

Artículo original

¿Es la acantosis nigricans un signo de insulinoresistencia en adolescentes obesos?

Dres. Valeria Hirschler*, Claudio Aranda*, Adriana Oneto*, Claudio González*, Ana María Delfino*, Graciela Clemente*, Marcela Portanova* y Mauricio Jadzinsky*

Resumen

Introducción. La acantosis nigricans ha sido propuesta como marcador de insulinoresistencia en adolescentes obesos. El propósito de este estudio fue determinar la asociación entre AN y: a) distintos marcadores de insulinoresistencia como, HOMA-IR, PF-IGF1, insulínemia en ayunas; b) índice de masa corporal, c) HDL, triglicéridos y otros predictores de insulinoresistencia o diabetes mellitus tipo 2.

Población, material y métodos. Se evaluaron 1.255 adolescentes, multiétnicos, principalmente caucásicos, edad promedio 12,4 ± 1,4 años, que consultaron para un control rutinario de salud entre abril y noviembre de 2001. Doscientos ochenta y ocho eran obesos (índice de masa corporal > percentilo 95); de éstos tomamos una muestra aleatorizada de 74 adolescentes obesos (40 mujeres). Se obtuvieron datos de: peso de nacimiento, antecedentes familiares de diabetes de tipo 2, índice de masa corporal, presencia de acantosis nigricans, tensión arterial y estadio de Tanner. Se realizaron: prueba de tolerancia oral a la glucosa, perfil lipídico, insulínemia y PF-IGF1.

Resultados. De los 74 adolescentes obesos, todos se encontraban en estadios de Tanner ≥ 2 y tenían antecedentes familiares de obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 o ambos. Cuarenta y uno (55,4%) presentaron acantosis nigricans. Cuatro presentaron intolerancia a la glucosa en el grupo con acantosis nigricans; en el otro, se observó esta característica en sólo 2 pacientes. Ninguno presentó diabetes de tipo 2. Se observó una asociación univariada con el índice de masa corporal (rS 0,45; p= 0,00038), peso de nacimiento (rS -0,37; p= 0,0021), glucemia basal (rS 0,30; p=0,009) y HDL-C (rS -0,25; p=0,03). No hubo asociación univariada ni multivariada entre acantosis nigricans y todos los marcadores de resistencia insulínica: insulínemia basal (rS 0,16; p= 0,16), HOMA-IR (rS 0,2; p= 0,06) y PF-IGF1 (rS 0,07; p= 0,69). En el análisis

multivariado la presencia de AN mostró una correlación positiva con el índice de masa corporal (OR: 1,30 p= 0,018) y una correlación negativa con el peso de nacimiento (OR: 0,23 p= 0,03).

Conclusiones. Esto sugiere que la AN fue un marcador de obesidad grave, pero no fue un marcador confiable de insulinoresistencia en nuestra población.

Palabras clave: acantosis nigricans, insulinoresistencia, diabetes tipo 2.

Summary

Introduction. Acanthosis nigricans was proposed as an insulin-resistance marker in obese adolescents. The purpose of this study was to determine the association between AN and: a) several markers of insulin-resistance (HOMA-IR, IGF1-BP1 levels, basal insulinemia), b) BMI, c) HDL, triglycerides and other predictors of insulin-resistance or type 2 diabetes mellitus.

Population, material and methods. One thousand two hundred and fifty multiethnic, mainly caucasian adolescents, mean age 12.4 ± 1.4 years, who consulted for routine check up, between April and November 2001, were evaluated. Two hundred eighty eight were obese, (BMI > percentile 95), of these, we took a randomized sample of 74 obese adolescents (40 females). Data for: birth weight, positive family history for obesity and/or T2DM, BMI, presence of AN, blood pressure and Tanner stage, were obtained. An OGTT test, a lipid profile, insulinemia and IGF1-BP1 tests were performed.

Results. From 74 obese adolescents, all were Tanner ≥ 2 and had a positive family history for obesity and/or T2DM. Forty one (55.4%) had AN. (41+) and 33 were AN-. Four were glucose intolerant in the group with AN and in the other, only 2. None of them had type 2 diabetes. There was an univariate association with BMI (rS- 0.45; p= 0.00038), birth weight (rS 0.37 p= 0.0021), basal glucose (rS-0.30; p= 0.009) and HDL (rS -0.25; p= 0.03). There was neither univariate nor multivariate associations between AN and the markers of insulin-resistance: basal insulinemia (rS-0.16 p= 0.16), HOMA IR (rS-0.2 p= 0.06), and IGF1-BP1 (rS 0.07 p= 0.69). The presence of AN showed a positive correlation with BMI (OR= 1.30 p= 0.018) and a negative correlation with birth weight (OR= 0.23, p= 0.03) in the multivariate analysis.

