

Grasiela Cássia Monteiro

**PREVALÊNCIA DA ACANTOSE *NIGRICANS*
EM GESTANTES DE ALTO RISCO**

Dissertação apresentada à
Universidade de Caxias do Sul, para
obtenção do título de mestra em
Ciências da Saúde.

Caxias do Sul
2021

Grasiela Cássia Monteiro

**PREVALÊNCIA DA ACANTOSE NIGRICANS EM GESTANTES
DE ALTO RISCO**

Dissertação apresentada à
Universidade de Caxias do Sul para
obtenção do título de mestra em
Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. José Mauro
Madi

Coorientadora: Profa. Dra. Rosa
Maria Rahmi

Caxias do Sul
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

M775p Monteiro, Grasiela Cássia

Prevalência da Acantose Nigricans em gestantes de alto risco [recurso eletrônico] / Grasiela Cássia Monteiro. – 2021.

Dados eletrônicos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.

Orientação: José Mauro Madi.

Coorientação: Rosa Maria Rahmi.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Pele - Doenças. 2. Grávidas. I. Madi, José Mauro, orient. II. Rahmi, Rosa Maria, coorient. III. Título.

CDU 2. ed.: 616.5

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Carolina Machado Quadros - CRB 10/2236

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. DR. ASDRUBAL FALAVIGNA

Grasiela Cássia Monteiro

**PREVALÊNCIA DA ACANTOSE NIGRICANS EM GESTANTES
DE ALTO RISCO**

Presidente da banca:

Prof. Dr. José Mauro Madi

Banca examinadora:

Profa. Dra. Lessandra Michelin

Profa. Dra. Vandrea Carla de Souza

Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo

Dedicatória

Dedico esta pesquisa de mestrado, primeiramente, a Deus, pela oportunidade de viver, aprender e evoluir. Dedico, também, à minha família, meus pais, Luiz Carlos e Grácia, que me ensinaram desde pequena a gostar de estudar e a perseguir os meus sonhos com obstinação; ao meu esposo, Márcio, por sempre me apoiar no aprimoramento da minha profissão, pois ele sabe o quanto eu amo ensinar; e aos meus filhos, João Pedro e Henrique, que certamente sempre terão orgulho de a mãe ter se tornado mestra, como o meu filho primogênito fala.

Agradecimentos

Agradeço ao meu querido mentor, Prof. Dr. José Mauro Madi, por ter me incentivado e convencido a ingressar no Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, além de se dispor a me ajudar inúmeras vezes para correções do projeto de pesquisa e para o desenvolvimento da Dissertação. Sua motivação e entusiasmo pela pesquisa científica são contagiantes. Agradeço à minha coorientadora, Profa. Dra. Rosa Maria Rahmi, por suas excelentes ideias e correções.

Não posso esquecer de mencionar uma estagiária importantíssima, a Dra. Gabriela Pezzela, que não mediu esforços para que todos os dados fossem adequadamente registrados.

Ao Prof. Dr. Luciano Selistre, que realizou a análise estatística para os resultados do nosso estudo.

Agradeço, também, ao Prof. Dr. Asdrubal Falavigna, que muito lutou para nos oportunizar o Mestrado em Ciências da Saúde na Universidade de Caxias do Sul.

À Haiany Serraggio de Souza, secretária do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela sua atenção, disponibilidade e cordialidade.

Ao Serviço de Geração de Alto Risco do Hospital Geral, em especial à chefe do serviço, Dra. Sônia Madi, à enfermeira Priscila Oliveira e às técnicas de enfermagem Fátima e Marisa, por sempre colaborarem para o bom andamento da pesquisa.

Às minhas secretárias do consultório, Adriana e Elenice, por colaborarem na organização da minha agenda para as aulas e para o desenvolvimento da minha pesquisa.

Lista de figuras

Figura 1	4
Figura 2	4
Figura 3	4
Figura 4	4

Lista de quadros

Quadro 1 – Escala de Burke <i>et al.</i> modificada* (21).	3
--	---

Sumário

Dedicatória	III
Agradecimentos	IV
1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	8
3 ARTIGO	10
4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO, CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	30
4.1 LIMITAÇÕES.....	30
4.2 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	30
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

Esta dissertação de Mestrado Acadêmico *Stricto Sensu* é apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Esta pesquisa é constituída da seção “Introdução”, seguida das “referências”; após, pela inclusão do artigo original submetido/publicado em periódico Qualis A – segundo a classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES) –; e, por fim, as “Considerações finais e perspectivas” desta pesquisa.

1 INTRODUÇÃO

A *Acantose Nigricans* (AN) parece ter sido descrita pela primeira vez em 1890, por Viktor Janovsky (1847-1925) e Sigmund Pollitzer (1859-1937), no *Atlas seltener Hautkrankheiten (Atlas de doenças raras da pele)* (1, 2), ainda que os relatos históricos apresentem-na de maneira pouco convincente. A AN apresenta-se como um distúrbio mucocutâneo, caracterizando-se pelo aparecimento de superfície de coloração marrom na epiderme, coloração essa que é hiperkeratótica, focal ou difusa, mal definida, hiperpigmentada e distribuída simetricamente, principalmente nas áreas inguinal, cervical, axilar, joelhos, cotovelos, mas raramente na face (3-6). Eventualmente, afeta superfícies mucosas. Diversos estudos já associaram a presença da AN com a resistência insulínica (RI), que pode estar associada ao diabetes melito tipo 2 (DM2), obesidade e endocrinopatias (7-12). Alguns estudos realizados com crianças e adolescentes obesos demonstraram correlação entre a AN na infância como preditor de RI (13-15).

No que concerne à RI, esta trata-se de uma resposta biológica diminuída quando da estimulação da insulina em tecidos-alvo, principalmente no fígado, nos músculos e no tecido adiposo. Ela altera a eliminação da glicose, resultando em um aumento compensatório na produção de insulina pelas células beta e hiperinsulinemia. As complicações metabólicas da RI podem resultar em: hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, adiposidade visceral, hiperuricemia, marcadores inflamatórios elevados, disfunção endotelial e um estado pró-trombótico. Ainda, a progressão da RI pode originar a síndrome metabólica e o DM2. De modo geral, essa resistência é, principalmente, uma condição adquirida que está associada ao excesso de gordura corporal, embora causas genéticas também possam estar correlacionadas (16).

A hiperinsulinemia resulta em uma ativação direta e indireta do IGF-1 (fator de crescimento tipo insulina 1) – conhecido como *receptor do fator de crescimento semelhante à insulina* – e, ainda, ela origina a proliferação dos fibroblastos e queratinócitos, que dará origem à AN (1).

Ou seja, tanto a RI quanto a hiperinsulinemia contribuem para o desenvolvimento da AN. A AN pode ser definida como uma condição dermatológica que pode estar presente em gestantes obesas, hipertensas e/ou diabéticas. A sua prevalência varia de 7% a 74%, de acordo com a idade – a prevalência dessa condição dermatológica aumenta com a idade –, raça, grau de obesidade e ocorrência de endocrinopatia concomitante (1). Além disso, é mais comum em pessoas de pele escura, especialmente em afro-americanos, seguido por hispânicos e caucasianos. Segundo alguns estudos, a prevalência encontrada em latinos foi de 5,5%, enquanto que em afro-americanos foi de 13,3%. A incidência é igual em ambos os sexos (2). Outros fatores associados à AN são: DM2, obesidade, endocrinopatias, drogas e doenças malignas (2). Além disso, etnia, história familiar de diabetes e a ocorrência de obesidade são fatores que contribuem para o desenvolvimento da hiperinsulinemia, da RI e, por consequência, da AN (17).

Dentre os principais mecanismos fisiopatológicos indutores da AN em pacientes portadores de DM estão a hiperglicemia sistêmica e os efeitos dos produtos finais da glicação avançada, os quais induzem ao estresse oxidativo, disfunção endotelial e inflamação, que, por sua vez, pode acelerar os mecanismos de envelhecimento da pele e o desenvolvimento de dermatopatia diabética. De fato, a hiperinsulinemia é capaz de estimular os receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), com subsequente proliferação de queratinócitos, levando à papilomatose e à hiperqueratose na pele, tornando-a espessada e rugosa (18, 19).

