

Acanthosis Nigricans revisitada

Acanthosis Nigricans revisited

Francisco Rosário*, Jorge Caldeira**

Resumo

A *acanthosis nigricans* é uma dermatose referida frequentemente como síndrome paraneoplásica ou manifestação de insulinoresistência. Encarada como raridade, poucas vezes o clínico com ela contacta. Os autores apresentam uma revisão acerca desta manifestação cutânea, procurando uma abordagem que permita a sua detecção e correcta valorização por parte do clínico.

Palavras chave: *Acanthosis nigricans*, síndrome paraneoplásica, insulinoresistência, diabetes mellitus não insulino dependente

Abstract

Acanthosis nigricans is a dermatosis, often described as a paraneoplastic syndrome or as a manifestation of insulin resistance. It occurs rarely and the clinician seldom sees it. The authors present a review of this cutaneous finding, as a means of increasing clinician awareness of this rare entity.

Key words: *Acanthosis nigricans*, Paraneoplastic syndrome, insulin resistance, Type 2 Diabetes mellitus

Introdução

A *acanthosis nigricans*, ou acantose nigricante¹ (A.N.), é referida inúmeras vezes em livros de texto e durante o período de formação do estudante de medicina e jovem médico como exemplo de síndrome paraneoplásica, nomeadamente de carcinoma gástrico; menos frequentemente se refere a sua relação com a insulinoresistência e outras endocrinopatias. No entanto, apesar da sua frequente evocação, raramente o clínico com ela contacta ou chega a conhecer – constitui uma curiosidade por todos conhecida, mas por muito poucos contactada e, por isso, não procurada; um sinal que não é raro na realidade clínica. A

* Interno do Internato Complementar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil- Centro de Lisboa

** Chefe de Serviço, Clínica de Diabetes e Nutrição, Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria

Recebido para publicação a 16/08/2001

nossa experiência na Consulta de Diabetes do Hospital de Santa Maria assim nos indica – a partir do momento em que se a procura de forma activa, novos casos aparecem.

De facto, nos últimos anos, um interesse crescente tem vindo a rodear esta manifestação, revelando uma maior prevalência e novas implicações clínico-epidemiológicas, nomeadamente no campo da insulinoresistência. Este artigo propõe-se aproximar do clínico esta dermatose, respondendo a várias questões que se podem colocar:

- O que é a *acanthosis nigricans*?
- Como procurar uma *acanthosis nigricans*?
- Acanthosis nigricans* - causa ou consequência?
- O que fazer perante uma *acanthosis nigricans*?

O que é?

Diagnóstico

Trata-se de um diagnóstico clínico, com confirmação histológica; as áreas de pele afectadas, maioritariamente pregas cutâneas (pescoço, axilas, virilhas, pregas inframamárias, períneo ou aréola mamária), apresentam-se com hiperpigmentação e papilomatose epidérmica; por vezes observa-se uma área acastanhada, interpretada pelo doente como “sujidade” – que, não raramente, evolui para uma forma mais exuberante¹⁻³. É raro o atingimento de outras áreas corporais; por vezes envolve a superfície palmar das mãos e plantar dos pés, numa forma geralmente associada ao carcinoma gástrico².

Em cerca de 30% dos casos pode ser observado envolvimento das mucosas^{2,4}, atingindo até cerca de metade dos doentes em situações associadas a neoplasias⁵ – a percentagem real é difícil de aferir dado que estas lesões não são visíveis por vezes nem são procuradas de forma sistemática⁶. A A.N. nas mucosas apresenta-se como papilomatose com poucas alterações pigmentares; as áreas mais afectadas são a língua (em especial o dorso) e os lábios (com maior frequência o lábio superior), sendo também atingidas a conjuntiva, palato, gengiva, faringe, esófago e região anogenital^{2,3,6,7}. Ocasionalmente as mucosas encontram-se afectadas sem existir atingimento cutâneo².

Em microscopia óptica é vista hiperqueratose e papilomatose, apenas com um ligeiro aumento no número de melanocitos. O nome acantose nigricans é, assim, impróprio – não existe hiperplasia da epiderme (*acanthosis*) e a hiperpigmentação é devida a hiperqueratose e não a deposição de melanina²⁻⁴. Em endocrinopatias pode ser observada a deposição de glicosaminoglicanos⁸.

