



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

## **TÍTULO:**

**EXPLORACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA  
RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA PRESENCIA Y  
DISTRIBUCIÓN DE ACANTOSIS NIGRICANS EN NIÑOS  
CON OBESIDAD EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN  
LIMA - PERÚ, 2 018 - 2 019**

Exploration of the association between insulin resistance frequency and, presence and distribution of acantosis nigricans in obese children at a third level hospital in Lima - Perú, 2 018 - 2 019

## **ALUMNO(S):**

**Bardellini Ortiz, Miguel Alejandro  
Elías Canales, Raúl Senna  
Robles Heredia, Kevin Geret**

## **ASESOR(ES):**

**Cabello Morales, Emilio Andrés  
Samalvides Cuba, Frine**

**2019**

## **JURADOS**

Dra. Elsa Chea Woo  
Coordinadora del Jurado

Dra. Elba Rodríguez Lay  
Profesora Calificadora

Dr. Víctor Hugo Noriega Ruiz  
Profesor Calificador

## **ASESORES**

Emilio Andrés Cabello Morales

Asesor Principal

Frine Samalvides Cuba

Co-asesora

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de investigación lo dedicamos a nuestras familias, quienes nos acompañaron con amor, sacrificio y apoyo moral a lo largo de toda la carrera. El privilegio es nuestro de ser hijos suyos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios por regalarnos la dicha de la vida, por guiarnos durante estos siete años y ser la fortaleza en los momentos de dificultad.

Gracias a nuestros padres: Miguel y Gissela; Raúl y Dora; y Walter y Luz, por apoyar siempre nuestros sueños, que poco a poco dejan de ser solo eso.

Agradecemos a la Universidad Peruana Cayetano Heredia, nuestra alma máter, por confiar en albergarnos en esta casa de estudios y ofrecernos todos los conocimientos para que podamos ser unos profesionales competentes.

Gracias a nuestros asesores: doctores Frine Samalvides Cuba y Emilio Cabello Morales, por encaminarnos durante la planificación y el desarrollo del presente trabajo de investigación; y a todos los docentes, personal, pacientes, compañeros y amigos que realizaron algún aporte que hizo posible la culminación del proyecto.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Los gastos como consecuencia de la ejecución y presentación del trabajo de investigación fueron autofinanciados por los autores.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

Introducción .....	1
Material y Métodos .....	5
Resultados .....	10
Discusión.....	12
Conclusiones .....	16
Referencias bibliográficas.....	17

## **RESUMEN**

*Antecedentes:* La obesidad infantil se asocia a la resistencia a la insulina, la cual conlleva a un estado de hiperinsulinemia que genera proliferación de receptores dérmicos, manifestándose clínicamente a través de la acantosis nigricans, un conjunto de placas oscuras en zonas de intertrigo. No se encontraron estudios que relacionen la distribución de la acantosis nigricans en niños con la presencia de resistencia a la insulina.

*Objetivos:* Explorar la asociación entre la frecuencia de resistencia a la insulina y la presencia y distribución de acantosis nigricans en niños con obesidad; así como con edad, sexo, índice de masa corporal y grado de obesidad.

*Materiales y métodos:* Estudio transversal con exploración de asociaciones en el que participaron 42 niños con obesidad entre 5 y 10 años, con un poder de 89.58%. Se registró la presencia y distribución de acantosis nigricans y otras variables. Se formó 4 grupos y se determinó la frecuencia de resistencia a la insulina para explorar la asociación entre las demás variables.

*Resultados:* La media de edad fue 8.57 años. Hubo predominancia masculina en el 54.8%. El 64.3% presentó acantosis nigricans, de los cuales un 78% presentó resistencia a la insulina. Las variables que resultaron con significancia estadística fueron edad ( $p=0.0095$ ), índice de masa corporal ( $p=0.0249$ ) y presencia de acantosis nigricans en cuello ( $p=0.0067$ ).

*Conclusiones:* Existe asociación entre la presencia de resistencia a la insulina y la presencia de acantosis nigricans en cuello en niños con obesidad.

*Palabras clave:* Obesidad Pediátrica, Resistencia a la Insulina, Acantosis Nigricans.

## **ABSTRACT**

*Background:* Childhood obesity is associated to insulin resistance, which leads to a state of hyperinsulinemia that generates proliferation of dermal receptors, showing itself clinically through acanthosis nigricans, a group of brownish plaques on folded areas. There were no studies that related the distribution of acanthosis nigricans on children with insulin resistance.

*Objectives:* Explore the association between insulin resistance frequency and the presence and distribution of acanthosis nigricans in obese children; as well as the association according to age, sex, body mass index and obesity grading.

*Material and methods:* Cross-sectional study exploring associations among 42 obese children between 5 to 10 years old, with a statistical power of 89.58%. There was recorded the presence and distribution of acanthosis nigricans and other variables. There were 4 groups and there was determined the frequency of insulin resistance between the rest of variables.

*Results:* The mean age was 8.57 years old. There was found a male predominance with 54.8% in the insulin resistance group. The 64.3% of the sample presented acanthosis nigricans, of which 78% had insulin resistance. The variables that had statistical significance were age ( $p=0.095$ ), body mass index ( $p=0.0249$ ) and presence of acantosis nigricans on the neck ( $p=0.0067$ ).

*Conclusions:* There is association between the presence of insulin resistance and acanthosis nigricans on the neck within obese children.