O fator de crescimento epidérmico (EGF) é um importante mediador para a hiperproliferação epidérmica. Tanto o EGF quanto o seu receptor são encontrados em níveis aumentados na pele com hiperqueratose. Esse fator necessita de níveis elevados do IGF-1 ou da hiperinsulinemia para induzir a proliferação dos queratinócitos na pele (20). Portanto, nas doenças em que ocorre RI, os níveis circulantes de insulina aumentam e, por sua vez, induzem o aumento dos níveis de IGF-1, o qual irá estimular a proliferação dos queratinócitos presente na AN.

A gravidade e a extensão da doença podem ser avaliadas pelo sistema de classificação proposto por Burke *et al.*, em 1999, o qual é apresentado no Quadro 1 (21).

Quadro 1 – Escala de Burke *et al.* modificada pelos autores.* (21)

Local e escore	Descrição
Pescoço	
Grau 0	Ausente: não detectável à simples inspeção.
Grau 1	Presente: claramente presente no exame clínico, mas não visível à observação casual e a extensão não é mensurável.
Grau 2 – Leve	Limitada à base do crânio e não se estende às margens laterais do pescoço (<7,62cm).
Grau 3 – Moderada	Se estende à margem lateral do pescoço (bordo posterior do esternocleidomastóideo) (usualmente 7,62cm-15,24cm) e não é visível quando a paciente é vista de frente.
Grau 4 – Grave	Se estende anteriormente ao pescoço (>15,24cm) e é visível quando a paciente é vista de frente.

*Apenas o segmento cervical foi considerado.

Apesar de outras áreas terem sido incluídas na escala quantitativa do autor, é enfatizado que somente o pescoço apresentou significância estatística; por causa disso, outras localizações foram excluídas do estudo. Segundo Burke, um incremento da AN esteve fortemente associado à insulina de jejum elevada e ao Índice de Massa Corpórea (IMC) em indivíduos diabéticos e não diabéticos, assim como esteve associada à glicemia de jejum elevada, hipertensão arterial e diminuição do HDL em indivíduos não diabéticos (21).

É importante ressaltar que o grau de obesidade e a RI correlacionam-se com a gravidade da doença. Koh *et al.* (2016) demonstraram a utilidade da AN no sentido de predizer a RI em crianças obesas (13). Já Gutierrez *et al.* (2017) mostraram a associação que há entre a AN e a aterosclerose subclínica com espessamento da camada médio-intimal. Para esses autores, a prevalência de hiperinsulinemia no grupo estudado com AN e obesidade foi de 75%, comparado com 21,7% no grupo com obesidade, mas sem AN (22).

Os distúrbios da pele, dentre eles a AN, podem ser encontrados em cerca de um terço de todos os indivíduos com DM e ocorrem, com frequência, antes

do diagnóstico, desempenhando, assim, um papel importante no reconhecimento inicial da doença subjacente (18).

As figuras 1,2,3 e 4 são exemplos de acantose nigricans na área cervical de pacientes gestantes.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Figuras obtidas pela autora (2019).

A obesidade é considerada o problema médico mais comum encontrado na gestação (23). Um estudo de Riley *et al.* mostrou que 33,4% das mulheres com idade de 20 a 34 anos, eram obesas ($IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$) e cerca de 58,4% apresentavam sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$) (24). Nessa mesma linha, segundo um outro estudo, de Dutton *et al.*, 37% das mulheres entre 20 e 39 anos eram obesas (23).

Quanto a isso, a obesidade na gestação aumenta o risco de desenvolvimento de: diabetes melito gestacional (DMG), desordens hipertensivas, hemorragia pós-parto e macrossomia fetal. Além disso, a obesidade gestacional parece estar associada ao risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, natimorto, doenças cardíacas congênitas e defeitos no tubo neural do concepto, devido às anormalidades do metabolismo da glicose durante o período gestacional (23).

Durante a gestação, observa-se, normalmente, o aumento do peso da gestante quando comparado ao peso pré-gestacional. No entanto, o aumento de peso excessivo está associado ao aparecimento de DMG, obesidade e síndromes hipertensivas da gestação.

O Instituto de Medicina Americano preconiza que as gestantes obesas, durante a gravidez, aumentem de 4,95kg a 9kg, e as pacientes com sobrepeso aumentem de 6,8kg a 11,25kg (24).

Quanto à obesidade gestacional, um estudo canadense mostrou que as mulheres com sobrepeso ou obesidade pré-gestacional são mais propensas ao ganho excessivo de peso durante a gestação do que as mulheres com peso normal. Nesse estudo, cerca de 47% das mulheres com peso normal excederam o ganho preconizado, enquanto 78% das pacientes com sobrepeso e 72% das obesas ultrapassaram o ganho preconizado (23).

A intolerância à glicose pode originar o diabetes melito tipo 1 (DM1), o diabetes melito tipo 2 (DM2) e o diabetes melito gestacional (DMG). A causa mais comum de intolerância à glicose na gestação é o DMG, enquanto que 10% a 12% da intolerância à glicose na gestação são por DM1 ou DM2 (25). O DMG é uma condição metabólica que apresenta prevalência entre 7% a 13% e que pode ocasionar alta morbidade materna e fetal (26).

Além da necessidade do cuidado com o peso pré-gestacional e durante a gestação, bem como com a glicose, é preciso considerar que, durante a gravidez, há um aumento progressivo da RI, que se inicia no segundo trimestre e tende a piorar no terceiro trimestre. Existem duas situações que agravam a RI na gestação: o aumento da adiposidade materna e a dessensibilização à insulina causada pelos hormônios produzidos pela placenta (26). Portanto, quanto mais avança a gestação para o terceiro trimestre, maior é o tamanho da placenta e, com isso, mais altas estarão as taxas dos hormônios produzidos por ela, agravando sobremaneira a RI.

No que concerne a isso, merece ser citado o estudo realizado por Yilmaz *et al.* (2011) sobre AN como valor preditivo para o desenvolvimento do DMG. A prevalência de AN entre as gestantes que desenvolveram DMG foi de 35,8%, enquanto no grupo sem AN cerca de 9,2% das gestantes desenvolveram DMG. Os autores concluíram que a probabilidade de gestantes com AN desenvolverem DMG foi 5,5 vezes (IC95% 2,6-11,6) maior do que em gestantes sem AN (25).

A hipertensão arterial (HA) é uma morbidade gestacional que apresenta cerca de 6% a 9% de prevalência e é causa de mortalidade materna em cerca de 15% das gestantes. (27). Algumas condições que se associam à RI – tais como a obesidade e o DMG – podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de HA (27). Alguns estudos sugerem que a RI pode preceder ou induzir o aparecimento da HA (9,27).

Acerca dos possíveis mecanismos para que a RI ou a hiperinsulinemia induzam a HA são o aumento da reabsorção renal de sódio e a ativação do sistema nervoso simpático (27). Negrato *et al.* (2009) encontraram associação entre o desenvolvimento de HA na gestação e a alta frequência e a extensão da AN. A prevalência de AN encontrada foi de 49,1% no grupo de pacientes gestantes normotensas e cerca de 77,7% no grupo de pacientes hipertensas (27). Sobre isso, cabe dizer que Clapauch *et al.* conduziram um estudo longitudinal, o qual comprovou a elevada prevalência da AN no pescoço; isso foi considerado fator de risco independente para a pré-eclampsia na gestação (9).

Assim, com base nesses estudos aqui abordados, para esta pesquisa, buscou-se identificar a taxa de prevalência da AN em gestantes de alto risco do

