-cell function, leads to a lower AN prevalence. Recent reports have shown that improvement of hyperinsulinemia with metformin or pancreatectomy is able to produce AN reduction [39, 40]. In our study, normal BMI cases had AN mainly in one site mostly in the knuckle; however, in overweight cases the frequency increased to 2–4 places, and, in the obese group, in almost all cases it was present in 3–4 sites. The important issue is that AN was present primarily in the knuckles when the individuals still had a normal BMI.

The prevalence of AN as a clinical feature related to IR has been reported in a wide range from 5 to 74% depending on the characteristics of the selected population [16]. Some findings such as the ethnic group, age, and skin phototype are well recognized that they may affect the frequency of clinical expression of IR on the skin [13, 16, 18–24, 34–38]. In our study, 95% of the popula-

tion had a skin phototype 3 or 4; this characteristic increases the expected prevalence of AN when compared to other phototypes [16, 24, 35]. Therefore, it is important to remark that our results should be applied to populations with this skin phototype, such as Latinos and other ethnic groups. However, recent publications about regions of the world with an expected high growth in obesity and diabetes include many countries with this phototype [41]. In consequence, this information may be helpful for early suspicion of IR in high-risk populations in these regions.

There are many other issues of the AN epidemiology that need to be studied. It would be worthwhile to study whether AN appears earlier in some sites or changes in intensity in some places over time; additionally, the reason for the variation of AN intensity or the presence in some sites but not in others. In this study we consistently found a gender predilection for AN in 2 sites; in women the neck while in men the axillae. It is likely that androgens are involved in AN occurrence in some sites [42].

Arterial hypertension has been clearly related to IR [43]. In our population there was a significant positive correlation between BMI and the prevalence of abnormal systolic and diastolic BP. The prevalence of abnormal BP, however, was not different in the overall population with or without AN. This finding may be explained at least by 2 reasons. First, many cases with AN occurred in normal or overweight category; in these groups the prevalence of abnormal BP was very low. Second, arterial hypertension usually starts later on life and our population is young. The same issue applies to the analysis of family history of cardiovascular risk factors isolated and as a cluster. The study population is very young for a full-clinical expression of the genetics and environmental influences of this disorder to occur.

The present study has some limitations that need to be mentioned. First, skin phototype of the participants is restricted to grade 3 or 4, which has already been discussed. Second, the clinical use of AN in the knuckles as an early diagnostic tool for IR in normal BMI subjects and before obesity presents requires further confirmation by appropriate biochemical determinations. We are now working to test, as the primary endpoint, the diagnostic performance of AN in the knuckles for IR. Third, our population is restricted to Latin American youths.

In conclusion, AN occurs with a high prevalence in Latin American youths, and its prevalence is much higher in a "non-classical" and ignored location accessible to physical examination: the knuckles. In this location it may also occur earlier in the evolution to obesity. The presence of AN in the knuckles in any patient, even if they have a normal BMI, might indicate the likelihood of an early clinical manifestation of IR and, therefore, its metabolic and clinical consequences.

Funding/Financial Support

▼
No funding or financial support.

Author Contributions

▼
MFG and GGS served as the principal investigators and contributed to study design, data collection, statistical analysis and manuscript preparation. ORSS, NAAV, RRG and CATH contributed to the data collection, the statistical analysis and manuscript preparation. JGGG contributed to study design, data

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Minerva G-F et al. Acanthosis Nigricans in Knuckles ... Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014; 122: 1–7

collection, statistical analysis and manuscript preparation. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

We wish to thank Sergio Lozano-Rodríguez, M.D., from the Office of the Vice Dean of Research of the "Dr. José E. González" University Hospital, for his critical reading of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

Affiliations

- ¹ Dermatology Division, "Dr. José E. González" University Hospital. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México
- ² Endocrinology Division, "Dr. José E. González" University Hospital. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México
- ³ Clinical Research Unit, "Dr. José E. González" University Hospital. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

References

- 1 American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36: 1033-1046
- 2 Hernández-Avila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Soberón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Mex* 2013; 55: (Suppl 2): S129-S136
- 3 Lau DC, Shen GX. Cardiovascular complications of diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37: 279-281
- 4 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
- 5 Vinner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E et al. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-14
- 6 Adiels M, Taskinen M-R, Boren J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diabetes Rep* 2008; 8: 60-64
- 7 Andersen DK. Diabetes and cancer: placing the association in perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 81-86
- 8 Jung KY, Cho SY, Kim HJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic syndrome: relationship to insulin resistance and liver histology. *J Clin Gastroenterol* 2014; Epub ahead of print
- 9 Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1-19
- 10 Pollitzer S. Acanthosis nigricans. A symptom of a disorder of the abdominal sympathetic. *Jour A M A* 1909; LIII: 1369-1373
- 11 Kahn CR, Flier JS, Bar RS et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745
- 12 Hermanns-Lé T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 199-203
- 13 Aswami R, Lochow A, Dementieva Y et al. Acanthosis nigricans as a clinical marker to detect insulin resistance in Caucasian children from West Virginia. *Clinical Pediatrics* 2011; 50: 1057-1061
- 14 Brockow K, Steinkraus V, Rinninger F et al. Acanthosis nigricans: a marker for hyperinsulinemia. *Pediatric Dermatology* 1995; 12: 323-326
- 15 Hermanns-Lé T, Hermanns JF, Piérard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatric Dermatology* 2002; 19: 12-14
- 16 Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989; 87: 269-272
- 17 Burke JP, Hale DE, Hazuda HP et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22: 1655-1659
- 18 Brickman WJ, Huang J, Silverman BL et al. Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. *J Pediatr* 2010; 156: 87-92
- 19 Kluczyk CE, Mariz LS, Souza LC et al. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 531-537