*Keywords:* Pediatric Obesity, Insulin Resistance, Acanthosis Nigricans.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad en niños se ha ido incrementando sustancialmente en las últimas 3 décadas, a tal punto que es considerado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los más grandes problemas para la salud pública en el siglo XXI; para el año 2 016 se estimó una prevalencia de 41 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso u obesidad.(1) El Perú no es ajeno a este problema, el Ministerio de Salud encontró en su último estudio que entre los años 2 013 - 2 014, el 32.3% de niños de 5 a 9 años estaba por encima de los valores normales de peso para la edad y el 26% de adolescentes entre 10 y 19 años tenían el mismo problema.(2) La obesidad está asociada a complicaciones como el síndrome metabólico, enfermedades pulmonares, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades hepáticas, entre otras;(3) y a manifestaciones en la piel, entre ellas, la hiperqueratosis plantar, acrocordones, estrías, etc.(4, 5) La más importante de estas manifestaciones es la acantosis nigricans debido a la implicancia con la resistencia a la insulina.(4, 5)

La resistencia a la insulina se define como una reducida respuesta fisiológica de los tejidos a la acción de la insulina, especialmente a nivel del tejido muscular y adiposo.(6) Suele preceder a situaciones claramente patológicas como la diabetes mellitus tipo 2 (en el caso de insulinoresistencia tipo A)(7) o el síndrome metabólico y está asociado a condiciones como el sobrepeso y la obesidad.(8) El método *gold standard* para cuantificar la sensibilidad de la insulina es el *clamp hiperinsulinémico-euglucémico* ya que mide directamente los efectos de esta sobre la utilización de glucosa; sin embargo, este método no es utilizado en la práctica



clínica y menos en estudios epidemiológicos debido a lo impráctico, laborioso y costoso que implica llevar a cabo esta prueba diagnóstica.(9) Los mejores indicadores de resistencia a la insulina son el índice de evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR por *homeostatic model assessment for insuline resistance*) y el ratio triglicéridos/HDL. El HOMA-IR es el valor que resulta del producto de la insulinemia basal (mUI/l) por la glicemia basal (mmol/l) dividido entre 22.5, evaluando la homeostasis entre el nivel de la glucosa (producido en el hígado) y el de la insulina (producido por las células  $\beta$  pancreáticas).(10) El estudio de Peplies, et al. contó con una base de datos amplia de niños europeos pre púberes sanos que permitió, por primera vez, dar valores estandarizados de resistencia a la insulina por edad. Estos valores son los más aceptados actualmente y a falta de estudios en población latinoamericana se toman dichos valores para realizar el diagnóstico de resistencia a la insulina.(11)

En personas con resistencia a la insulina los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en los queratinocitos y fibroblastos son activados por la hiperinsulinemia, lo que lleva al crecimiento y proliferación de estas células y su consecuente expresión clínica. Además, la insulina puede unirse a los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) en los fibroblastos y, por otra parte, incrementar los niveles de IGF-1 circulante que, en pacientes obesos, están disminuidos.(12) Estos procesos explican la fisiopatología de la acantosis nigricans. La acantosis nigricans es un conjunto de placas aterciopeladas e hiperqueráticas de color oscuro en zonas de intertrigo.(13) Se describió en 1 890 como signo en la piel (típicamente en pliegues y zonas de fricción y, menos frecuentemente, en mucosas) asociándose a malignidad y, sobre todo, a endocrinopatías como obesidad y

resistencia a la insulina.(7) Tal es así, que en el año 2 000, la Asociación Americana de Diabetes consideró a la acantosis nigricans como un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes en los niños.(14) Si bien se ha encontrado la prevalencia de acantosis nigricans en personas con obesidad, estas varían desde 0.6% hasta 76% de acuerdo con factores como zona geográfica y grupo etario.(15) Las zonas más frecuentes de aparición de la acantosis nigricans son los pliegues del cuerpo. Muy frecuentemente se ve comprometido el cuello (93% - 99% de casos de acantosis nigricans poseen acantosis cervical). Otras zonas comunes son las axilas, las ingles, flexuras de los codos y rodillas; así como artejos.(16) Un estudio realizado en adultos de México puso de manifiesto la falta de estandarización que los médicos comparten a la hora de examinar a los pacientes con acantosis nigricans. Se encontró que el mayor porcentaje de concordancia entre examinadores se dio al evaluar la acantosis en artejos, siendo menor en cuello y codos y menor aún en axilas.(17) Las clasificaciones de acantosis nigricans que actualmente se utilizan, responden a la causa subyacente y a las características de la acantosis nigricans en adultos. En esta última, se encontró correlación entre la extensión de acantosis nigricans en cuello y la insulinemia basal.(18)

En el Perú, la relación entre la resistencia a la insulina y la obesidad está estudiada,(19, 20) y su asociación con la presencia de acantosis nigricans en niños y adolescentes es cada vez más clara.(21) Sin embargo, no se encontró estudios en niños que relacionen la distribución de la acantosis nigricans con la presencia de resistencia a la insulina; por lo que el estudio pretende establecer una relación entre la frecuencia de resistencia a la insulina medida por el HOMA-IR con la presencia

y distribución de la acantosis nigricans a nivel de cuello, axilas e ingles en niños con obesidad.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general:

Explorar la asociación entre la frecuencia de resistencia a la insulina y la presencia y distribución de acantosis nigricans en niños con obesidad.

### Objetivos específicos:

Explorar la asociación entre la frecuencia de resistencia a la insulina y la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grado de obesidad.

Describir la frecuencia de resistencia a la insulina en niños con obesidad según edad, sexo, índice de masa corporal, grado de obesidad y presencia y distribución de acantosis nigricans.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio tipo descriptivo transversal, con exploración de asociaciones, en el que participaron niños con obesidad.

### **Población**

Niños con obesidad entre 5 y 10 años que asistieron a la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia desde enero del 2 018 hasta enero del 2 019.

#### Criterios de Inclusión:

- Niños entre 5 y 10 años
- Niños con índice de masa corporal (IMC) mayor al 95 percentil según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por *Center for Disease Control and Prevention*)
- Niños pre púberes
- Niños que acudan a la unidad con su padre o apoderado

#### Criterios de exclusión

- Niños con enfermedad genética previamente reconocida o sospechada
- Niños con obesidad de causa endógena (síndrome de Cushing, hipotiroidismo, etc.)
- Niños con alteraciones de la hormona de crecimiento
- Niños con diabetes tipo I y II

## **Muestra**

La elección de los participantes se determinó por un muestreo no probabilístico, por conveniencia, desde enero del 2 018 hasta enero del 2 019. La unidad de análisis de la muestra fue niño con obesidad entre 5 y 10 años. A partir de la muestra, se formó 4 grupos. El primero estuvo conformado por niños con obesidad sin acantosis nigricans; los otros 3 grupos, divididos según la cantidad de zonas anatómicas comprometidas con acantosis nigricans.