Classificação

Várias classificações foram tentadas, sendo que o esforço se tem dirigido no sentido da etiopatogenia – neoplásica ou não^{1,2,9}.

Nas formas classicamente descritas como “benignas” encontram-se a pseudoacantose (ou secundária), associada a obesidade ou à ingestão de fármacos (ácido nicotíni-

co, ácido fusídico, corticosteróides, contraceptivos orais), a forma dita “de infância”, em que é considerado o papel da hereditariedade, enquanto outra, dita “do adulto”, se encontra associada a endocrinopatias – diabetes, síndromas de insulinoresistência, Síndrome de Cushing, doença de Addison, ovário poliquístico, acromegalia, hiper e hipotiroidismo.

Pode fazer parte de síndromas genéticas^{3,10,11} (muitas delas com características de insulinoresistência) como o Síndrome de Bloom, Síndrome de Alstrom, Síndrome de Crouzon, lipodistrofia e leprechaunismo, entre outros. Encontram-se também casos em associação a outras patologias, de carácter auto-imune, como a cirrose biliar primária, lúpus, doença de Sjögren e a esclerodermia, geralmente enquadrados no Síndrome de insulinoresistência de tipo B¹².

No entanto, em nossa opinião, a divisão das formas de A.N. não paraneoplásica em várias categorias acaba por ser redundante, dado que, em geral, acaba por existir um mecanismo comum em todas elas – a insulinoresistência.

Epidemiologia

A distribuição de A.N. não paraneoplásica não é homogênea entre diferentes populações, sendo que o factor racial é determinante; adolescentes de certas tribos de índios norte-americanos apresentam valores de 30 a 40%¹³; em negros, a percentagem é igualmente muito elevada, o mesmo acontecendo em hispânicos. Num estudo de Stuart *et al*¹⁴, realizado com 1412 estudantes de idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos, encontrou-se uma prevalência global de 7%, com 0,5% em caucasianos, 5,7% em hispânicos e 13,3% em negros, sem diferenças significativas entre os dois sexos.

Em adultos a prevalência é maior no sexo feminino que no masculino⁸. É rara a ocorrência de A.N. associada a obesidade antes dos 10-12 anos de idade^{13,15}.

Em populações seleccionadas, como é o caso de jovens com diabetes não insulino dependente, a prevalência sobe claramente – varia de 67 a 86%^{16,17}; num hospital de Dallas encontrou-se uma prevalência de 74% em obesos, atingindo 85% no subgrupo de raça negra¹⁸. No estudo de Stuart *et al*¹⁴ atrás citado encontrou-se A.N. em 66% dos indivíduos com índice de massa corporal superior a 200% do ideal.

A A.N. paraneoplásica é rara. Encontra-se mais frequentemente em grupos etários mais avançados, mas pode ser vista em qualquer idade, com distribuição semelhante em ambos os sexos^{2,19}.

Como procurar?

Critérios a utilizar

Numa dermatose em que a apresentação semiológica não é homogênea, sendo por vezes discreta e pouco evidente, importa encontrar métodos que uniformizem a sua pesquisa e permitam o diagnóstico a alguém não familiarizado

com a semiologia desta situação.

Burke *et al*²⁰ desenvolveram uma escala a partir da qual observadores independentes, tendo como observador padrão um endocrinologista pediátrico, tentaram classificar e quantificar a existência de A.N. em 406 indivíduos. Os resultados deste estudo apontam para que a localização com maior concordância interobservadores se trate da região cervical (nuca); cerca de 93% dos indivíduos com qualquer sinal de A.N. apresentavam envolvimento cervical, valor que sobe para 99% num estudo de Stuart *et al*¹⁵.

Julgamos assim ser esta a localização preferencial para pesquisas individuais ou integradas em estudos epidemiológicos.

Acanthosis nigricans paraneoplásica

A distinção clínica de uma A.N. paraneoplásica torna-se facilitada pela exuberância com que se manifesta – a extensão e intensidade das lesões é maior que na não paraneoplásica (Figs. 1 e 2), sendo o prurido, muito incomodativo, a principal queixa do doente; é uma situação que aparece “de novo” ao contrário das outras formas, de evolução mais insidiosa. As mucosas são mais afectadas que nas restantes formas de A.N.^{4,5}. Por vezes associa-se ao sinal de Leser-Trélat – verrugas seborreicas múltiplas, de aparecimento rápido e acompanhadas de prurido^{1,4}.