Ambulatório de Atendimento às Gestantes de Alto Risco do Hospital Geral de Caxias do Sul. Os resultados encontrados são mostrados na seção 3 desta dissertação.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbato MT, Criado PR, Silva AK, Averbek E, Guerine MB, Sá NB. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):97-104.
2. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. 2015;33(4):466-70.
3. Brady MF RP. Acanthosis Nigricans. In: Publishing S, editor. internet: Treasure Island (FL); 2021.
4. Panda S, Das A, Lahiri K, Chatterjee M, Padhi T, Rathi S, et al. Facial Acanthosis Nigricans: A Morphological Marker of Metabolic Syndrome. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):591-7.
5. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, et al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):1857-65.
6. Rosário F, Caldeira J. Acanthosis Nigricans revisited. *Revista Portuguesa de Medicina Interna*. 2001:217-21.
7. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Treviño-Alvarez AM, Gómez-Flores M, Montes-Villarreal J, Álvarez-Villalobos NA, et al. Acanthosis nigricans in the knuckles: An early, accessible, straightforward, and sensitive clinical tool to predict insulin resistance. *Dermatoendocrinol*. 2018;10(1):e1471958.
8. Singh SK, Agrawal NK, Vishwakarma AK. Association of Acanthosis Nigricans and Acrochordon with Insulin Resistance: A Cross-Sectional Hospital-Based Study from North India. *Indian J Dermatol*. 2020;65(2):112-7.
9. Hoirisch-Clapauch S, Benchimol-Barbosa PR. Markers of insulin resistance and sedentary lifestyle are predictors of preeclampsia in women with adverse obstetric results. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(12):1285-90.
10. Sadeghian G, Ziaie H, Amini M, Ali Nilfroushzadeh M. Evaluation of insulin resistance in obese women with and without acanthosis nigricans. *J Dermatol*. 2009;36(4):209-12.
11. Bhagyanathan M, Dhayanithy D, Parambath VA, Bijayraj R. Acanthosis nigricans: A screening test for insulin resistance - An important risk factor for diabetes mellitus type-2. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(1):43-6.
12. Zhu C, Cui R, Gao M, Rampersad S, You H, Sheng C, et al. The Associations of Serum Uric Acid with Obesity-Related. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5438157.
13. Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(4):251-8.
14. Velazquez-Bautista M, López-Sandoval JJ, González-Hita M, Vázquez-Valls E, Cabrera-Valencia IZ, Torres-Mendoza BM. Association of metabolic

syndrome with low birth weight, intake of high-calorie diets and acanthosis nigricans in children and adolescents with overweight and obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(1):11-7.

15. Palhares HMDC, Zaidan PC, Dib FCM, Silva APD, Resende DCS, Borges MF. Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):301-8.
16. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
17. Abraham C, Rozmus CL. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents? A systematic review. *J Sch Nurs.* 2012;28(3):195-205.
18. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):541-53.
19. Mendes AL, Miot HA, Haddad V. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):8-20.
20. Krane JF, Murphy DP, Carter DM, Krueger JG. Synergistic effects of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I/somatomedin C (IGF-I) on keratinocyte proliferation may be mediated by IGF-I transmodulation of the EGF receptor. *J Invest Dermatol.* 1991;96(4):419-24.
21. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999;22(10):1655-9.
22. Guevara-Gutiérrez E, Tlacuilo-Parra A, Gutiérrez-Fajardo P, Sánchez-Tenorio T, Barba-Gómez F, Miranda-Díaz A. A study of the association of acanthosis nigricans with subclinical atherosclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(2):190-4.
23. Dutton H, Borengasser SJ, Gaudet LM, Barbour LA, Keely EJ. Obesity in Pregnancy: Optimizing Outcomes for Mom and Baby. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):87-106.
24. Riley L, Wertz M, McDowell I. Obesity in Pregnancy: Risks and Management. *Am Fam Physician.* 2018;97(9):559-61.
25. Yılmaz E, Kelekci KH, Kelekci S. Skin tag and acanthosis nigricans: do they have a predictive value for gestational diabetes mellitus? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(7):419-22.
26. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes.* 2007;25(2):57-62.
27. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, Calderon leM, et al. Association between insulin resistance, glucose intolerance, and hypertension in pregnancy. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(1):53-9.

3 ARTIGO

Acantose nigricans em gestantes de alto risco

Acanthosis nigricans in high-risk pregnant women

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Grasiela Cássia Monteiro ¹ ORCID 0000-0001-5110-8626

Rosa Maria Rahmi ² ORCID 0000-0003-1547-6282

José Mauro Madi ³ ORCID 0000-0002-2345-4713

Gabriela Neuvald Pezzella ⁴ ORCID 0000-0001-8989-8176

¹ Dermatologista. Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

² Endocrinologista. Doutora e mestra em Ciências e professora no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

³ Ginecologista/Obstetra. Doutor e mestre em Obstetrícia e professor titular na disciplina de Tocoginecologia do curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Professor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.

⁴ Médica-residente no Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Trabalho realizado no Ambulatório de Atendimento à Gestante de Alto Risco do Hospital Geral de Caxias do Sul e no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul (UCS).

Declaração de conflito de interesses: não há.

]

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência da Acanthosis Nigricans (AN) em gestantes de alto risco.

Métodos: Estudo de prevalência em amostra de conveniência, no período de 30/11/2018 a 30/11/2019, no Ambulatório de Atendimento à Gestante de Alto Risco do Hospital Geral de Caxias do Sul. Foram avaliadas gestantes de 2º e/ou 3º trimestres para assistência pré-natal de alto risco, portadoras de diabetes melito (DM), hipertensão arterial (HA) ou obesidade. Com vista à identificação da AN, todas as pacientes tiveram a sua área cervical examinada. As participantes foram distribuídas em Grupo 1 e Grupo 2, gestantes com e sem AN, respectivamente.

Resultados: A prevalência da AN observada na amostra (n=401) foi de 53,4%. Dentre as 98 gestantes obesas, 186 hipertensas e 117 diabéticas, a AN foi identificada em 66,3% (n=65), 53,2% (n=99) e 50 (42,7%), respectivamente. A regressão logística bivariada ressaltou a associação entre a AN e o DM das participantes [p<0,03; OR 1,96 (1,09-3,54)], assim como a obesidade [p<0,0001; OR 3,33 (2,14-5,18)]. A HA [p=0,67; OR 1,12 (0,65–1,93)] e a idade gestacional [p=0,44; OR 0,99 (0,97-1,01)] não se associaram à AN.

Conclusão: Ficou evidenciado que um rápido exame clínico da área cervical da gestante, mesmo em nível primário de atendimento, pode identificar com facilidade a alteração cutânea, permitindo a sua abordagem antes mesmo dos resultados laboratoriais, e evitar desfechos perinatais desfavoráveis precoces.

Palavras-chave: Acanthosis nigricans, resistência insulínica, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial.

Abstract:

Objective: To assess the prevalence of Acanthosis Nigricans (AN) in high-risk pregnancies.

Methods: A prevalence study in High-Risk Pregnancy Health Unit at the Hospital Geral de Caxias do Sul was carried out between November, 2018 to November, 2019. It was evaluated second and third trimesters high-risk pregnant woman with Diabetes Mellitus (DM), arterial hypertension or obesity. In order to identify

AN, all the patients had their neck examined. The participants were included in two groups: Group 1 (with AN) and Group 2 (without AN).

Results: The prevalence of AN was 53,4% in 401 pregnant woman enrolled. Among those it was observed 98 patients with obesity, 186 with hypertension and 117 with DM. AN was identified in 66,3%(n=65), 53,2%(n=99) and 50 (42,7%) ,respectively. Bivariate logist regression highlighted the association between AN and DM [$p < 0,03$; OR 1,96 (1,09-3,54)], as well obesity [$p < 0,0001$; OR 3,33 (2,14-5,18)]. Hypertension [$p = 0,67$; OR 1,12 (0,65–1,93)] and gestational age [$p = 0,44$; OR 0,99 (0,97-1,01)] were not associated to AN.

Conclusion: It was evident that a quick clinical examination of the pregnant woman's cervical area, even at the primary level of care, can easily identify the skin change, allowing its approach even before laboratory results, thus avoiding perinatal outcomes.

Keywords: Acanthosis nigricans, insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension.

Introdução

A Acanthosis Nigricans (AN) parece ter sido descrita pela primeira vez em 1890, por Viktor Janovsky (1847-1925) e Sigmund Pollitzer (1859-1937), no *Atlas seltener Hautkrankheiten (Atlas de doenças raras da pele)*, ainda que os relatos históricos apresentem-na de maneira pouco convincente (1) (2). A AN apresenta-se como um distúrbio mucocutâneo, que se caracteriza por superfície de coloração marrom hiperkeratótica focal ou difusa, mal definida, hiperpigmentada e distribuída simetricamente, principalmente nas áreas inguinal, cervical, axilar, joelhos, cotovelos, mas raramente na face (3-6). Eventualmente afeta superfícies mucosas. Diversos estudos já associaram a presença da AN com a resistência insulínica (RI), que pode estar associada ao diabetes melito tipo 2 (DM2), obesidade e endocrinopatias (7-12). Alguns estudos realizados em crianças e adolescentes obesos demonstraram correlação entre a AN na infância como preditor de RI (13-15).