Conclusions. This suggests that AN was a marker for severe obesity, but was not a reliable marker for insulin-resistance in our population.

Key words: acanthosis nigricans, insulin-resistance, type 2 diabetes.

* Unidad de Nutrición y Departamento de Área Programática. Hospital C. Durand. Buenos Aires.

Correspondencia: Valeria Hirschler, vhirschler@intramed.net.ar

Aclaración de intereses: no existió ningún apoyo económico para la realización del estudio.

Abreviaturas

AN: acantosis nigricans.

HOMA-IR: modelo de evaluación de la homeostasia-insulinoresistencia.

DMT2: diabetes mellitus tipo 2.

PF-FGI1: Proteína I fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina.

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

IR: insulinoresistencia.

INTRODUCCIÓN

La acantosis nigricans (AN) es una lesión caracterizada por piel negra y rugosa en forma de parches, localizados principalmente en la nuca, axila y áreas de flexión en sujetos obesos. Histológicamente corresponde a la hiperplasia e hipertrofia de todos los elementos de la epidermis y dermis. El color oscuro se relaciona con el grosor de la queratina contenida en la superficie de la epidermis y no se debe a cambios en el número de melanocitos.¹

Históricamente, la AN se había asociado con enfermedades malignas hasta que, en 1976, Kahn describió 50 pacientes con AN asociada con hiperinsulinemia y obesidad, por lo que a partir de entonces se consideró un signo de resistencia insulínica.

En un estudio realizado en Galveston, Texas, se demostró que la insulinemia en ayunas mostraba una relación directa con la gravedad de la AN y por lo cual se propuso como un factor de riesgo independiente de insulinoresistencia (IR) y de diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2). La AN es un signo clínico que estaría en relación directa con la hiperinsulinemia y sería un método no invasivo, simple y económico para identificar adolescentes con riesgo de desarrollo de DMT2.² Por lo tanto, esta afección ha sido propuesta para la detección y prevención precoz de DMT2.³

Pocos estudios han separado el papel de la AN y la obesidad como marcadores independientes de insulinoresistencia.^{4,5} Por esta razón, este estudio tuvo como objetivo: determinar la relación entre AN y distintos índices de IR como HOMA-IR, PF-IGF1 e insulinemia basal, determinar la asociación con el índice de masa corporal (IMC), HDL-C, triglicéridos y otros predictores de insulinoresistencia o DMT2.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron mil doscientos cincuenta y cinco adolescentes, cuya edad promedio fue de $12,4 \pm 1,4$ años, de características multiétnicas, aunque con elevada prevalencia de caucásicos, que concurrieron a un control obligatorio y rutinario de salud, entre los meses de abril y noviembre de 2001. Doscientos ochenta y ocho eran obesos, con un IMC mayor del percentilo 95 para edad y

sexo según el *First National Health and Nutrition Examination Survey*.⁶⁻⁸ Se aleatorizó una muestra de 74 adolescentes obesos (40 mujeres). Todos los sujetos presentaban un examen físico normal, así como función hepática, renal y tiroidea normales. Ninguno recibía medicación en el momento del estudio. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética del Hospital "Carlos G. Durand" de Buenos Aires. Cada sujeto y su padre o tutor firmaron el consentimiento escrito antes del comienzo de la investigación.

Se estudió a los 74 sujetos en dos ocasiones. En la primera visita se interrogó acerca del peso de nacimiento, antecedentes familiares de obesidad o DMT2 en familiares de primer o segundo grado. Un pediatra nutricionista examinó a todos los adolescentes. En el examen físico se determinó: peso, talla, presencia de AN, tensión arterial. Se dividió a los adolescentes en dos grupos según presentaran o no AN (AN+ o AN-). Se determinó el IMC de acuerdo con la siguiente fórmula: peso en kg dividido por la talla en metros al cuadrado. La tensión arterial se obtuvo después de 3 a 5 minutos de descanso y se repitió en otras dos ocasiones.^{9,10} El estadio puberal se determinó según los estadios de Tanner.^{11,12}