Em 60% dos doentes o diagnóstico é simultâneo com o da neoplasia subjacente, sendo que nos restantes casos há uma divisão quase equitativa entre aqueles em que a A.N. precede o diagnóstico de cancro (com intervalos que chegam a 18 anos) e os restantes nos quais o diagnóstico é posterior¹⁹.

Cerca de 80 a 90% dos doentes apresentam um adenocarcinoma abdominal, que em 60% do total de casos é gástrico; outras atipias mencionadas incluem o cólon, esófago, vesícula, rim, pulmão, fígado, ovário, pâncreas, próstata, tiróide, recto, útero e mama, sendo raras as situações em que não se encontrem adenocarcinomas, tumores anaplásicos, melanomas, seminomas, epidermóides, sarcomas, doenças linfoproliferativas ou feocromocitoma^{2,19,21}.

A remoção do tumor pode levar, em alguns doentes, à melhoria da A.N., mas esta raramente é completa ou mantida^{4,5}. As neoplasias subjacentes apresentam, regra geral, grande agressividade, com uma curta sobrevida na maior parte das situações¹⁹.

Causa ou consequência?

Papel da hereditariedade

A base genética da A.N. é desconhecida¹⁰. Encontra-se descrita uma forma familiar, rara, autossómica dominante com penetrância variável^{9,10,22}, estando também associada a algumas síndromas genéticas, como a S. de Bloom, o S. de Alstrom, o S. de Crouzon, lipodistrofia e leprechaunismo^{9,11}.

Burke *et al*¹⁰ estudaram recentemente a hereditariedade

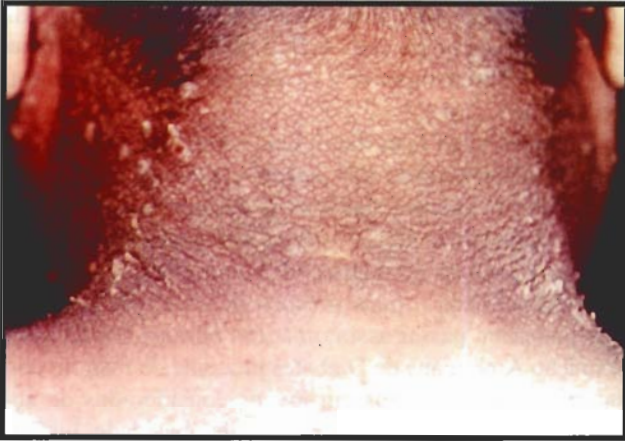


Fig. 1 - Acanthosis nigricans de localização cervical (nuca) em contexto paraneoplásico (fotografia do Arquivo da Clínica Dermatológica do Hospital de Santa Maria).



Fig. 2 - Acanthosis nigricans cervical discreta. Apenas se observa uma ténue área acastanhada. Doente de 37 anos de idade com diagnóstico recente de diabetes mellitus não insulino-dependente, mas apresentando características clínicas e bioquímicas de doença prolongada; desde a adolescência, sabia ter “o pescoço mais escuro” (fotografia dos autores).

da A.N. e a sua relação com factores de risco da diabetes tipo 2 num conjunto de famílias mexicanas. Concluíram que a hereditariedade da A.N. é grande, sendo maior se considerada como um fenótipo contínuo e não dicotómico; além disso, os resultados apresentam um elevado grau de correlação entre a apresentação de A.N. e vários factores de risco estudados (mesmo após retirados os factores ambientais). Desta forma, este estudo aponta para que exista um fundo genético comum entre a A.N. e factores de risco da diabetes tipo 2, especialmente insulinémia em jejum e obesidade.