No que concerne à RI, esta trata-se de uma resposta biológica diminuída quando da estimulação da insulina em tecidos-alvo, principalmente no fígado, nos músculos e no tecido adiposo. Ela altera a eliminação da glicose, resultando em um aumento compensatório na produção de insulina pelas células beta e hiperinsulinemia. As complicações metabólicas da RI podem resultar em hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, adiposidade visceral, hiperuricemia, marcadores inflamatórios elevados, disfunção endotelial e um estado pró-trombótico. Ainda, a progressão da RI pode originar a síndrome metabólica e o DM2. De modo geral, essa resistência é, principalmente uma condição adquirida que está associada ao excesso de gordura corporal, embora causas genéticas também possam estar correlacionadas (16).

A AN pode ser definida como uma condição dermatológica que pode estar presente em gestantes que são obesas, hipertensas e/ou diabéticas. A sua prevalência varia de 7% a 74% de acordo com a idade – a prevalência de AN aumenta com a idade – raça, grau de obesidade e a ocorrência de endocrinopatia concomitante (1). A AN é mais comum em pessoas de pele escura, especialmente em afro-americanos, seguidos pelos hispânicos e caucasianos. Quanto a isso, a prevalência encontrada nos latinos foi de 5,5% e nos afro-americanos foi de 13,3%. A incidência é igual em ambos os sexos (2). Outros fatores associados à AN são: DM2, obesidade, endocrinopatias, drogas e doenças malignas (2). Além disso, há outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da hiperinsulinemia, da RI e, por consequência, da AN, tais como: etnia, história familiar de diabetes e a ocorrência de obesidade (17).

Esses dados mostram que há uma relação entre os distúrbios da pele, dentre eles a AN, que podem ser encontrados em cerca de um terço de todos os indivíduos com DM e ocorrem, com frequência, antes do diagnóstico, desempenhando, assim, um papel importante no reconhecimento inicial da doença subjacente (18).

As figuras de 1 a 4 mostram o pescoço de pacientes gestantes com AN.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Fonte: Arquivo pessoal da autora (2019).

A hiperinsulinemia resulta em uma ativação direta e indireta do IGF-1 – conhecido como receptor do fator de crescimento semelhante à insulina – e, ainda, ela origina a proliferação dos fibroblastos e queratinócitos, que dará origem à AN (1). De fato, a hiperinsulinemia é capaz de estimular os receptores IGF-1 com subsequente proliferação de queratinócitos, levando à papilomatose e à hiperqueratose na pele, a qual fica espessada e rugosa (18, 19).

O fator de crescimento epidérmico (EGF) é um importante mediador para a hiperproliferação epidérmica. Tanto o EGF quanto o seu receptor são encontrados em níveis aumentados na pele com hiperqueratose. Esse fator necessita de níveis elevados do IGF-1 ou da hiperinsulinemia para induzir a proliferação dos queratinócitos na pele (20). Portanto, nas doenças em que ocorre RI, os níveis circulantes de insulina aumentam e, por sua vez, induzem o aumento dos níveis de IGF-1, o qual, desse modo, irá estimular a proliferação dos queratinócitos presente na AN.

A gravidade e a extensão da doença podem ser avaliadas pelo sistema de classificação proposto por Burke *et al.*, em 1999, o qual é apresentado no Quadro 1 (21).

Quadro 1 – Escala de Burke *et al.* modificada pelos autores. (21)

Local e escore	Descrição
Pescoço	
Grau 0	Ausente: não detectável à simples inspeção.
Grau 1	Presente: claramente presente no exame clínico, mas não visível à observação casual; e extensão não mensurável.
Grau 2 – Leve	Limitada à base do crânio e não se estende às margens laterais do pescoço (<7,62cm).
Grau 3 – Moderada	Se estende à margem lateral do pescoço (bordo posterior do esternocleidomastóideo) (usualmente 7,62cm-15,24cm) e não é visível quando a paciente é vista de frente).
Grau 4 – Grave	Se estende anteriormente ao pescoço (>15,24cm) e é visível quando a paciente é vista de frente.

* Apenas o segmento cervical foi considerado.

Apesar de outras áreas, como axilas e joelhos terem sido incluídas na escala quantitativa do autor, é enfatizado que somente o pescoço apresentou significância estatística, e, assim, outras localizações foram excluídas deste estudo (21).

É importante ressaltar que o grau de obesidade e a RI correlacionam-se com a gravidade da obesidade. Já Gutierrez *et al.* (2017) mostraram a associação que há entre a AN e a aterosclerose subclínica com espessamento da camada médio-intimal. Para esses autores, a prevalência de hiperinsulinemia

no grupo estudado com AN e obesidade foi de 75%, comparado com 21,7% no grupo com obesidade, mas sem AN (22).

A obesidade é considerada o problema médico mais comum encontrado na gestação. A obesidade durante esse período aumenta o risco de desenvolvimento de DMG, desordens hipertensivas da gestação, hemorragia pós-parto e macrosomia fetal. Além disso, a obesidade gestacional parece estar associada ao risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, natimorto, doenças cardíacas congênitas e defeitos do tubo neural no concepto, devido às anormalidades do metabolismo da glicose no período gestacional (23).

No que concerne à intolerância à glicose, esta pode originar o diabetes melito tipo 1 (DM1), o DM2 e o diabetes melito gestacional (DMG). A causa mais comum de intolerância à glicose na gestação é o DMG, enquanto 10% a 12% da intolerância à glicose na gestação são por DM1 ou DM2 (25). O DMG é uma condição metabólica que apresenta prevalência entre 7% a 13% e que pode ocasionar alta morbidade materna e fetal (26).

A gestação é uma condição caracterizada pelo aumento progressivo da RI, que se inicia no segundo trimestre e tende a piorar no terceiro trimestre. Existem duas situações que agravam a RI na gestação: o aumento da adiposidade materna e a dessensibilização à insulina causada pelos hormônios produzidos pela placenta (26). Portanto, quanto mais a gestação vai para o terceiro trimestre, maior é o tamanho da placenta e mais altas estarão as taxas dos hormônios produzidos por ela, agravando sobremaneira a RI.

Além de todas essas doenças, cabe dizer que, a hipertensão arterial (HA) é uma morbidade gestacional para a qual merece ser dada importância, pois apresenta cerca de 6% a 9% de prevalência e é causa de mortalidade materna em cerca de 15% das grávidas (27). Negrato *et al.* (2009) encontraram associação entre o desenvolvimento de HA na gestação e a alta frequência e a extensão da AN. A prevalência de AN encontrada foi de 49,1% no grupo de pacientes gestantes normotensas e cerca de 77,7% no grupo de pacientes hipertensas (27). Clapauch *et al.* conduziram um estudo longitudinal que comprovou a elevada prevalência da AN no pescoço e que foi considerado fator de risco independente para a pré-eclâmpsia na gestação (9).

Metodologia

Para esta pesquisa, foi realizado um estudo de prevalência, descritivo, transversal, em amostra de conveniência, no período de 30 de novembro de 2018 a 30 de novembro de 2019, no Ambulatório de Atendimento à Gestante de Alto Risco do Hospital Geral de Caxias do Sul (AAGAR/HG). As participantes – gestantes de 2º e/ou 3º trimestres gestacionais – foram encaminhadas pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Caxias do Sul para assistência pré-natal de gravidez de alto risco, a saber: diabéticas (composto de DMG, DM1 e DM2), hipertensas (composto de hipertensão prévia, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e hipertensão prévia com pré-eclâmpsia superajuntada) e obesas com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 .

O projeto foi elaborado em consonância com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos e aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde através da resolução nº 466/2012. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Caxias do Sul, com CAAE 03297018.0.0000.5341 e parecer número 3.327.305.

A participação da gestante na pesquisa esteve condicionada aos critérios de inclusão, a saber: idade superior a 18 anos; concordar em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Autorização de Uso de Imagem e Depoimentos (TAUID).

O critério para diagnóstico do diabetes foi: (1) rastreio da glicemia no início da gravidez, por ocasião da solicitação dos exames de primeiro trimestre, segundo os seguintes resultados: teste de glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL (diagnóstico de DMG), ≥ 126 mg/dL (diagnóstico de DM1 ou DM2) ou ≥ 200 mg/dL, aleatoriamente (diagnóstico de DM1 ou DM2); (2) teste oral de tolerância à glicose após ingestão de 75 gramas de glicose anidra, entre a 24ª e a 28ª semana gestacional, cujos resultados deveriam ser superiores, no mínimo, em um ponto da curva, aos seguintes valores: jejum – 92mg/dL (5,1mmol/L), 1 hora – 180mg/dL (10,0mmol/L) e 2 horas – 153mg/dL (8,5mmol/L) (28, 29). Foram

considerados exames realizados no AAGAR/HG ou anotado na Carteira de Gestante.