Una semana después se realizó una segunda visita donde se hizo una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) luego de 12 horas de ayuno. Los adolescentes ingirieron una sustancia acidulada hidrocarbonada diluida al 20% con una concentración de 1,75 g/kg de peso hasta un máximo de 75 g. Se consideró intolerancia a la glucosa o DMT2 según el criterio de las guías de la Asociación Americana de Diabetes.¹³ Las muestras de sangre se tomaron a los 0 y a los 120 minutos. Se realizaron en ayunas las siguientes determinaciones: glucemia, insulinemia, perfil lipídico, PF-IGF1. Las muestras de glucemia e insulinemia se repitieron a los 120 minutos después de la carga de la solución hidrocarbonada. Se midió insulinoresistencia (IR) a través de tres índices: insulinemia plasmática en ayunas,^{14,15} HOMA-IR y PF-IGF1. Se utilizó la siguiente ecuación para el índice HOMA-IR: insulinemia en ayunas ($\mu\text{U}/\text{l}$) x glucemia en ayunas (mmol/l) / 22,5.¹⁵⁻¹⁸ Este índice fue validado en niños y adolescentes y se correlaciona estrechamente con la IR.

La PF-IGF1 es un péptido de origen hepá-

tico, una de las seis proteínas fijadoras que regulan la biodisponibilidad del IGF1 y desempeña un importante papel en la contrarregulación de la glucosa. La insulina regula directamente a la PF-IGF1 mediante la supresión de su producción por el hígado. Los niveles de PF-IGF1 circulantes se correlacionan inversamente con los niveles plasmáticos de insulina.^{19,20} Se utiliza como marcador precoz de IR en investigaciones clínicas.

Exámenes de laboratorio

La glucemia plasmática se determinó con el método de la glucosa oxidasa y los niveles de colesterol plasmáticos y de fracciones lipoproteicas se determinaron enzimáticamente con los kits de Boehringer. Los triglicéridos se midieron enzimáticamente con los kits de Roche. La insuline-

mia inmunorreactiva (U/ml) se determinó con el método ICMA, Immulite DPC. El coeficiente de variación intraensayo fue del 6%. La IGF-BP1 (ng/ml) se midió mediante el método inmunorradiométrico de Diagnostics Systems Laboratory, el coeficiente de variación intraensayo fue de 8,5%.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se obtuvo con el programa EPIINFO v 6.01; SS/Statistics, 1993. El intervalo de confianza (95%) del rango relativo de la AN se calculó con el método de Fleiss. Se realizó la prueba de Shapiro Wilk para determinar la distribución normal de la muestra y se compararon los grupos con la prueba *t* de Student para muestras independientes. Se usó la prueba de χ^2 para diferencias estadísticamente significativas y el análisis de regresión logística múltiple para correlaciones no paramétricas. En el análisis de regresión múltiple se incluyeron todas las variables de confusión o modificadoras del efecto (edad, estadio de Tanner, insulinemia basal, insulinemia a los 120 minutos, HOMA-IR, PF-IGF1 etc.). Se estimó el error beta en 32% y el error alfa, en 0,05 (estudio a una cola).

RESULTADOS

Los 74 adolescentes obesos presentaban un estadio de Tanner ≥ 2 , es decir, todos eran púberes y tenían antecedentes familiares de DMT2 en familiares de primero o segundo grado. Cuarenta y uno, es decir, el 55,4% presentaban AN. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en edad o sexo ni en la distribución de los estadios de Tanner. Cuatro presentaron intolerancia a la glucosa en el grupo con AN (n=41) y dos en el grupo sin AN (n=33). Ninguno de los adolescentes presentó diabetes de tipo 2. Se realizó una prueba *t* de Student para comparar ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los índices de IR entre ambos grupos: HOMA-IR (6,6 contra 4,9 $p=0,19$), insulinemia basal (27,3 $\mu\text{U/l}$ contra 21,5 $\mu\text{U/l}$, $p=0,27$), PF-IGF1 (8,2 ng/l contra 8,3 ng/l, $p=0,98$). El grupo con AN mostró una diferencia estadísticamente significativa con el grupo sin AN en: IMC (30,6 contra 27,3 $p=0,00039$), glucemia basal (5,3 mmol/l contra 5 mmol/l, $p=0,01$), colesterol HDL

Tabla 1: Tabla comparativa entre adolescentes obesos con acantosis nigricans y sin ella