- 20 Stuart CA, Smith MM, Gilkison CR et al. Acanthosis nigricans among Native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Public Health* 1994; 84: 1839-1842
- 21 Mukhtar Q, Cleverley G, Voorhees RE et al. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health* 2001; 28: 372-376
- 22 Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int* 2003; 45: 701-705
- 23 Kong AS, Williams RL, Smith M et al. RIOS Net Clinicians. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in southwestern US primary care practices. *Ann Fam Med* 2007; 5: 202-208
- 24 Lopez-Alvarenga JC, García-Hidalgo L, Landa-Anell MV et al. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acanthosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. *Arch Med Res* 2006; 37: 744-748
- 25 Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-871
- 26 *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report*. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: (Suppl 2): S15-S20S
- 27 Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-1523
- 28 Rizzo M, Tyndall EK, Frontoni S et al. Rapid and easy assessment of insulin resistance contributes to early detection of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 527-530
- 29 González-González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clinical Endocrinol* 2009; 71: 494-499
- 30 Pan JJ, Qu HQ, Renfro A et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Risks of Abnormal Serum Alanine Aminotransferase in Hispanics: A Population-Based Study. *PLoS ONE* 2011; 6: e21515
- 31 Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos. ENSANUT 2012. *Salud Pública Mex* 2013; 55: (Suppl 2): S151-S160
- 32 López-Alvarenga JC, Montesinos-Cabrera RA, Velázquez-Alva C et al. Short stature is related to high body fat composition despite body mass index in a Mexican population. *Arch Med Res* 2003; 34: 137-140
- 33 Ryan AS, Roche AF, Kuczmarski RJ. Weight, stature, and body mass index data for Mexican Americans from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III, 1988-1994). *Am J Hum Biol* 1999; 11: 673-686
- 34 Gurun T, Turan S, Akcay T et al. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 338-341
- 35 Nguyen TT, Keil MF, Russell DL et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001; 138: 474-480
- 36 Hardin DS. Screening for type 2 diabetes in children with acanthosis nigricans. *Diabetes Educ* 2006; 32: 547-552
- 37 Hirschler V, Aranda C, Oneto A et al. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care* 2002; 25: 2353
- 38 Pinheiro AC, Rojas P, Carrasco F et al. Acanthosis nigricans as an indicator of insulin resistance in Chilean adult population. *Nutr Hosp* 2011; 26: 940-944
- 39 Wasniewska M, Arrigo T, Crisafulli G et al. Recovery of acanthosis nigricans under prolonged metformin treatment in an adolescent with normal weight. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 939-940
- 40 Ghosh S, Roychowdhury B, Mukhopadhyay S et al. Clearance of acanthosis nigricans associated with insulinoma following surgical resection. *QJM* 2008; 101: 899-900
- 41 *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas*. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 42 Lai JJ, Chang P, Lai KP et al. The Role of Androgen and Androgen Receptor in the Skin-Related Disorders. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 499-510
- 43 DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US. In 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033-1046.
2. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Soberón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Mex* 2013; 55(Supl 2):S129-S136.
3. Lou DC, Shen GX. Cardiovascular complications of diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37:279-281.
4. Kong et al: Acanthosis nigricans and MetS components. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(11-12): 1095-1102
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
6. Vinner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E et al. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005;90:10-14.
7. Adiels M, Taskinen M-R, Boren J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diabetes Rep* 2008; 8:60-64.
8. Anderesen DK. Diabetes and cancer: placing the association in perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:81-86.
9. Jung KY, Cho SY, Kim HJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic síndrome: relationship to insulin resistance and liver histology. *J Clin Gastroenterol* 2014; Epub ahead of print.
10. Jung UJ, Myung-Sook Ch. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Non alcoholic Fatty Liver Disease *Int J Mol Sci* 2014, 15:6184-6223
11. Ogden CL, Ph.D., Carroll MD, M.S.P.H. Kit BK, M.D., M.P.H., Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. NCHS Data Brief, No. 82, January 2012.
12. Atlas de la Diabetes de la FID 6ª edición 2013
13. Rivera JA, González-de Cosío T, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014 Apr 2(4):321-332
14. Rtveldze K, Marsh T, Barquera S, Sanchez-Romero LM, Levy D, Melendez G, Webber L, Kilpi F, McPherson K, Brown M. Obesity prevalence in Mexico: impacto on health and economic burden. *Public Health Nutrition* 2013; 17 (1):233-239.
15. Orgel E, Mittleman S. The links between insulin resistance, diabetes and cáncer. *Curr Diab Rep* 2013, April;13(2):213-222,
16. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19
17. Pollitzer, S. Acanthosis Nigricans. A symptom of a disorder of the abdominal sympathetic. *JAMA* 1909;17:1369-1373