Foram consideradas hipertensas todas as gestantes que apresentaram duas ou mais aferições da pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg no membro superior, com intervalo de uma hora, em repouso, sentadas ou em decúbito lateral esquerdo, ou que já tivessem o diagnóstico de HA anotado na Carteira de Gestante (30).

Foram considerados critérios de exclusão do estudo: doença renal (taxa de filtração glomerular ≤ 60 ml/min) ou hepática (exame laboratorial de transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e/ou transaminase glutâmica pirúvica (TGP) duas vezes superior ao valor de referência (para TGO, 5-40U/L e para TGP, 7-56U/L); gestantes portadoras de doença do tecido conectivo (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide), gestantes que não aceitassem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); incapacidade de entendimento dos termos constantes do TCLE e do TAUID.

Na primeira consulta, foi realizado o cálculo do IMC pré-gestacional, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020). Assim sendo, as que apresentaram IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m² foram consideradas normais; as que apresentaram IMC entre 25,0 a 29,9 kg/m², com sobrepeso; as que apresentaram IMC ≥ 30 kg/m², com obesidade (31).

Com o intuito de identificar a AN, no período citado, todas as pacientes tiveram a sua área cervical examinada pela mesma avaliadora médica dermatologista. Caso identificada a lesão cutânea, com fita métrica procedia-se à medição do diâmetro do pescoço e da largura da AN, quando existente, conforme a classificação proposta por Burke *et al.*, em 1999 (21) e descrito no Quadro 1. Designou-se com escore de grau zero, quando da ausência de AN; grau 1, quando a AN estivesse presente, mas a extensão não pudesse ser mensurada; grau 2 ou leve, quando a AN estivesse limitada à base do crânio e a extensão fosse inferior a 7,62 cm; grau 3 ou moderada, caso a AN se estendesse até a margem lateral do pescoço, mas não fosse visível com a gestante vista de frente (7,62 cm a 15,24 cm); grau 4 ou grave, quando a AN se

estendesse anteriormente ao pescoço e fosse visível caso a gestante fosse vista de frente (>15,24cm).

Burke *et al.* (21) desenvolveram a escala a partir de dois observadores independentes que tentaram classificar e quantificar a existência da AN em 406 indivíduos. A área com maior concordância interobservadores foi a área cervical, posto que cerca de 93% dos indivíduos examinados, com qualquer sinal de AN, apresentavam envolvimento cervical (6). Por esse motivo, neste nosso estudo, foi analisada a AN somente na área cervical. Eventualmente, realizava-se foto específica da lesão, a fim de ter documentação fotográfica.

Foi realizado exame clínico da área cervical de todas as gestantes usuárias do ambulatório que fossem portadoras de algum tipo de HA, DM ou obesidade. A avaliadora não dispunha dos dados clínicos e laboratoriais por ocasião do exame clínico.

As participantes foram incluídas em dois braços: grupo 1: gestantes com acantose nigricans; e grupo 2: gestantes sem acantose nigricans. Na sequência, as participantes selecionadas foram submetidas a um exame clínico e aferição da pressão arterial no membro superior direito. Foi realizada avaliação do peso corporal na primeira consulta, para calcular o IMC das participantes do estudo. Foi considerado o peso pré-gestacional para o cálculo do IMC devido ao ganho de peso variável e esperado durante a gestação. O ganho de peso (delta peso) foi calculado pela diferença entre o peso pré-gestacional e o peso no dia do exame clínico (segundo e/ou terceiro trimestre).

Os dados obstétricos (idade, número de gestações e paridade, história familiar de diabete, obesidade e hipertensão) foram obtidos a partir da consulta à Carteira de Gestante e à Ficha Perinatal hospitalar e confirmados por anamnese. Foi realizada a dosagem de glicose, teste de tolerância oral à glicose com 75g de glicose com as dosagens em jejum, 1 hora e 2 horas após a ingestão da glicose, e creatinina para avaliação da função renal.

Avaliação dos dados foi realizada com descrição bivariada das variáveis. Testes estatísticos foram realizados para avaliar possíveis associações.

O software estatístico usado para este estudo foi o R *project* versão 3.5.2. Na regressão logística do binômio multivariável, foram utilizadas como variáveis:

a hipertensão arterial, o diabetes melito, a obesidade, a idade gestacional e a história familiar de diabetes/hipertensão/obesidade.

Ampliou-se a aplicação desses métodos para situações com duas variáveis de confusão, sendo algumas com dois ou mais níveis de exposição ou com valores contínuos, para verificar as estimativas por ponto e por intervalo da razão de chances geradas por cada modelo multivariado.

Desfechos de diferentes frequências foram analisados para examinar como os modelos de Cox, log-binomial, Poisson e logístico e comportaram-se para estimar a razão de chances, à medida que a prevalência do desfecho aumentava. Valores de referência para as estimativas ajustadas das razões das chances e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para as associações entre cada desfecho e respectiva exposição principal foram obtidos pela estratificação de Mantel-Haenszel, controlando para o efeito dos potenciais variáveis confundidoras. As estimativas da razão de chances com respectivos IC95% foram calculadas usando-se modelos de regressão de Cox, log-binomial e Poisson, e as razões de chances brutas e ajustadas (IC 95%). Em seguida, para cada desfecho de interesse, uma variável de confusão foi testada com valores contínuos. As regressões de Cox e Poisson foram realizadas fixando tempo de seguimento igual à unidade para todos os participantes e utilizando estimadores de variância robusta. Uma vez observado um desempenho apropriado do modelo no processo de validação, os bancos de dados (modelagem e validação) foram combinados para a obtenção do escore final.

Nesse processo, não foram incluídas ou removidas variáveis, o que resultou simplesmente na obtenção de estimativas mais precisas para os coeficientes já previamente calculados. Foram, também, apresentadas as mesmas estatísticas de desempenho descritas acima. O modelo logístico resultante seguiu a fórmula abaixo e apresentou estimativas diretas da probabilidade de ocorrência do desfecho. Esse processo é entendido mais apropriado na obtenção de estimativas de evento. A aplicação do modelo logístico é mais adequada para prognóstico de risco individual, principalmente em paciente com risco muito elevado no modelo aditivo. Eis o modelo:

$$P(\text{evento}) = 1 / 1 + \exp [-(\beta_0 + \beta_1x_1 + \dots + \beta_k x_k)]$$

Resultados

No período de novembro de 2018 a novembro de 2019, foram avaliadas e incluídas no estudo 401 gestantes que atendiam aos critérios de inclusão. Foram excluídas duas pacientes do estudo por não saberem quantificar o seu peso pré-gestacional impossibilitando o cálculo do IMC pré-gestacional.

A taxa de prevalência da AN na amostra foi de 53,4% (214/401). A obesidade foi identificada em 98 participantes (24,4%) da amostra estudada; a HA, em 186 participantes (46,4%); e o DM, em 117 participantes (29,2%). Das 98 pacientes obesas, 66,3% (65/98) apresentaram AN no exame clínico; das 186 gestantes hipertensas, a prevalência da AN foi de 53,2% (99/186); e das 117 gestantes com DM, a AN esteve presente em 50 (42,7%).

A Tabela 1 apresenta a distribuição das variáveis observadas na população incluída no estudo, com ou sem AN. Houve diferença estatística entre os grupos com e sem AN, sobressaem a mediana dos IMC, o peso pré-gestacional, as medidas obtidas na AN, a pressão arterial sistólica e diastólica e o peso no dia do exame.

As variáveis glicemia, idade materna e variação de peso (delta peso) durante a gestação não mostraram diferença estatística entre os grupos com e sem acantose.

Tabela 1 – Distribuição das frequências das variáveis analisadas nos grupos com e sem AN

Variáveis	Acantose + (n=214)	Acantose - (n=187)	P
	Mediana [IQR]	Mediana [IQR]	
Idade materna	32 [27; 36]	31 [26; 35]	0,09
Medida da AN	28 [24; 32]	0 [0; 0]	<0,01
Glicemia	88,5 [80; 97]	87 [76,5; 96]	0,07
PAS	130 [110; 130]	110 [110; 130]	<0,01
PAD	80 [70; 80]	70 [70; 80]	<0,01
IMC	34,4 [29,4; 39,6]	28,7 [25,1; 33,3]	<0,01
Peso pré (kg)	89 [77,7; 103,2]	75 [64,7; 88,5]	<0,01
Peso no dia (kg)	94,2 [83,7; 108]	80 [69,7; 93]	<0,01
Delta peso	4,3 [1,0; 10,8]	4 [0,6; 9,3]	0,3
IG (semanas)	30 [24; 33]	27 [21,5; 32]	<0,01

AN: acantose nigricans (cm); IQR: intervalo interquartil; IMC: índice de massa corpórea; delta peso: diferença entre o peso no dia do exame e o peso pré-gestacional; medida

cervical: diâmetro do pescoço em centímetros; PAS e PAD: pressões sistólica e diastólica em mmHg; glicemia: de jejum na 1ª consulta; peso pré: peso pré-gestacional; IG: idade gestacional.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das diferentes morbidades na amostra estudada, sob a forma de números absolutos e percentuais, bem como as taxas de AN observadas em cada morbidade.