Factores de riesgo	AN(+) (n 41)	AN(-) (n 33)	P< 0,05
	Media \pm DE	Media \pm DE	
IMC (kg/m ²)	30,6 \pm 3,8	27,3 \pm 3,7	0,000390 *
Glucemia basal (mmol/l)	5,3 \pm 0,51	5,0 \pm 0,4	0,01*
HDL colesterol (mg/dl)	39,2 \pm 8,3	45,1 \pm 12,6	0,02*
Peso nacimiento (kg)	3,23 \pm 0,54	3,61 \pm 0,49	0,0021*
HOMA-IR	6,6 \pm 6,1	4,9 \pm 4,7	0,19
PF-IGF1 (ng/ml)	8,2 \pm 10,1	8,3 \pm 7,1	0,98
Insulina basal ($\mu\text{U/ml}$)	27,3 \pm 23,4	21,5 \pm 20,2	0,27
Insulina 120 min ($\mu\text{U/ml}$)	63,0 \pm 73,9	60,7 \pm 75,7	0,89
TAS (mmHg)	119,2 \pm 12,8	116,9 \pm 14,5	0,46
TAD (mmHg)	74,6 \pm 9,5	74,0 \pm 11,7	0,80
Glucemia 120 min (mg/dl)	102,2 \pm 20,2	93,7 \pm 19,6	0,07
Triglicéridos (mg/dl)	115 \pm 47,2	100,5 \pm 58,8	0,25
Colesterol total (mg/dl)	159,5 \pm 28,5	157,7 \pm 28,8	0,79
LDL colesterol (mg/dl)	95,8 \pm 25,8	89,1 \pm 22,0	0,26
Edad (años)	12,4 \pm 2,1	11,6 \pm 1,5	0,06

Tabla descriptiva de ambos grupos AN(+) y AN(-).

* $p \leq 0,05$. Prueba *t* de Student significativa

IMC: índice de masa corporal.

HOMA-IR: modelo de evaluación de la homeostasia-insulinoresistencia.

PF-IGF1: proteína 1 fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAD: tensión arterial diastólica.

(39,2 mg/ml contra 45,1 mg/ml, $p=0,02$) y peso de nacimiento (3,23 kg contra 3,61 kg, $p=0,0021$) (Tabla 1 $p<0,05$). Se encontró una asociación univariada con el IMC ($rS 0,45$; $p=0,00038$), peso de nacimiento ($rS 0,37$; $p=0,0021$), glucemia basal ($rS -0,30$; $p=0,009$) y HDL ($-rS 0,25$; $p=0,03$). No se observó asociación univariada ni multivariada entre AN y todos los marcadores de IR: insulinemia basal ($rS -0,16$; $p=0,16$), HOMA-IR ($rS -0,2$; $p=0,06$) y PF-IGF1 ($rS 0,07$; $p=0,69$) (Tabla 2). La presencia de AN mostró una correlación positiva con el IMC ($OR=1,30$, $p=0,018$) y una correlación negativa con el peso de nacimiento ($OR=-0,23$, $p=0,03$) en el análisis de regresión logística múltiple (Gráfico 1).

CONCLUSIONES

Esto sugiere que la acantosis nigricans no es un marcador independiente y confiable de insulinoresistencia sino un marcador de obesidad. Por lo tanto, el riesgo de presentar diabetes de tipo 2 en cualquier niño obeso es el mismo, con acantosis nigricans o sin ella y ambos deben evaluarse de la misma forma.

DISCUSIÓN

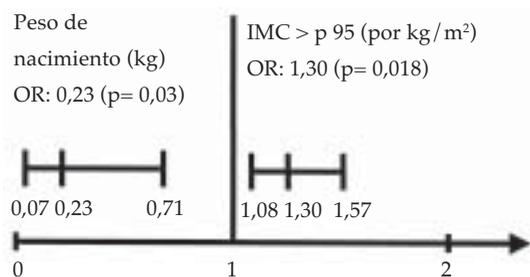
Hubo una alta prevalencia de AN (55,4%) entre los adolescentes obesos estudiados. Estudios previos coinciden con estos resultados.^{21,22}

La AN se investigó en todas las regiones en las que su presencia es más frecuente: nuca, axila y zonas de flexión. Algunos autores observaron que la localización más frecuente de la AN era en la nuca;²³ sin embargo, nosotros no encontramos esta asociación; por lo tanto, examinamos todas las regiones involucradas.