18. Khan CR, Flier JS, Bar RS et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin-receptor disorders in man. *NEJM* 1976;294:739-745
19. Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis Nigricans associated with insuline resistance. *Pathophysiology and management. Am J Clin Dermatol* 2004;5(3):199-203
20. Aswani R, Lochow A, Dementieva Y et al. Acanthosis nigricans as a clinical marker to detect insulin resistance in Caucasian children from West Virginia. *Clinical Pediatrics* 2011;50:1057-1061
21. Brockow K, Steinkraus V, Rinninger F et al: Acanthosis Nigricans: A Marker for Hyperinsulinemia. *Pediatric Dermatology* 1995;12(4):323-326
22. Hermanns-Le-t, Hermanns JF, Pierard GE. Juvenile Acanthosis Nigricans and insulin resistance. *Pediatric Dermatology*, 2002;19(1):12-14
23. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989; 87: 269-272
24. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP et al: A quantitative scale of Acanthosis. *Diabetes Care*, 1999;22(10):1655-1659
25. Brickman WJ, Huang J, Silverman BL ET AL. Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. *J Pediatr* 2010;156:87-92
26. Kluzynik CE, Mariz LS, Souza LC, et al. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol* 2012;87:531-537
27. Stuart CA, Smith MM, Gilkison C. et al . Acanthosis nigricans among Native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Public Health* 1994;84:1839-1842
28. Mukhtar Q, Cleverly G, Voorhees RE et al. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *Journal of adolescent Health* 2001; 28:372-376
29. Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a realiable cutaneous marker of insuline resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int* 2004;45:701-705
30. Kong AS, Williams RL, Smith M et al. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: Prevalence in young persons seen in Southwestern US. *Primary Care Practices. Ann Fam Med* 2007;5:202-208
31. López- Alvarenga JC, García-Hidalgo L, Landa-Anell M, et at. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acantosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. *Archives of Medical Research* (2006), 37;744-748
32. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-871
33. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report, National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6: (suppl 2):51S-209S
34. Greg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-1523
35. Rizzo M, Tyndall EK, Frontoni S et al. Rapid and easy assessment of insuline resistance contributes to early detection of polycystic ovary syndrome, *J Endocrinol Invest* 2013;36:577-530

36. González González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavallo-González FJ, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Pérez JZ. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol* 2009; 71:494-499
37. Pan JJ, Qu HQ, Rentfro A et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Risks of Abnormal Serum Alanine Aminotransferase in Hispanics; A population-Based Study. *Plus ONE* 2011;6:e21515
38. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos. ENSANUT 2012. *Salud Pública Mex* 2013;55 (suppl 2):S151-S160
39. López-Alvarenga JC, Montesinos-Cabrera RA, Velazquez-Alva C et al. Short stature is related to high body fat composition despite body mass index in a Mexican population. *Arch Med Res* 2003;34:137-140
40. Ryan AS, Roche AF, Kuczmarski RJ. Weight, stature, and body mass index data for Mexican Americans from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III, 1988-1994). *Am J Hum Biol* 1999;11:673-686
41. Guran T, Turan S, Akay T et al. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008;44:338-341
42. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001; 138:474-480
43. Hardin DS. Screening for type 2 diabetes in children with acanthosis nigricans. *Diabetes Educ* 2006;32:547-552
44. Hirschler V., Aranda C., Oneto A., Gonzalez C., Jadzinky M. Is Acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*, Dec 2002; 25,(12:)2353
45. Pinheiro AC, Rojas P, Carrasco F et al. Acanthosis nigricans as an indicator of insulin resistance in Chilean adult population. *Nutr Hosp* 2011;26:940-944
46. Wasniewska M, Arrigo T, Crisafulli G et al. Recovery of acanthosis nigricans under prolonged metformin treatment in an adolescent with normal weight. *J Endocrinol Invest* 2009;32:939-940
47. Ghosh S, Soychowdhury B, Mukhopadhyay S et al. Clearance of acanthosis nigricans associated with insulinoma following surgical resection. *QJM* 2008;101:809-900
48. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013. [HTTP://www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
49. Lai JJ, Chang P, Lai KP et al. The Role of Androgen and Androgen Receptor in the Skin-Related Disorders. *Arch Dermatol Res* 2012;304:499-510
50. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Minerva Gómez Flores

Candidata para el Grado de Doctor en Medicina

**EPIDEMIOLOGIA CLINICA DE LA ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA
POBLACION JOVEN MEXICANA**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Nacida en Monterrey, N. L. 11 de Mayo de 1953.

Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en 1976. Segundo Lugar de Generación.

Posgrado: Especialidad en Dermatología, egresada en 1981.

Profesor de Tiempo Completo desde 1985 y Jefe de Enseñanza de Posgrado del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario. Perfil PROMEP, Investigador Nacional Nivel, Secretaria del Consejo Mexicano de Dermatología.