Tabela 2 – Características basais da população nos grupos com e sem AN

	Amostra (n=401)	AN + (n=214)	AN – (n=187)
	n (%)	n (%)	n (%)
HÁ	186 (46,4)	99 (53,2)	87 (46,8)
DM	117 (29,2)	50 (42,7)	67 (57,3)
Obesidade	98 (24,4)	65 (66,3)	33 (33,7)

AN: Acantose Nigricans; AN + grupo com acantose; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes melito.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos graus de AN conforme a classificação de Burke *et al.* (1999) identificada em cada morbidade.

Nas gestantes com HA (n=99), 5 (5%) apresentaram AN grau 3 e 94 (95%) grau 4. Nas com DM (n= 50), 2 (4%) apresentaram AN grau 3 e 48 (96%) grau 4. Nas com obesidade, 65 (66,3%), 2 (3%) apresentaram grau 3 e 63 (97%) grau 4.

Tabela 3 – Distribuição dos graus de Burke *et al.* na amostra estudada

	AN + (n=214)	Graus	
		3	4
	n (%)	n (%)	n (%)
HA	99 (53,2)	5 (5)	94 (95)
DM	50 (42,7)	2 (4)	48 (96)
Obesidade	65 (66,3)	2 (3)	63 (97)

* Graus conforme a classificação de Burke *et al.* ²¹ AN + Grupo com AN; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes melito.

A Tabela 4 apresenta a regressão logística bivariada, na qual ficam ressaltadas a associação entre a AN e o DM das participantes [$p < 0,03$; OR 1,96 (1,09-3,54)], assim como a obesidade [$p < 0,0001$; OR 3,33 (2,14-5,18)]. A HA [$p = 0,67$; OR 1,12 (0,65–1,93)] e a idade gestacional [$p = 0,44$; OR 0,99 (0,97-1,01)] não se associaram à AN.

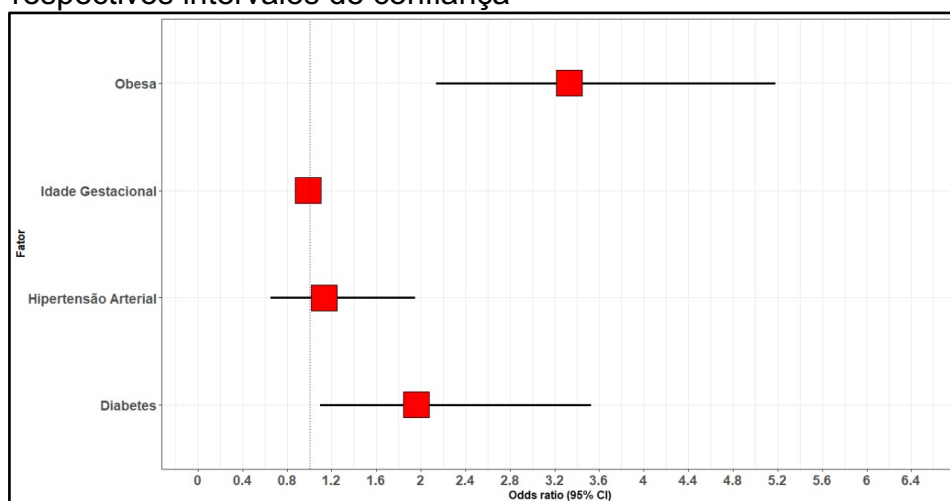
Tabela 1 – Análise multivariada das variáveis estudadas em relação à presença de AN

Variáveis	Valor de OR	p	IC 95%	
Hipertensão arterial	1,12	0,67	0,65	1,93
Diabete melito	1,96	0,03	1,09	3,54
Obesidade (IMC ≥ 30)	3,33	0,000	2,14	5,18
Idade gestacional	0,99	0,44	0,97	1,01

Diabete melito: DMG, DM1 e DM2; Obesidade: IMC ≥ 30 ; Idade gestacional em semanas; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança.

A Figura 5 ilustra os resultados observados na Tabela 4, que demonstra a associação entre a AN e a obesidade e o DM, mas não com a HA e idade gestacional.

Figura 5 – Forest Plot para visualização de múltiplos OR com os respectivos intervalos de confiança



Discussão

A importância deste estudo está relacionada à escassa literatura divulgada e possui importância clínico-epidemiológica sobre a associação entre a AN e gestantes de risco aumentado nas morbidades envolvidas como diabetes melito, hipertensão arterial e obesidade. Além disso, some-se a isso o rigor metodológico imposto à pesquisa, posto que a aferição da lesão cutânea foi realizada sempre pela primeira autora da pesquisa.

Os estudos mais recentes têm demonstrado forte associação entre o DM e a ocorrência de AN, mesmo fora do ciclo gravídico (32). A epidemiologia da AN ainda não está bem estabelecida. A maioria dos estudos têm mencionado sua prevalência entre populações de adolescentes obesos e/ou diabéticos. Esses estudos têm sido realizados em faixas etárias incipientes, diferentes raças, dados antropométricos diversos, sem analisar a importante conotação clínica que parece existir entre as diferentes situações mórbidas (33).

Assim, a pesquisa da associação entre AN e gravidezes de risco ganha foro conquanto a literatura apresente publicações escassas, relacionando a AN com adultos de ambos os gêneros e adolescentes. Na prática diária, a AN pode ser interpretada sob dois aspectos conhecidos de sobejo: como uma ferramenta diagnóstica de fácil manejo, acessível e gratuita, sugerindo hiperinsulinemia secundária à RI e comportando-se como um marcador precoce da RI, mesmo na ausência de sobrepeso ou obesidade (7).

Panda *et al.*, em uma narrativa um pouco mais abrangente, propõem que a AN deva ser considerada um marcador morfológico precoce de uma síndrome metabólica (4). Assim, a identificação da AN deve ser interpretada como um especial motivo para que se aconselhe famílias portadoras da lesão cutânea sobre suas causas e consequências e, assim, motivá-las a fazer mudanças em seus estilos de vida, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares e/ou DM. A triagem da AN no pescoço e na axila parece ser uma forma não invasiva e com boa relação custo-benefício para a identificação de indivíduos com excesso de peso, assintomáticos, com ou em risco de desenvolver RI (34).

Gómez-Flores *et al.* (2015) conduziram um estudo prospectivo, transversal e observacional com 703 pacientes selecionadas aleatoriamente. A média das idades das participantes era de $19,1 \pm 1,7$ anos. A AN foi identificada em 47,8% das participantes, em diferentes regiões corporais examinadas. A prevalência aumentou de 41% – dentre as de peso normal – para 86%, dentre as obesas.

Segundo os autores, a AN apresenta alta prevalência dentre jovens latino-americanos, o que limita, de certa maneira, os resultados apresentados. Em discordância com os estudos originais de Burke *et al.*, Gómez-Flores *et al.* (2015) referem o aparecimento da AN nas articulações dos dedos, sendo esse local o mais precoce quando da evolução para a obesidade. Para esses autores, a presença de AN nas articulações dos dedos de qualquer paciente, mesmo que ele tenha um IMC normal, pode indicar a probabilidade de uma manifestação clínica precoce de RI e de suas consequências metabólicas (33).

Payne *et al.* (2013) citam que a AN está tão intimamente ligada à RI, que tem sido chamada de substituto clínico da hiperinsulinemia determinada em laboratório. A presença de AN pode, portanto, indicar pacientes com RI, permitindo, desse modo, a implementação de intervenções que possam prevenir a progressão para o DM2. Os autores relatam 30 pacientes que apresentaram IMC elevado e correlacionaram a RI com a AN em diferentes segmentos corporais (35). Neste nosso estudo, dentre 401 gestantes de alto risco – a saber, diabéticas, hipertensas e obesas – a prevalência da AN foi de 53,4% ($n=214$), enquanto a medida da AN apresentou mediana de 32cm. No presente estudo a obesidade esteve correlacionada com graus maiores de AN (tabela 3).