La insulinoresistencia se investigó con tres índices: insulinemia en ayunas, HOMA-IR y PF-IGF1. Debido a que el uso de insulinemia a los 120 minutos como índice de IR es muy controvertido, no se incluyó como marcador de IR, aunque se realizó esta determinación. El HOMA-IR se eligió como marcador, porque es el método más fidedigno para los distintos valores de glucemia¹⁵ y con los métodos inmunorreactivos actuales para la medición de la insulinemia (ICMA), el coeficiente de variación del HOMA-IR está comprendido solamente entre 7,8% y 11,7%.¹⁶ Además, es un método validado en pediatría.¹⁸ La PF-IGF1 es un marcador precoz de IR de gran utilidad en estudios de investigación clínica.^{19,20}

En un estudio realizado en una tribu Coushauatta de Alabama, EE.UU., se evaluaron 187 sujetos y se determinó la relación entre obesidad, AN e insulinemia en ayunas. Se observó que los sujetos con AN y los obesos sin AN presentaban una concentración plasmática de insulina en ayunas significativamente mayor que aquellos

GRÁFICO 1. Acantosis nigricans, índice de masa corporal y peso de nacimiento. Estudio de regresión múltiple



Estudio de regresión logística múltiple.
Probabilidad máxima.
Var. dep. Acantosis nigricans 95% IC (Quasi-Newton)
Correlación entre AN e IMC ($OR=1,30$) y
AN y peso de nacimiento ($OR=0,23$)

TABLA 2. Asociación univariada entre acantosis nigricans y distintos factores de riesgo para diabetes tipo 2 (rango de correlación de Spearman)

Par de variables	Rango de Spearman rS	p ($\leq 0,05$)
AN y PN	-0,37	0,02*
AN e IMC	0,45	0,000038*
AN y GLUBAS	0,30	0,0091*
AN y HDL	-0,25	0,03*
AN e INSBA	0,16	0,16
AN y HOMA	0,21	0,06
AN e INS 120	0,04	0,67
AN e PF-IGF1	0,07	0,69
AN y TG	0,22	0,05*
AN y GLU 120	0,25	0,30
AN y EDAD	0,22	0,06
AN y TAS	0,12	0,27
AN y TAD	0,06	0,60

Significación $p<0,05$ *.

con peso normal. A partir de este estudio se asoció a la AN como signo de insulinoresistencia. Debido a que comúnmente se asocia con obesidad y, concomitantemente con la hiperinsulinemia, es que la AN se propuso como marcador precoz e independiente de IR.

Se convirtió en una herramienta de la práctica clínica diaria ya que es un método simple, no invasivo y económico para identificar adolescentes con riesgo de desarrollo de DMT2. La AN identificaría al grupo con mayor riesgo de desarrollar IGT y DMT2.²² Sin embargo, este estudio tenía una falencia, ya que en el grupo de individuos con AN estaban incluidos los sujetos obesos. Pocos estudios han separado a la AN y a la obesidad como marcadores independientes de IR.

Este trabajo compara el rango de IR en adolescentes obesos con AN y sin ella. Aunque todos los valores de los marcadores de IR considerados (insulinemia en ayunas, HOMA-IR y PF-IGF1) fueron mayores en el grupo con AN que en el grupo sin AN, la diferencia entre ambos no fue significativa. Si bien este estudio es de corte transversal y el más adecuado para predecir la asociación entre AN y resistencia insulínica es el de cohortes, en esta investigación la AN no fue un marcador independiente de IR. Un trabajo previo realizado en niños obesos de 6 a 10 años con AN y sin ella demostró que, aunque los niveles de insulinemia basal, a los 120 minutos y HOMA-IR eran dos veces superiores en el grupo con AN, luego de ajustarlos según la masa grasa, esa diferencia entre ambos grupos dejó de ser significativa.⁴

Por otro lado, nuestro estudio confirmó la asociación positiva y significativa con la obesidad (IMC>95) tanto en el análisis univariado como en el de regresión logística múltiple (OR= 1,30 p= 0,018), lo que sugiere que la AN puede reflejar sólo el incremento de la obesidad. Esta última es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y se asocia con dislipemia, hipertensión arterial y mayor riesgo para el desarrollo de DMT2.