Con el software Epi Info™ v. 6.1 se calculó la potencia que alcanzaría el estudio. Con un tamaño muestral final de 42 niños (27 casos y 15 controles), un intervalo de confianza del 95%, utilizando como factor asociado la presencia de acantosis nigricans con una frecuencia de exposición a la resistencia a la insulina del 65.2% y la ausencia de acantosis nigricans con una frecuencia del 16.9%, se obtuvo un poder estadístico de 89.58%.(22)

## **Definición operacional de variables**

- *Edad*: Número de años que ha vivido una persona. En el presente estudio se tomará niños desde los 5 hasta los 10 años de edad.
- *Sexo*: Condición orgánica que diferencia al varón de la mujer.
- *Peso*: Variable antropométrica expresada en kilogramos (kg).
- *Talla*: Variable antropométrica expresada en metros (m).
- *Índice de masa corporal (IMC)*: Cociente entre el peso del paciente (kg) y el cuadrado de la talla (m<sup>2</sup>).
- *Grado de obesidad*: Se define *obesidad* como el índice de masa corporal mayor al percentil 95 que no cumple el criterio de obesidad extrema. Se

tomó como *obesidad extrema* a aquel índice de masa corporal que supere el 120% del percentil 95 correspondiente para la edad y el sexo. Los percentiles son tomados en base a las tablas según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

- *Acantosis nigricans*: Conjunto de placas aterciopeladas e hiperqueráticas de color oscuro en zonas de intertrigo. Se evaluará la presencia de este signo en cuello, axila e ingle por el médico endocrinólogo pediatra de la consulta externa. Se considerará ‘sin AN’ a la ausencia de este signo clínico; ‘AN en 1 zona’ a la presencia de este signo en 1 zona anatómica evaluada, cualquiera sea esta; ‘AN en 2 zonas’ a la presencia de este signo clínico en 2 zonas anatómicas diferentes; y ‘AN en 3 zonas’ a la presencia de este signo clínico en todas las zonas evaluadas. El número de zonas con AN será la variable dependiente.
- *HOMA-IR*: Es el valor que resulta del producto de la insulinemia basal (mU/l) por la glicemia basal (mmol/l) dividido entre 22.5.
- *Resistencia a la insulina*: Valores de HOMA-IR por encima del percentil 95 según el estudio de la cohorte IDEFICS de acuerdo a la edad y sexo (Anexo 1). La frecuencia de resistencia a la insulina será la variable independiente.

### **Procedimientos y técnicas**

Posterior a la revisión del protocolo de investigación por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Cayetano Heredia, se seleccionó por conveniencia, desde enero del 2018 hasta enero del 2019

019, a los niños que acudieron al consultorio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Cayetano Heredia y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los niños fueron examinados por el médico endocrinólogo pediatra encargado de la consulta. Luego de esto se les invitó a participar del estudio por medio del consentimiento informado a los padres y del asentimiento informado a los menores. Una vez aceptado el consentimiento y asentimiento informados, los niños fueron clasificados según la presencia y distribución de acantosis nigricans evidenciada en la consulta. Además, se registró la fecha de nacimiento, el sexo, el peso, la talla y las zonas anatómicas comprometidas.

Los niños se clasificaron en 4 grupos:

- Primer grupo: niños con obesidad y sin acantosis nigricans.
- Segundo grupo: niños con obesidad y 1 zona anatómica con acantosis nigricans.
- Tercer grupo: niños con obesidad y 2 zonas anatómicas con acantosis nigricans.
- Cuarto grupo: niños con obesidad y 3 zonas anatómicas con acantosis nigricans.

Todos los procedimientos realizados en la consulta fueron parte de la Guía de Práctica Clínica de la Unidad de Endocrinología Pediátrica aprobada por el Hospital Cayetano Heredia. Como parte del desarrollo de la investigación se solicitaron exámenes de laboratorio (glicemia basal e insulinemia basal) para determinar la presencia de resistencia a la insulina mediante el HOMA-IR. Los investigadores

registraron estos datos cuando el paciente entregó los resultados, como máximo con 3 semanas de diferencia.

Todos los datos obtenidos en la consulta fueron vaciados en una base de datos a la cual solo los investigadores principales del estudio tuvieron acceso.

### **Plan de análisis**

Para el procesamiento de los datos se usó el programa estadístico Stata v. 14. Para los datos cuantitativos se utilizó medidas de resumen. Se determinó la frecuencia de resistencia a la insulina en cada uno de los grupos inicialmente formados. Además, se determinó la frecuencia de los factores asociados (edad, sexo y zonas anatómicas comprometidas) a la resistencia a la insulina en cada uno de estos grupos. Para las variables cualitativas se realizó un análisis bivariado mediante las pruebas estadísticas test de chi cuadrado y se aplicó la corrección de Yates cuando se presentaron valores menores que 5. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student. Se realizó el análisis bivariado presentándose el valor de  $p$  (siendo estadísticamente significativo un  $p < 0.05$ ).



## RESULTADOS

La muestra constó de 42 niños con obesidad, de los cuales un 45.24% (19 de 42) presentó obesidad extrema. En cuanto a las características demográficas de los participantes en el estudio, la media de edad de los niños sin acantosis nigricans fue de  $7.54 \pm 1.64$  años; mientras que en los grupos 2, 3 y 4 fueron  $9.19 \pm 1.26$ ,  $8.62 \pm 1.86$  y  $9.36 \pm 1.48$  años, respectivamente. Con respecto al sexo, el 54.8% (n=23) fue de sexo masculino, mientras que las mujeres formaron el 45.2% (n=19). De los 42 niños que fueron admitidos, el 64.3% (n=27) presentó acantosis nigricans evidenciada durante la primera consulta. El resto formó parte del Grupo 1. Se encontró que quienes presentaron resistencia a la insulina fueron el 20% de niños sin acantosis nigricans (3 de 15), el 87.5% de los niños del grupo 2 (7 de 8), el 83.3% de los niños del grupo 3 (5 de 6), y el 69.2% de los niños con las 3 zonas anatómicas evaluadas con acantosis nigricans (9 de 13), obteniendo un total de 57.1% de niños obesos con dicho resultado (24 de 42). Ver Tabla 1.