Patogénese

O mecanismo proposto para o aparecimento de A.N. é a excessiva estimulação de queratinócitos e fibroblastos cutâneos através da activação de receptores de factores de crescimento insulínicos (IGF1) existentes nestas células. Como a insulina e o IGF1 apresentam grande homologia estrutural, na presença de concentrações mais elevadas de insulina existirá ligação cruzada entre esta e os receptores IGF1, com hiperqueratose subsequente – o que explica o aparecimento de A.N. em estados de hiperinsulinémia². Igualmente descrito se encontra o aparecimento de A.N. após a terapêutica com somatotrofina – que por si só estimula a produção de IGF1²³.

Um dos mecanismos responsáveis por hiperinsulinémia é a existência de anticorpos anti-receptores de insulina. Este seria o processo responsável por A.N. em situações auto-imunes¹². Encontra-se descrito o seu aparecimento numa doente com Lupus que apresentava anticorpos anti-receptores de insulina em circulação; após terapêutica e subsequente desaparecimento dos anticorpos, observou-se a resolução das lesões de A.N.²⁴. Este processo encontrou-se igualmente numa situação paraneoplásica (feocromocitoma maligno)²⁵. No entanto, julga-se que na maioria dos casos o mecanismo responsável por aparecimento de A.N. em contexto paraneoplásico é a produção de factores

de crescimento tumorais com capacidade de estimulação de receptores IGF1; Ellis *et al*²⁶ descreveram um caso em que a excisão de um melanoma num doente com A.N. correspondeu à descida da concentração de factor de crescimento de transformação alfa (TGF- α) simultânea à atenuação das lesões de A.N., tendo o mesmo sido observado por Koyama *et al*²⁷ em relação a um carcinoma gástrico.

Porém, não se conhecem todos os factores que levam ao aparecimento de A.N.; encontram-se descritos casos de hiperinsulinémia marcada sem aparecimento de A.N.²⁸; constatou-se que os valores de insulinémia necessários para o aparecimento de A.N. em indivíduos de raça caucasiana são superiores aos encontrados em outros grupos étnicos¹⁵; Panidis *et al*²⁹ estudaram a ocorrência de A.N. em mulheres com ovário poliquístico, obesas e com hiperinsulinémia, não conseguindo determinar a razão pela qual um grupo apresentava esta dermatose e outro não. Provavelmente, a resposta encontra-se a nível da predisposição genética encontrada no estudo de Burke *et al*¹⁰. Por outro lado, existirão mecanismos de retrocontrolo ainda mal conhecidos a nível dos receptores de IGF1, como é sugerido por um estudo em que, após terapêutica com IGF1 em síndromas de insulinoresistência se observou a melhoria das lesões da A.N. em alguns doentes acompanhando a descida da hiperinsulinémia³⁰.

O que fazer?

Diagnóstico

À data do diagnóstico importa fazer de imediato a distinção entre uma situação paraneoplásica e outras etiopatogenias. Tal é facilitado pelo que atrás já foi dito – a forma paraneoplásica apresenta-se “de novo” e com uma apre-

sentação mais exuberante, atingindo uma extensão maior, com envolvimento intenso de áreas habitualmente não afectadas e provocando um grande desconforto, em que o prurido é um dado saliente. Nestas situações urge procurar uma neoplasia, se esta ainda permanecer oculta.

Em situações em que a manifestação é mais insidiosa deve ser procurada a existência de outra situação subjacente, sendo esta pesquisa orientada pela clínica apresentada – não se justificará procurar uma acromegalia ou um hipertiroidismo num doente com uma obesidade importante, por exemplo. Uma medida simples e que julgamos adequada, dadas as relações já descritas entre esta dermatose e a insulinoresistência, é um rastreio de diabetes mellitus – através de uma glicemia capilar ou de uma glicemia em jejum.

Terapêutica

Não é frequente a regressão de lesões de A.N. após o tratamento das patologias de base, independentemente da sua natureza, neoplásica ou não². No entanto, por vezes consegue-se a sua redução ou mesmo o seu desaparecimento; observou-se a diminuição clara de A.N. resultante da redução da obesidade e de insulinemia, através de uma dieta hipocalórica³¹ ou de terapêutica com octreótido³²; em raras situações a terapêutica com etretinato foi eficaz^{5,33}, enquanto que com retinóides ou esteróides tópicos o resultado foi moderado⁵.