Este estudio encontró que había una relación negativa y significativa entre el peso de nacimiento (PN) y la AN, tanto en el estudio univariado como en el de regresión múltiple (OR= -0,23, p= 0,03). El grupo con AN (3,23 kg) mostró un PN menor que el

grupo sin AN (3,61 kg), lo que sugiere que un PN menor podría predisponer a un mayor incremento de peso durante la infancia tardía y que este grupo tendría mayor riesgo de presentar AN. Varios trabajos han demostrado que la malnutrición durante la vida fetal y la primera infancia era perjudicial para el desarrollo y la función de la célula beta y los tejidos insulinosensibles, principalmente el muscular, y esto generaría insulinoresistencia en la infancia tardía o en la adolescencia. Si a esto se agrega obesidad en la infancia tardía se incrementaría el riesgo de DMT2.^{24, 25}

Desafortunadamente, no se conoce el origen de la AN. Muchos estudios han planteado que la AN era causada por la unión de insulina a receptores de IGF1 localizados en los fibroblastos y queratinocitos de la dermis.²⁶ Sin embargo, se esperaría que la respuesta fuera generalizada y no limitada a ciertas regiones.

Otra teoría también propuso que la fricción entre los pliegues en los obesos podría provocar hipertrofia de la epidermis y la dermis, pero la nuca carece de pliegues,²⁷ sin embargo, es el lugar en el que la AN se encuentra más frecuentemente.

Nosotros pensamos que el aumento del sudor en los sujetos obesos, podría llevar a la maceración de la piel debido a la diferencia térmica, con hipertrofia de la epidermis y la dermis, es decir, AN.

En conclusión, de los resultados se desprende que la AN se asocia con la obesidad y que no es un marcador independiente y confiable de resistencia insulínica en nuestra población pediátrica obesa. Se requieren más estudios longitudinales y prospectivos con el fin de confirmar nuestras observaciones. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Stuart Ch, Gikinson CH, Smith M, Bosma A, Bruce K, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998; 37:73-80.
2. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diab Care* 2000; 23:381-389.
3. Stuart CH, Driscoll MS, Lundquist KF, Gilkinson CR, Shaheb S, Smith MM. Acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9(2-4):407-418.
4. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, Pathomvanich A, Uwaifo GI, Sebring NG, Reynolds JC, Janovski JA. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight

- african-american and white children. *J Pediatr* 2001; 138:474-480.
5. Mukhta Q, Cleverley G, Voorhees R, Mc Grath J. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health* 2001;28:372-376.
 6. Must A, Dallal GE, Dietz W. Reference data for obesity: 85th and 95th of BMI (wt/ht²): a correction. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:839-846.
 7. Dietz WH, Robinson TU. Use of BMI as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* 1998; 132:191-193.
 8. Lazarus R, Baur L, Webb K, Blyth F. BMI in screening for adiposity in children and adolescents: systematic evaluation using receiving operator characteristics curves. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:500-506.
 9. Task Force on Blood Pressure Control in Children. Report of the Second Task Force on blood pressure in children. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
 10. Rosner B, Prineas J, Loggins MH, Daniels SR. Blood pressure normograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 1993; 123:871-886.
 11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1979; 44:291-303
 12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1979; 45:13-23.
 13. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diab Care* 1997; 20:1183-1198.
 14. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin-resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137: 959-965.
 15. Mc Auley K, Williams S, Mann J, Walker R, Lewis B, Bamed N, Temple L, Duncan A. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diab Care* 2001; 24:460-464.
 16. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin-resistance in men. *Diabet Med* 2002; 527-534.
 17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
 18. Young-Hyman D, Schlundt D, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5 to 10 year old overweight/obese African American children. *Diab Care* 2001; 24:1359-2364.
 19. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity: *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4615-4617 [editorial].
 20. Travers S, Labarta J, Gargosky S, Rosenfeld R, Jeffers B, Eckel R. IGFBP-I levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1935-1939.
 21. Saitoh H, Kamoda T, Nakahara S, Hirano T, Matsui A. Insulin-like growth factor binding protein-1 as a predictor of glucose-stimulated hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:231-234.
 22. Stuart Ch, Smith M, Gikinson CH, Shaheb S, Stahn R. Acanthosis nigricans among native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Public Health* 1994; 84:1839-1842.
 23. Burke J, Hale D, Hazuda H, Stern M. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999; 922:1655-1659.
 24. Phillips D. Birth weight and future development of diabetes. *Diab Care* 1998; 21: (supplement 2):28-34.
 25. Hales CN, Barker DJ, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-1022.
 26. Taylor S, Arioglu E. Syndromes associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9:419-439.
 27. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138: 453-454 [editorial].