Se encontró que la mayoría de niños que presentaba resistencia a la insulina según los rangos de edad propuestos fueron: 7 - < 7.5 años, 9.5 - < 10 y 10.5 - < 11 años, con el 100% (2 de 2), 80% (4 de 5) y 77.8% (7 de 9), respectivamente. Por otra parte, se evidenció que el 60.8% de los varones (14 de 23) y el 52.6% de las mujeres (10 de 19) presentaron resistencia a la insulina. El 68.42% (13 de 19) de los niños con obesidad extrema resultaron tener resistencia a la insulina. Al evaluar las zonas anatómicas comprometidas se vio que quienes presentaron un valor de HOMA-IR por encima del percentil 95 para su rango de edad, tuvieron acantosis nigricans en cuello en un 77.8% (21 de 27), acantosis nigricans en axilas en un 72.2% (13 de 18) y acantosis nigricans en las ingles en un 71.4% (10 de 14). Ver Tabla 2.

Finalmente, al analizar la asociación con significancia estadística entre los niños con resistencia a la insulina y los niños sin ella, se encontró que la diferencia de edades, las medias de índice de masa corporal y la presencia de acantosis nigricans en cuello, fueron mayores en el grupo de niños con resistencia a la insulina, con valores de  $p$  estadísticamente significativos ( $p=0.0095$ ,  $p=0.0249$  y  $p=0.0002$ , respectivamente). Ver Tabla 3.

## DISCUSIÓN

La obesidad es un problema de suma importancia, que atañe actualmente a la población pediátrica como consecuencia de los nuevos estilos de vida. En nuestro estudio, que comprendió en su totalidad niños con obesidad, el 45.24% presentó obesidad extrema; sin embargo, no se encontró asociación con resistencia a la insulina. Probablemente este hallazgo responda a que, en estos niños, diferenciar obesidad de obesidad extrema no permita evidenciar complicaciones como la resistencia a la insulina, que podría aparecer en edades posteriores por un mayor tiempo de exposición. Para la evaluación del tiempo de exposición a la obesidad extrema sería necesario la realización de estudios longitudinales. El término obesidad extrema ha sido acuñado recientemente en la última Guía de Práctica Clínica publicada en el año 2 017 por Styne et al. mediante la Sociedad de Endocrinología, en la cual se utilizaron dos revisiones sistemáticas para poder establecer lineamientos acerca de la evaluación, el tratamiento y la prevención de la obesidad infantil.(23) Por su reciente difusión, hasta la redacción del presente estudio no se encontraron otros trabajos que evalúen la asociación entre la resistencia a la insulina y esta nueva gradación de obesidad.

En el presente estudio se encontró una ligera predominancia masculina (54.8% vs 45.2%), a diferencia del último informe de la Encuesta Nacional de Hogares (ENAH 2 013 – 2 014), realizado bajo un muestreo de tipo censal, donde la prevalencia de obesidad en niños de 5 a 9 años fue el doble en la población masculina (19.5% vs 9.6%).(24) Esto se puede deber a que la población, en general, se preocupa menos por la situación nutricional de los varones y la población femenina es quien acude en mayor proporción a los establecimientos de salud.(25)

Por otra parte, la edad fue mayor en los niños con acantosis nigricans; además, se encontró asociación entre esta variable y la resistencia a la insulina. Estos hallazgos podrían explicarse por la transición nutricional, los cambios metabólicos que ocurren en el crecimiento y un mayor tiempo de exposición a la insulinoresistencia, tal como lo describe Novotny et al., quien en el 2016 publicó un estudio de prevalencia en Estados Unidos con niños de 2 a 8 años, obteniendo de una base censal que los niños de 6 a 8 años tuvieron el doble de prevalencia de acantosis nigricans y obesidad que la estimada para el grupo de menor edad (6.8% vs 2.5%).(26) Cabe resaltar del presente estudio la importancia de haber utilizado puntos de corte basados en sexo y edad para definir resistencia a la insulina; estos fueron tomados de la cohorte IDEFICS, trabajo realizado por Peplies et al. que, con más de 7 000 niños de diferentes países de la Unión Europea, logró el modelo de referencia por percentiles más aceptado en la actualidad desde su publicación en el año 2014.(11)

El índice de masa corporal fue mayor en los niños con acantosis nigricans, encontrándose asociación con la resistencia a la insulina. Debido a la masa grasa excedente en estos niños, se generan mayores zonas de intertrigo y fricción, lo que explicaría la relación con la acantosis nigricans; mientras que la insulinoresistencia, al ocasionar alteraciones metabólicas, podría influir en la antropometría, retardando el crecimiento y aumentando el peso de los niños. Similares resultados obtuvo Portillo y colaboradores en un estudio descriptivo transversal que incluyó 146 niños y adolescentes mexicanos de 10 a 16 años durante los años 2008 y 2009, donde se encontró que hubo diferencia estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal de los niños con y sin acantosis

nigricans ( $27.5\pm 3.9$  vs  $24.8\pm 7.3$ ,  $p=0.008$ ).<sup>(27)</sup> De la misma forma, Sayarifard et al. evaluó en un estudio transversal la prevalencia de acantosis nigricans con factores relacionados. En su estudio enroló 71 niños iraníes de 4 a 13 años entre el 2014 y el 2015, concluyendo que la media del índice de masa corporal presenta diferencia estadísticamente significativa con la presencia de acantosis nigricans ( $27.3\pm 3.3$  vs  $24.6\pm 3.1$ ,  $p=0.002$ ).<sup>(28)</sup> Sin embargo, en ninguno de estos estudios se realizó un análisis en el que se compare el índice de masa corporal con la presencia de resistencia a la insulina.