A globalização da obesidade e as taxas aumentadas do DM2 são claramente reconhecidas como problemas emergentes e crescentes, com enorme impacto sobre a morbidade, mortalidade e economia de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Isso é consequência de um risco cardiovascular extremamente alto associado a ambos os distúrbios. Assim sendo, qualquer marcador clínico que reconheça com facilidade essas doenças antes de seu aparecimento evidente ou de suas complicações torna-se absolutamente justificado. Uma dessas anormalidades iniciais e assintomáticas

é a RI, uma característica primária ligada a estudos epidemiológicos sobre obesidade, DM2, HA, dislipidemia, câncer e outras comorbidades (36).

O aumento da glicose sérica causa danos a uma ampla gama de tipos de células, incluindo células endoteliais, neurônios e células renais, mas também a queratinócitos e a fibroblastos. As doenças de pele podem ser encontradas em cerca de um terço de todas as pessoas com DM e, frequentemente, ocorrem antes do diagnóstico, desempenhando, assim, um papel importante no reconhecimento inicial da doença subjacente. Desse modo, a identificação das lesões pode ser fundamental para o primeiro diagnóstico e para o tratamento adequado do diabetes (18)

Neste estudo, a prevalência da AN entre as diabéticas foi de 42,7%, e a regressão logística bivariada identificou associação entre a AN e o DM das participantes [$p < 0,03$; OR 1,96 (1,09-3,54)].

Rajput *et al.* (2013) mostraram associação do DMG com a idade materna elevada, alto nível socioeconômico, elevado IMC pré-gestacional, ganho de peso elevado durante a gestação com a presença de AN e história familiar de DM, HA e história pregressa de DMG (37). No estudo de Rajput *et al.* (2013), foi observado que a AN foi significativamente mais comum em mulheres com DMG. Já neste estudo, foi verificada a chance de 1,96 maior de se identificar a AN nas pacientes com DM do que entre as pacientes sem alteração glicêmica. No estudo de Rajput *et al.*, participaram 607 mulheres, e o DMG foi diagnosticado em 43 (7,1%) mulheres. Na análise bivariada, os fatores de risco que se encontraram significativamente associados à DMG foram: idade, nível educacional, *status* socioeconômico, peso pré-gravidez e IMC, ganho de peso, AN, histórico familiar de DM ou HA e histórico anterior de DMG, mas na análise multivariada apenas a classe média alta e a presença da AN apresentaram associação com o DMG (37).

O estudo de Rajesh *et al.* mostrou, ainda, que a AN esteve presente em 75 (12,4%) mulheres. Vinte mulheres, num total de 43 (46,5%) com DMG, tinham AN em comparação com 55/564 (9,8%) das mulheres sem DMG. Houve uma associação significativa de AN com DMG ($p < 0,001$) (37).

Gupta *et al.*, num estudo com 363 gestantes portadoras de DMG, identificaram 263 (72%) mulheres com disglucemias, sendo 119 (32%) e 144 (40%) com DM2 e pré-diabetes, respectivamente. A doença foi associada a um IMC mais alto [OR 1,16 - IC95% (1,10-1,28)] e à presença de AN [OR 3,10 - IC95% (1,64-5,87)] (38).

No estudo de Basu *et al.* (2018), que avaliou a presença de AN em mulheres com e sem DMG, também foi encontrada associação estatisticamente significativa entre DMG e AN ($p < 0,0001$) (39). Nesse estudo, a chance da associação do DMG com AN foi 3,5 vezes maior do que nas gestantes sem essa patologia (37). A prevalência de DMG encontrada foi de 17,2% (127/735). Idade materna, história familiar de DM e a AN parecem ser fatores de risco importantes.

Elevada paridade foi associada à alta prevalência de DMG nos estudos conduzidos por Zargar *et al.* (40) e Seshiah (39). Já no estudo de Rajput (35), essa associação não se apresentou como estatisticamente significativa. Enquanto neste estudo a paridade também não se mostrou estatisticamente associada à AN.

Nos estudos de Rajput *et al.* (35) e no de Seshiah *et al.* (39), foi encontrada associação entre a história familiar de DM e a ocorrência de DMG. Já neste nosso estudo, não encontramos associação entre a história familiar positiva de DM, HA e obesidade com a AN.

Yilmaz *et al.* citaram que 35,8% das gestantes com AN apresentavam DMG, enquanto a patologia foi identificada em 9,2% nas mulheres sem AN. A probabilidade de gestantes com AN apresentarem DMG foi 5,5 (IC 95% 2,6-11,6) vezes maior do que em gestantes sem AN. Assim, a AN pode ser um fator de risco para o DMG. Se esse dado for apoiado por um grande estudo caso-controle, a triagem precoce para DMG, visando prevenir complicações graves da doença, deve ser feita em mulheres grávidas com AN (25).

A obesidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de DMG, conforme os estudos de Seshiah *et al.* (2008) (41) e Torloni *et al.* (2009) (42). No estudo de Rajput *et al.* (31), o DMG foi significativamente elevado em mulheres com alto IMC e elevado peso pré-gestacional. Já neste estudo, a taxa de DM encontrada foi elevada (29,2%). Assim como, no grupo estudado com AN, a

mediana do peso pré-gestacional foi de 89kg e a mediana do IMC foi de 34,4kg/m². Esses achados estão em concordância com os de Seshiah *et al.* e de Torloni *et al.* (39,40).

Segundo dados da Academia Americana de Endocrinologia (2020), o sobrepeso pré-gestacional (IMC>25kg/m²), a obesidade e a idade materna superior a 25 anos são fatores de risco para o desenvolvimento de DM na gestação (28). Neste estudo, a mediana do peso pré-gestacional foi de 82kg e IMC de 31,2kg/m², a média da idade materna foi de 31,1 anos que são todos fatores de risco para DMG. Foi encontrada associação significativa entre obesidade e AN [p<0,0001; OR 3,33 (2,14-5,18)]. As pacientes com IMC ≥30 apresentaram um risco 3,3 vezes maior de AN quando comparado com as pacientes não obesas.

Os estudos de Daitchman *et al.* mostraram que a AN é um importante marcador de RI, inclusive em mulheres obesas com DMG. Nos seus estudos, as gestantes com AN pesavam mais e tinham quase o dobro de chance de necessitar de terapia com insulina e de doses diárias mais elevadas. Segundo os autores, a AN pode ser imediatamente avaliada na maioria das situações clínicas; no entanto, deve ser identificado se a AN consegue predizer o início do DMG ou mesmo necessidades de insulina ao logo do período gestacional. Pesquisas futuras podem considerar a avaliação da RI entre gestantes afetadas pelo DMG com e sem AN (43).

Conclusão

Ficou evidenciado que um rápido exame clínico na área cervical da gestante, no consultório médico ou na unidade básica de saúde, mesmo em nível primário de atendimento, pode identificar com facilidade a alteração cutânea da AN e permitir o seu direcionamento antes mesmo dos resultados laboratoriais, evitando desfechos perinatais desfavoráveis precoces. A AN pode ser marcador cutâneo de diabetes melito e obesidade em gestantes.

Pontos fortes e limitações

Até a presente data, este é um estudo transversal e prospectivo realizado com o objetivo de investigar a associação da AN como possível marcador dos estados diabéticos e hipertensivos em gestantes obesas. A pesquisa bibliográfica apresenta uma imagem atualizada das evidências disponíveis e revela algumas questões que requerem investigação adicional.

Uma crítica geral, que se aplica a muitos dos estudos, é o viés de amostragem. Assim, muitos dos participantes foram selecionados em clínicas de diabéticos ou em outras unidades terciárias. Outra crítica importante é a falta de cegamento de médicos e participantes, o que pode acarretar um viés adicional. Embora os estudos atuais, provavelmente, forneçam uma visão atualizada, é importante ter em mente que os estudos mais antigos refletiam melhor os diabéticos mal controlados.

4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO, CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Nesta seção, primeiramente são apresentadas as limitações do estudo e, em seguida, na próxima subseção, as perspectivas futuras para este estudo.