Na A.N. paraneoplásica, dada a natureza extremamente incomodativa das manifestações associadas, pode ser advogada a instituição de quimioterapia, com intuito paliativo em relação às lesões de A.N.; Anderson *et al*⁵ descrevem um caso de carcinoma gástrico em que se obteve grande alívio sintomático e melhoria de qualidade de vida após realização de quimioterapia, apenas pela resolução das lesões e sintomatologia associada à A.N..

Novas perspectivas

Nos últimos anos o interesse em relação à A.N. tem vindo a aumentar, devido à sua relação com a diabetes mellitus tipo 2 – uma doença com uma prevalência cada vez maior e cuja incidência tem vindo a aumentar de uma forma dramática nos mais jovens (um escalão etário até agora relativamente poupado)^{16,17,34-36}; na América do Norte encontram-se incidências variando de 8 a 45% de não insulino-dependentes no total de crianças e adolescentes diabéticos recém-diagnosticados³⁴.

Trabalhos publicados mostram que os jovens afectados apresentam uma elevada prevalência de A.N.; Scott *et al*¹⁷ apresentaram um estudo, realizado no Arkansas, comparativo entre dois grupos de jovens (12-21 anos) diabéticos recém-diagnosticados – insulino-dependentes e não insulino-dependentes. Verificou-se que enquanto havia uma prevalência de 86% de A.N. nos indivíduos com diabetes tipo 2 recém-diagnosticada, esta era nula nos insulino-dependentes; Jones¹⁶, aponta para uma relação semelhante

(67% versus 1,2%). Constatou-se igualmente que em indivíduos de raça negra com A.N. a prevalência de diabetes mellitus é muito superior à existente em negros sem esta dermatose¹⁵.

Tendo em vista estes dados tem-se vindo a preconizar o rastreio sistemático de A.N. em populações de risco^{13,15,36,37} – étnicas ou clínicas (consultas de obesidade juvenil, consultas de pediatria geral) – como forma de definir grupos de risco para o aparecimento de diabetes mellitus e permitir o diagnóstico o mais precoce possível (de situações que poderiam passar assintomáticas durante anos); a Associação Americana de Diabetes preconiza o rastreio com intervalos de dois anos em jovens considerados de alto risco – definidos segundo critérios de obesidade, história familiar, origem étnica e sinais de insulinoresistência (dentro dos quais se encontra a A.N.)³⁶.

Esta medida é de tanto maior importância por se tratar de um grupo de diabéticos em idades precoces e, desta forma, com uma grande sobrevida após o início do estado hiperglicémico; sabendo que as complicações diabéticas (retinopatia, nefropatia, neuropatia, complicações macrovasculares) aumentam com a duração da doença – sendo mais precoces se esta permanecer descompensada – torna-se claro que este é um grupo que importa diagnosticar o mais cedo possível, para um seguimento clínico apertado³⁶.

Conclusão

A A.N. é uma dermatose cutânea que pode ser considerada como um sinal “para”, acompanhante – de neoplasias ou endocrinopatias. A sua forma de aparecimento permite aferir da gravidade da situação em causa e orientar o estudo subsequente a realizar. Nos últimos anos tem sido focada a sua relação com a diabetes mellitus não insulino-dependente, tendo estudos recentes sugerido a partilha de um fundo genético comum com factores de risco desta doença. Tendo em vista a incidência crescente de jovens com diabetes tipo 2 e a necessidade da sua detecção o mais precoce possível, considera-se a A.N. como um excelente marcador de indivíduos em risco, devendo a sua pesquisa ser efectuada em grupos de maior prevalência, quer étnicos (de raça negra, por exemplo) quer clínicos (em consultas de obesidade ou de Pediatria geral).

Agradecimentos - Ao Prof. Doutor F. Guerra Rodrigo, por ter facilitado imagens do Arquivo da Clínica Dermatológica do Hospital de Santa Maria. Ao Dr. A. Oliveira Soares, pelos conselhos e encorajamento dados.

Bibliografia

- Esteves JA, Baptista AP, Rodrigo FG, Gomes MAM. *Dermatologia*. 2ª Ed. F. Calouste Gulbenkian 1992: 732-734.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Goldman J. Acanthosis nigricans. *Clin Dermatol* 1993; 11: 21-25.
- Haupt KR, Cruz PD. Acanthosis Nigricans. In: Freedberg et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5ª ed. McGraw Hill 1999; 2121-2125.
- Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes in Solid Tumors. *Am J Med* 1995; 99: 662-671.