La acantosis nigricans se presenta con alta frecuencia en nuestra población como consecuencia del gran porcentaje de obesidad y sedentarismo, factores raciales y otros. En el presente estudio se encontró que el 67.3% de los niños con obesidad presentó esta lesión dérmica, y en la totalidad de los casos hubo compromiso cervical. Brickman et al. condujo un estudio de prevalencia en Estados Unidos con 618 niños de 7 a 17 años entre el 2001 y 2002 y observó una frecuencia de acantosis nigricans de 62%, presentando la raza hispana una mayor prevalencia con respecto a las razas afroamericana y caucásica (23%, 19% y 4%, respectivamente).<sup>(29)</sup> Los resultados obtenidos se replican en poblaciones similares a la hispana, como en el estudio de prevalencia realizado por Sayarifard et al. quien describió la presencia de acantosis nigricans en 48 de los 71 niños iraníes examinados (67.6%) y, en todos ellos, se evidenció compromiso cervical.<sup>(28)</sup> También se demostró la asociación entre la resistencia a la insulina y la presencia de acantosis nigricans cervical. Esta asociación no ha sido descrita en otros estudios ya que se ha realizado el análisis con la presencia de acantosis sin tomar en cuenta cada zona en específico; sin embargo, todos coinciden en que la acantosis cervical es la zona de mayor

frecuencia y en que la relación causal entre la acantosis nigricans y la resistencia a la insulina ya está ampliamente demostrada. La acantosis nigricans, al ser consecuencia de la insulinoresistencia, aparece por la proliferación de determinados receptores susceptibles a la insulina en la piel, cuya expresión puede fomentarse por la exposición a diferentes noxas. El cuello es, de todas las zonas de intertrigo donde puede aparecer la acantosis nigricans, la zona más expuesta al sol y a la fricción; estas noxas funcionarían como cofactores junto con la resistencia a la insulina para su temprana manifestación.(12) Esta asociación con la acantosis cervical podría profundizarse evaluando las características de esta lesión. Burke y colaboradores desarrollaron un estudio de validación en México con una población adulta durante los años 1998 y 1999 para evaluar mediante una escala cuantitativa la severidad de la acantosis nigricans en base a grados y textura en cuello, encontrando que esta correlaciona con la insulinemia basal y el índice de masa corporal, pero no aporta datos acerca de su relación con la resistencia a la insulina.(18) Dada la importancia que cobra la acantosis nigricans en el cuello, la utilidad de una escala validada para niños que evalúe el grado y textura de la acantosis cervical merecería ser estudiada.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra que la evaluación de la acantosis nigricans, procedimiento realizado durante la exploración física, es dependiente de la inspección del médico y por esto, posee variabilidad interobservador. Además, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, esto limita el presente estudio por el sesgo de selección, puesto que los niños acudieron a consulta por la presencia de acantosis nigricans y no solo por el peso elevado.

## **CONCLUSIONES**

Existe asociación entre la presencia de resistencia a la insulina y la presencia de acantosis nigricans en cuello en niños con obesidad; sin embargo, no se encontró asociación entre esta y el número de zonas anatómicas comprometidas con acantosis nigricans.

Existe asociación entre la presencia de resistencia a la insulina y las medias de edad e índice de masa corporal; sin embargo, no se encontró asociación entre esta y las variables sexo y grado de obesidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Who.int [Internet]. España: OMS; 2019 [actualizado febrero 2018; citado 07 Feb 2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. INS.gob [Internet]. Perú: INS; 2018 [actualizado 2014; citado 07 May 2018] Disponible en: <https://observateperu.ins.gob.pe/>
3. Miguel P, Niño A. Consecuencias de la obesidad. ACIMED. 2009;20(4):84-92
4. Al-Mutairi N. Associated Cutaneous Diseases in Obese Adult Patients: A Prospective Study from a Skin Referral Care Center. Med Princ Pract. 2011;20:248–252.
5. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. J Am Acad Dermatol. 2007;5:901-916.
6. Garmendia M, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. Rev Méd Chile. 2009;137(11):1409-1416.
7. Tremel M, et al. Association of acantosis nigricans and skin tags with insuline resistance. An Bras Dermatol. 2012;87(1):97-104.
8. Ros M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. Endocrinol Nutr. 2011;58(7):360-369.
9. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: a review. World J Diabetes. 2010;1:36-47.
10. Vasques A, Rosado L, Alfenas R, Geloneze B. Análise Crítica do Uso dos Índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na Avaliação da



Resistência à Insulina e Capacidade Funcional das Células- $\beta$  Pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(1):32-39.

11. Peplies J, Jiménez D, Savva S, Buck C, Günther K, Fraterman A, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *International Journal of Obesity.* 2014;38:39–S47.
12. Higgins S, Freemark M, Prose N. Acanthosis nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J.* 2008;14(9):2.
13. Ferreira T, Pinheiro L, Catucci J. Acquired hyperpigmentations. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):11-25.
14. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol.* 2015;33:466-70.
15. Mousa M, Soliman M, Hamza R. Obesity and skin diseases. *J Egypt Public Health Assoc.* 1977;52:65–74.
16. Dassanayake A, et al. Prevalence of acanthosis nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome. *BMC Research Notes.* 2011;4:25.
17. Gómez-Flores M, et al. Implications of a clinically ignored site of acanthosis nigricans: the knuckles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123:27-33.
18. Burke J, Hale D, Hazuda H, Stern M. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999; 22(10):1655-1659.
19. Pajuelo J, Pando R, Leyva M, Hernández K, Infantes R. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med.* 2006;67(1):23-29.