4.1 LIMITAÇÕES

O presente estudo apresenta algumas limitações, a saber:

a) Por se tratar de uma análise realizada com gestantes obesas, hipertensas e diabéticas, sem um grupo controle, situações que se caracterizam por evidente RI, a taxa de AN deverá ser superior à da população em geral, ou seja, não será possível avaliar a ocorrência de mudanças de coloração de pele e/ou AN que pudessem ser desencadeadas apenas pelas alterações hormonais da gestação.

b) Este estudo é transversal, sendo assim, avaliou somente a taxa de prevalência. Caso tivéssemos um estudo de coorte longitudinal poderíamos acompanhar as pacientes com AN na gestação e, com isso, correlacionar os desfechos materno-fetais e o desenvolvimento de DMG, HA e/ou obesidade nos anos seguintes ao do parto e até mesmo o desenvolvimento dessas comorbidades na prole dessas gestantes.

c) As participantes deste estudo eram oriundas somente da região Nordeste do RS.

4.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Cuidadosa revisão bibliográfica referente ao tema “AN e resistência insulínica”, na plataforma Medline no período de 2011 a 2021 utilizando-se como unitermos : acantose nigricans e hipertensão arterial; acantose nigricans e gestação; acantose nigricans e diabete melito e ainda acantose nigricans e obesidade, permite-nos tecer algumas perspectivas e sugestões para desenvolvimento de estudos científicos futuros quanto ao tema AN e obesidade, diabetes e hipertensão. Dentre as possibilidades, destacam-se:

a) Realizar um estudo com gestantes portadoras de DMG e o valor de HOMA-IR (avalia a taxa de resistência insulínica), com e sem a AN, para avaliar a relação do HOMA-IR com a AN.

b) Propor um estudo de associação entre a presença de AN durante a gestação com os níveis de colesterol total, triglicerídeos e HDL.

c) A literatura médica mostra que pode ocorrer associação entre a AN e a aterosclerose subclínica, a qual pode ser identificada ao ser feito o exame de ultrassom carotídeo. Pode ser realizado um estudo com exame de ultrassom carotídeo para identificar a aterosclerose subclínica nas pacientes com AN.

d) Verificar a prevalência de AN em crianças e adolescentes nascidos de gestantes que apresentaram AN durante o seu período gestacional.

e) Verificar a prevalência de AN em crianças e adolescentes com e sem obesidade.

f) Verificar a taxa de AN entre os estudantes universitários e correlaciona-la com o índice de massa corporal (IMC).

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbato MT, Criado PR, Silva AK, Averbeck E, Guerine MB, Sá NB. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):97-104.
2. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. 2015;33(4):466-70.
3. Brady MF RP. Acanthosis Nigricans. In: Publishing S, editor. internet: Treasure Island (FL); 2021.
4. Panda S, Das A, Lahiri K, Chatterjee M, Padhi T, Rathi S, et al. Facial Acanthosis Nigricans: A Morphological Marker of Metabolic Syndrome. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):591-7.
5. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, et al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):1857-65.
6. Rosário F, Caldeira J. Acanthosis Nigricans revisited. *Revista Portuguesa de Medicina Interna*. 2001:217-21.
7. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Treviño-Alvarez AM, Gómez-Flores M, Montes-Villarreal J, Álvarez-Villalobos NA, et al. Acanthosis nigricans in the knuckles: An early, accessible, straightforward, and sensitive clinical tool to predict insulin resistance. *Dermatoendocrinol*. 2018;10(1):e1471958.
8. Singh SK, Agrawal NK, Vishwakarma AK. Association of Acanthosis Nigricans and Acrochordon with Insulin Resistance: A Cross-Sectional Hospital-Based Study from North India. *Indian J Dermatol*. 2020;65(2):112-7.
9. Hoirisch-Clapauch S, Benchimol-Barbosa PR. Markers of insulin resistance and sedentary lifestyle are predictors of preeclampsia in women with adverse obstetric results. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(12):1285-90.
10. Sadeghian G, Ziaie H, Amini M, Ali Nilfroushzadeh M. Evaluation of insulin resistance in obese women with and without acanthosis nigricans. *J Dermatol*. 2009;36(4):209-12.
11. Bhagyanathan M, Dhayanithy D, Parambath VA, Bijayraj R. Acanthosis nigricans: A screening test for insulin resistance - An important risk factor for diabetes mellitus type-2. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(1):43-6.
12. Zhu C, Cui R, Gao M, Rampersad S, You H, Sheng C, et al. The Associations of Serum Uric Acid with Obesity-Related. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5438157.
13. Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(4):251-8.
14. Velazquez-Bautista M, López-Sandoval JJ, González-Hita M, Vázquez-Valls E, Cabrera-Valencia IZ, Torres-Mendoza BM. Association of metabolic syndrome with low birth weight, intake of high-calorie diets and acanthosis nigricans in children and adolescents with overweight and obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(1):11-7.
15. Palhares HMDC, Zaidan PC, Dib FCM, Silva APD, Resende DCS, Borges MF. Association between acanthosis nigricans and other

cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):301-8.

16. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
17. Abraham C, Rozmus CL. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents? A systematic review. *J Sch Nurs.* 2012;28(3):195-205.
18. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):541-53.
19. Mendes AL, Miot HA, Haddad V. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):8-20.
20. Krane JF, Murphy DP, Carter DM, Krueger JG. Synergistic effects of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I/somatomedin C (IGF-I) on keratinocyte proliferation may be mediated by IGF-I transmodulation of the EGF receptor. *J Invest Dermatol.* 1991;96(4):419-24.
21. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999;22(10):1655-9.
22. Guevara-Gutiérrez E, Tlacuilo-Parra A, Gutiérrez-Fajardo P, Sánchez-Tenorio T, Barba-Gómez F, Miranda-Díaz A. A study of the association of acanthosis nigricans with subclinical atherosclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(2):190-4.
23. Dutton H, Borengasser SJ, Gaudet LM, Barbour LA, Keely EJ. Obesity in Pregnancy: Optimizing Outcomes for Mom and Baby. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):87-106.
24. Riley L, Wertz M, McDowell I. Obesity in Pregnancy: Risks and Management. *Am Fam Physician.* 2018;97(9):559-61.
25. Yilmaz E, Kelekci KH, Kelekci S. Skin tag and acanthosis nigricans: do they have a predictive value for gestational diabetes mellitus? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(7):419-22.
26. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes.* 2007;25(2):57-62.
27. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, Calderon leM, et al. Association between insulin resistance, glucose intolerance, and hypertension in pregnancy. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(1):53-9.
28. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes:. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
29. Association AD. 14. Management of Diabetes in Pregnancy:. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S183-S92.
30. Croke L. Gestational Hypertension and Preeclampsia: A Practice Bulletin from ACOG. *Am Fam Physician.* 2019;100(10):649-50.
31. Organization WH. Obesity and Overweight (Internet). 2020.
32. Bustan RS, Wasim D, Yderstræde KB, Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state - a systematic review. *Dan Med J.* 2017;64(1).
33. Gómez-Flores M, González-Saldivar G, Santos-Santos O, Álvarez-Villalobos N, Rodríguez-Gutiérrez R, Tellez-Hinojosa C, et al. Implications of a

clinically ignored site of acanthosis nigricans: the knuckles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(1):27-33.

34. Videira-Silva A, Albuquerque C, Fonseca H. Acanthosis nigricans as a clinical marker of insulin resistance among overweight adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(2):99-103.

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

36. Popa ML, Popa AC, Tanase C, Gheorghisan-Galateanu AA. Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4133-8.

37. Rajput R, Yadav Y, Nanda S, Rajput M. Prevalence of gestational diabetes mellitus & associated risk factors at a tertiary care hospital in Haryana. *Indian J Med Res*. 2013;137(4):728-33.

38. Gupta Y, Kapoor D, Desai A, Praveen D, Joshi R, Rozati R, et al. Conversion of gestational diabetes mellitus to future Type 2 diabetes mellitus and the predictive value of HbA. *Diabet Med*. 2017;34(1):37-43.

39. Basu J, Datta C, Chowdhury S, Mandal D, Mondal NK, Ghosh A. Gestational Diabetes Mellitus in a Tertiary Care Hospital of Kolkata, India: Prevalence, Pathogenesis and Potential Disease Biomarkers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(4):216-23.

40. Zargar AH, Sheikh MI, Bashir MI, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Kashmiri women from the Indian subcontinent. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66(2):139-45.

41. Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, Paneerselvam A, Arthi T, Thamizharasi M, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in South India (Tamil Nadu)--a community based study. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:329-33.

42. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):957-70.

43. Daitchman J, Vermeulen MJ, Ray JG. Acanthosis nigricans among women with gestational diabetes mellitus and risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):e30.