5. Anderson SHC, Hudson-Peacock M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 714-716.
6. Sedano HO, Gorlin RJ. Acanthosis nigricans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 462-467.
7. Tyler MT, Ficarra G, Silverman SJ et al. Malignant acanthosis nigricans with florid papillary oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81: 445-449.
8. Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR et al. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. *Am J Med* 1987; 83: 719-725.
9. Hernández-Perez E. On the Classification of Acanthosis Nigricans. *Int J Dermatol* 1984; 11: 605-606.
10. Burke JP, Duggirala R, Hale DE et al. Genetic basis of acanthosis nigricans in Mexican Americans and its association with phenotypes related to type 2 diabetes. *Human Genetics* 2000; 106: 467-472.
11. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
12. Kahn CR, Flier JS, Bar RS et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
13. Stuart CA, Smith MM, Gilkinson CR et al. Acanthosis Nigricans among Native Americans: An Indicator of High Diabetes Risk. *Am J Public Health* 1994; 84: 1839-1842.
14. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989; 87: 269-272.
15. Stuart CA, Gilkinson CR, Smith MM et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998; 37 (2): 73-79.
16. Jones, KL. Non-insulin dependent diabetes in children and adolescent: therapeutic challenge. *Clin Pediatr* 1998; 37 (2): 103-110.
17. Scott CR, Smith JM, Cradock MM et al. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100: 84-91.
18. Hud JA, Cohen JB, Wagner JM et al. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128: 941-944.
19. Curth HO, Wilberg AW, Machachek GF. The site and histology associated with acanthosis nigricans. *Cancer* 1962; 15: 364-382.
20. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP et al. A quantitative scale for acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22: 1655-1659.
21. Baker H, Barth JH. Acanthosis nigricans. *Br J Dermatol* 1983; 109 (24): 101-103.
22. Dhar S, Dawn G, Kanwar AJ et al. Familial acanthosis nigricans. *Int J Dermatol* 1996; 35: 126-127.
23. Downs AMR, Kennedy CTC. Somatotrophin-induced acanthosis nigricans. *Br J Dermatol* 1999; 141: 390-391.
24. Baird JS, Johnson JL, Elliot Mills D et al. Systemic lupus erythematosus with acanthosis nigricans, hyperpigmentation and receptor antibody. *Lupus* 1997; 6 (3): 275-278.
25. Matsuoka LY, Goldman J, Wortsman J. Antibodies against the insulin receptor in paraneoplastic acanthosis nigricans. *Am J Med* 1987; 82: 1253-1256.
26. Ellis DL, Kafka SP, Chow JC et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat and multiple acrochordons. *N Engl J Med* 1987; 317: 1582-1587.
27. Koyama S, Ikedo K, Sato M et al. Transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol* 1997; 32: 71-77.
28. Erikson JW. Is hyperinsulinemia the cause of acanthosis nigricans in the type B syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997; 20: 1045.
29. Panidis D, Skiadopoulos S, Rousso D et al. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 1995; 132: 936-941.
30. Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M et al. Trial of Insulinlike Growth Factor I Therapy for Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *Diabetes* 1993; 42: 696-705.
31. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M et al. Acanthosis nigricans with Severe Obesity, Insulin Resistance and Hypothyroidism: Improvement by Diet Control. *Dermatology* 1999; 198: 164-166.
32. Lunetta M, Di Mauro M, Le Moli R, Burrafato S. Long-term octreotide treatment reduced hyperinsulinemia, excess body weight and skin lesions in severe obesity with acanthosis nigricans. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 699-703.
33. Akovbyan VA, Talanin NY, Arifov SS et al. Successful treatment of acanthosis nigricans with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 118-120.
34. Fagot-Campagna A, Pettit DJ, Engelgau MM et al. Type 2 diabetes among North American Children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136 (5): 664-672.
35. Ehtisham S, Barret TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children- an emerging problem. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 867-871.
36. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671-680.
37. Dean, H. Diagnostic Criteria for Non-Insulin Dependent Diabetes in Youth (NIDDM-Y). *Clin Pediatr* 1998; 37 (2): 67-71.