20. Rojas-Gabulli M, Núñez O, Del Águila C, Briceño M, Valenzuela N. Resistencia a la insulina en pacientes obesos. *An Fac Med.* 2010;71(1):13-17.
21. Aranibar J. Acanthosis nigricans e hiperinsulinemia en niños y adolescentes obesos del Instituto Nacional de Salud del Niño. *Paediatrica.* 2006;8(1):64-67.
22. Portillo A, Núñez M, Figueroa B, Carlos A, Mejía O. Identificación de Acanthosis nigricans y su relación con obesidad y resistencia a la insulina en niños y adolescentes en una Unidad de Medicina Familiar en Michoacán, México. *Aten Fam.* 2011;18(2):31-34.
23. Styne D, Arslanian S, Connor E, Sadaf I, Hassan M, Silverstein J, et al. Pediatric Obesity - Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017;102(3):709-757.
24. Villena J. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el Perú. *Rev. peru. ginecol. obstet.* 2017;63(4):593-598.
25. Valdez W, Napanga E, Oyola A, et al. Análisis de situación de salud del Perú. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2013. p.72-76.
26. Novotny R, Li F, Fialkowski M, Bersamin A, Tufa A, Deenik J, et al. Prevalence of obesity and acanthosis nigricans among young children in the children's healthy living program in the United States Affiliated Pacific. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(37):e4711.
27. Portillo A, Núñez M, Figueroa B, Carlos A, Mejía O. Identificación de Acanthosis nigricans y su relación con obesidad y resistencia a la insulina en niños y adolescentes en una Unidad de Medicina Familiar en Michoacán, México. *Aten Fam.* 2011;18(2):31-34.

28. Sayarifard F, Sayarifard A, Allahverdi B, Ipakchi S, Moghtaderi M, Yaghmaei B. Prevalence of Acanthosis nigricans and Related Factors in Iranian Obese Children. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(7):SC05-SC07.
29. Brickman W, Binns H, Jovanovic B, Kolesky S, Mancini A, Metzger B. Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(6):601-6.

## TABLAS

**Tabla 1. Características demográficas**

Características	Grupo 1 (Total = 15)	Grupo 2 (Total = 8)	Grupo 3 (Total = 6)	Grupo 4 (Total = 13)	Total (Total = 42)
Edad - años	7.54 ± 1.64	9.19 ± 1.26	8.62 ± 1.86	9.36 ± 1.48	8.57 ± 1.71
Sexo masculino - n (%)	9 (60.0%)	4 (50.0%)	4 (66.6%)	6 (46.1%)	23 (54.8%)
IMC - kg/m <sup>2</sup>	22.58 ± 2.72	26.12 ± 4.03	27.72 ± 3.75	26.53 ± 3.94	25.21 ± 3.96
Obesidad extrema - n (%)	4 (26.67%)	3 (37.50%)	5 (83.33%)	7 (53.84%)	19 (45.24%)
HOMA-IR	2.18 ± 1.84	4.97 ± 3.27	4.09 ± 2.26	3.59 ± 1.34	3.43 ± 2.28
Resistencia a la insulina - n (%)	3 (20%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)	9 (69.2%)	24 (57.1%)

Grupo 1: Niños sin acantosis nigricans. Grupo 2: Niños con 1 zona de acantosis nigricans. Grupo 3: Niños con 2 zonas de acantosis nigricans. Grupo 4: Niños con 3 zonas de acantosis nigricans. IMC: índice de masa corporal. HOMA-IR: índice del modelo homeostático para evaluar resistencia a la insulina.

**Tabla 2. Frecuencia de resistencia a la insulina de acuerdo con características demográficas**

Características	Resistencia a la insulina		Total
	Sí	No	
<b>Edad – años</b>			
5 – < 7	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9
7 - < 9	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15
9 - < 11	13 (72.2%)	5 (27.8%)	18
<b>Sexo</b>			
Masculino	14 (60.8%)	9 (39.2%)	23
Femenino	10 (52.6%)	9 (47.4%)	19
<b>Grado de obesidad</b>			
Obesidad	11 (47.83%)	12 (52.17%)	23
Obesidad extrema	13 (68.42%)	6 (31.58%)	19
<b>Zona anatómica comprometida con AN</b>			
Cuello	21 (77.8%)	6 (22.2%)	27
Axilas	13 (72.2%)	5 (27.8%)	18
Ingles	10 (71.4%)	4 (28.6%)	14
<b>Número de zonas anatómicas comprometidas con AN</b>			
Grupo 1	3 (20%)	12 (80%)	15
Grupo 2	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8
Grupo 3	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6
Grupo 4	9 (69.2%)	4 (30.8%)	13

Grupo 1: Niños sin acantosis nigricans. Grupo 2: Niños con 1 zona de acantosis nigricans. Grupo 3: Niños con 2 zonas de acantosis nigricans. Grupo 4: Niños con 3 zonas de acantosis nigricans. AN: acantosis nigricans.

**Tabla 3. Análisis bivariado**

Característica	Resistencia a la insulina		Valor de <i>p</i>
	Sí	No	
<b>Edad - años (media)</b>	8.93 ± 1.66	7.51 ± 1.69	0.0095*
<b>Sexo</b>			
Masculino	14	9	0.3044
Femenino	10	9	
<b>IMC - kg/m<sup>2</sup> (media)</b>	26.38 ± 3.99	23.65 ± 3.44	0.0249*
<b>Grado de obesidad</b>			
Obesidad	11	12	0.0999
Obesidad extrema	13	6	
<b>Zona anatómica comprometida con AN</b>			
Cuello	21	6	0.0002*
Axilas	13	5	0.0505
Ingles	10	4	0.1040
<b>Número de zonas anatómicas comprometidas con AN</b>			
Grupo 2	7	1	0.2488
Grupo 3 + Grupo 4	14	5	
Grupo 2 + Grupo 3	12	2	0.1766
Grupo 4	9	4	

Grupo 2: Niños con 1 zona de acantosis nigricans. Grupo 3: Niños con 2 zonas de acantosis nigricans. Grupo 4: Niños con 3 zonas de acantosis nigricans. IMC: índice de masa corporal. AN: acantosis nigricans.

## ANEXO 1: Percentiles de insulina, glucosa y HOMA-IR según estudio Peplies, et al.

Age <sup>a</sup>	Percentiles for girls										Percentiles for boys											
	1	3	5	10	25	50	75	90	95	97	99	1	3	5	10	25	50	75	90	95	97	99
<b>Insulin (<math>\text{pmol l}^{-1}</math>)<sup>b</sup></b>																						
3-<3.5	1.74	3.34	4.41	6.40	10.69	17.23	26.59	39.05	49.52	58.12	80.10	1.30	2.46	3.25	4.73	8.03	13.28	21.07	31.78	40.99	48.66	68.60
3.5-<4	2.09	3.87	5.05	7.20	11.76	18.62	28.31	41.07	51.70	60.41	82.53	1.63	2.99	3.91	5.61	9.35	15.19	23.75	35.40	45.34	53.59	74.90
4-<4.5	2.48	4.44	5.72	8.02	12.85	19.99	29.95	42.93	53.68	62.43	84.57	2.00	3.56	4.60	6.51	10.63	16.99	26.20	38.61	49.12	57.79	80.09
4.5-<5	2.91	5.07	6.45	8.92	14.00	21.42	31.64	44.84	55.68	64.48	86.61	2.37	4.12	5.27	7.36	11.81	18.57	28.26	41.17	52.02	60.94	83.76
5-<5.5	3.40	5.75	7.23	9.85	15.17	22.85	33.29	46.65	57.56	66.36	88.41	2.78	4.71	5.96	8.21	12.96	20.07	30.14	43.43	54.52	63.60	86.70
5.5-<6	3.90	6.41	7.98	10.72	16.24	24.07	34.62	47.99	58.83	67.54	89.25	3.22	5.33	6.68	9.09	14.10	21.53	31.92	45.50	56.76	65.94	89.16
6-<6.5	4.41	7.08	8.73	11.57	17.22	25.16	35.73	48.99	59.68	68.25	89.47	3.68	5.96	7.40	9.95	15.20	22.87	33.49	47.24	58.57	67.76	90.90
6.5-<7	4.99	7.83	9.56	12.52	18.34	26.41	37.04	50.28	60.88	69.33	90.19	4.16	6.61	8.14	10.82	16.27	24.15	34.94	48.79	60.13	69.29	92.24
7-<7.5	5.70	8.76	10.59	13.71	19.77	28.09	38.94	52.33	62.98	71.44	92.24	4.69	7.31	8.92	11.73	17.38	25.47	36.42	50.35	61.68	70.80	93.55
7.5-<8	6.60	9.92	11.90	15.23	21.64	30.34	41.58	55.34	66.23	74.84	95.90	5.29	8.08	9.79	12.75	18.62	26.93	38.08	52.15	63.52	72.64	95.26
8-<8.5	7.69	11.34	13.50	17.10	23.95	33.15	44.94	59.25	70.50	79.38	100.98	6.00	9.02	10.85	13.97	20.14	28.77	40.24	54.59	66.12	75.33	98.07
8.5-<9	8.99	13.02	15.38	19.28	26.65	36.45	48.88	63.86	75.57	84.78	107.09	6.90	10.20	12.17	15.54	22.10	31.20	43.17	58.04	69.91	79.36	102.59
9-<9.5	10.53	14.99	17.57	21.83	29.78	40.25	53.43	69.19	81.44	91.04	114.20	7.97	11.59	13.74	17.38	24.42	34.07	46.66	62.18	74.50	84.26	108.18
9.5-<10	12.30	17.24	20.06	24.69	33.28	44.48	58.46	75.05	87.88	97.90	121.98	9.15	13.11	15.44	19.36	26.87	37.08	50.29	66.43	79.18	89.25	113.80
10-<10.5	14.26	19.68	22.76	27.77	36.99	48.90	63.66	81.04	94.42	104.83	129.75	10.41	14.71	17.22	21.40	29.37	40.09	53.85	70.55	83.66	93.98	119.04
10.5-<11.5	16.37	22.27	25.59	30.97	40.78	53.37	68.82	86.91	100.77	111.51	137.13	11.77	16.39	19.07	23.52	31.92	43.12	57.38	74.56	87.98	98.51	123.97
<b>Glucose (<math>\text{mmol l}^{-1}</math>)</b>																						
3-<3.5	3.19	3.48	3.62	3.82	4.11	4.39	4.68	4.97	5.16	5.30	5.59	3.22	3.53	3.68	3.89	4.19	4.49	4.79	5.10	5.30	5.45	5.76
3.5-<4	3.23	3.52	3.66	3.85	4.14	4.43	4.72	5.00	5.20	5.34	5.63	3.26	3.57	3.72	3.92	4.23	4.53	4.83	5.14	5.34	5.49	5.80
4-<4.5	3.26	3.56	3.69	3.89	4.18	4.46	4.75	5.04	5.23	5.37	5.67	3.30	3.61	3.76	3.96	4.27	4.57	4.87	5.17	5.38	5.53	5.84
4.5-<5	3.30	3.59	3.73	3.93	4.21	4.50	4.79	5.07	5.27	5.41	5.70	3.34	3.65	3.79	4.00	4.30	4.61	4.91	5.21	5.42	5.56	5.87
5-<5.5	3.33	3.63	3.77	3.96	4.25	4.54	4.82	5.11	5.31	5.45	5.74	3.38	3.69	3.83	4.04	4.34	4.64	4.95	5.25	5.46	5.60	5.91
5.5-<6	3.37	3.66	3.80	4.00	4.28	4.57	4.86	5.15	5.34	5.48	5.77	3.41	3.72	3.87	4.08	4.38	4.68	4.99	5.29	5.49	5.64	5.95
6-<6.5	3.41	3.70	3.84	4.03	4.32	4.61	4.90	5.18	5.38	5.52	5.81	3.45	3.76	3.91	4.11	4.42	4.72	5.02	5.33	5.53	5.68	5.99
6.5-<7	3.44	3.73	3.87	4.07	4.36	4.64	4.93	5.22	5.41	5.55	5.85	3.49	3.80	3.95	4.15	4.46	4.76	5.06	5.36	5.57	5.72	6.03
7-<7.5	3.48	3.77	3.91	4.11	4.39	4.68	4.97	5.25	5.45	5.59	5.88	3.53	3.84	3.98	4.19	4.49	4.80	5.10	5.40	5.61	5.76	6.06
7.5-<8	3.51	3.81	3.95	4.14	4.43	4.72	5.00	5.29	5.49	5.62	5.92	3.57	3.88	4.02	4.23	4.53	4.83	5.14	5.44	5.65	5.79	6.10
8-<8.5	3.55	3.84	3.98	4.18	4.46	4.75	5.04	5.33	5.52	5.66	5.95	3.61	3.91	4.06	4.27	4.57	4.87	5.18	5.48	5.69	5.83	6.14
8.5-<9	3.59	3.88	4.02	4.21	4.50	4.79	5.07	5.36	5.56	5.70	5.99	3.64	3.95	4.10	4.31	4.61	4.91	5.21	5.52	5.72	5.87	6.18
9-<9.5	3.62	3.91	4.05	4.25	4.54	4.82	5.11	5.40	5.59	5.73	6.03	3.68	3.99	4.14	4.34	4.65	4.95	5.25	5.56	5.76	5.91	6.22
9.5-<10	3.66	3.95	4.09	4.28	4.57	4.86	5.15	5.43	5.63	5.77	6.06	3.72	4.03	4.18	4.38	4.68	4.99	5.29	5.59	5.80	5.95	6.25
10-<10.5	3.69	3.99	4.13	4.32	4.61	4.90	5.18	5.47	5.67	5.80	6.10	3.76	4.07	4.21	4.42	4.72	5.03	5.33	5.63	5.84	5.98	6.29
10.5-<11.5	3.73	4.02	4.16	4.36	4.64	4.93	5.22	5.51	5.70	5.84	6.13	3.80	4.10	4.25	4.46	4.76	5.06	5.37	5.67	5.88	6.02	6.33
<b>HOMA-IR<sup>c</sup></b>																						
3-<3.5	0.04	0.08	0.11	0.16	0.29	0.48	0.78	1.17	1.51	1.79	2.51	0.03	0.06	0.08	0.12	0.22	0.38	0.62	0.97	1.27	1.52	2.18
3.5-<4	0.05	0.10	0.13	0.19	0.32	0.53	0.83	1.24	1.59	1.88	2.61	0.04	0.07	0.10	0.15	0.26	0.44	0.71	1.10	1.43	1.71	2.42
4-<4.5	0.06	0.11	0.15	0.21	0.35	0.57	0.89	1.31	1.66	1.95	2.69	0.05	0.09	0.12	0.17	0.30	0.50	0.80	1.21	1.57	1.86	2.61
4.5-<5	0.07	0.13	0.17	0.24	0.39	0.62	0.95	1.38	1.74	2.03	2.77	0.06	0.11	0.14	0.20	0.33	0.55	0.87	1.30	1.67	1.97	2.75
5-<5.5	0.08	0.15	0.19	0.27	0.43	0.67	1.00	1.44	1.81	2.10	2.85	0.07	0.12	0.16	0.23	0.37	0.60	0.93	1.38	1.76	2.07	2.86
5.5-<6	0.10	0.17	0.21	0.29	0.46	0.71	1.05	1.49	1.86	2.15	2.89	0.08	0.14	0.18	0.25	0.41	0.65	0.99	1.46	1.84	2.16	2.95
6-<6.5	0.11	0.19	0.23	0.32	0.49	0.74	1.09	1.53	1.89	2.18	2.90	0.10	0.16	0.20	0.28	0.44	0.69	1.05	1.52	1.91	2.22	3.02
6.5-<7	0.13	0.21	0.26	0.35	0.53	0.78	1.13	1.57	1.93	2.22	2.93	0.11	0.18	0.23	0.31	0.48	0.74	1.10	1.57	1.96	2.28	3.07
7-<7.5	0.15	0.24	0.29	0.38	0.57	0.84	1.19	1.64	2.00	2.29	3.00	0.13	0.20	0.25	0.34	0.52	0.78	1.15	1.63	2.02	2.34	3.13
7.5-<8	0.17	0.27	0.33	0.43	0.63	0.91	1.28	1.75	2.12	2.41	3.14	0.14	0.23	0.28	0.37	0.56	0.83	1.21	1.70	2.09	2.41	3.20
8-<8.5	0.21	0.31	0.38	0.49	0.71	1.01	1.40	1.89	2.27	2.58	3.33	0.17	0.26	0.31	0.41	0.61	0.90	1.29	1.79	2.19	2.51	3.31
8.5-<9	0.24	0.36	0.44	0.56	0.79	1.12	1.54	2.05	2.46	2.78	3.56	0.19	0.29	0.35	0.46	0.67	0.98	1.39	1.92	2.33	2.66	3.48
9-<9.5	0.29	0.43	0.51	0.64	0.90	1.25	1.70	2.24	2.67	3.01	3.83	0.23	0.34	0.40	0.52	0.75	1.08	1.52	2.06	2.50	2.84	3.68
9.5-<10	0.34	0.50	0.59	0.73	1.02	1.39	1.87	2.46	2.91	3.26	4.12	0.26	0.39	0.46	0.59	0.83	1.18	1.64	2.21	2.66	3.02	3.89
10-<10.5	0.41	0.57	0.67	0.83	1.14	1.55	2.06	2.67	3.15	3.52	4.41	0.30	0.44	0.52	0.65	0.92	1.28	1.77	2.36	2.82	3.19	4.07
10.5-<11.5	0.47	0.66	0.76	0.94	1.27	1.70	2.24	2.88	3.38	3.77	4.69	0.35	0.49	0.58	0.72	1.00	1.39	1.89	2.50	2.97	3.35	4.25

Abbreviations: GAMLSS, general additive model for location scale and shape; HOMA-IR, homeostasis model assessment to quantify insulin resistance. <sup>a</sup>Percentile values were modelled for midpoints of age groups. <sup>b</sup>Measured by an electrochemiluminescence immunoassay. <sup>c</sup>HOMA-IR was calculated as fasting insulin ( $\mu\text{IU ml}^{-1}$ )  $\times$  fasting glucose ( $\text{mmol l}^{-1}$ )/22.5.