

# A IMPORTÂNCIA DA ACANTOSE NIGRICANS NO AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Maria Eduarda Wagatuma Lomba<sup>1</sup>; Gabriel Capella Machado<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; <sup>2</sup> Doutor em Ciências Biológicas (Genética) – UNESP, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas/AEMS.

\* autor correspondente: gcapellamachado@hotmail.com

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, afetando a qualidade de vida e aumentando a mortalidade por diversas patologias secundárias. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa cerca de 95% dos casos e está associada à resistência à insulina e complicações na secreção desse hormônio. A pele desempenha um papel relevante na detecção de doenças sistêmicas, como o DM, através da manifestação dermatológica conhecida como acantose nigricans (AN). A AN se manifesta como hiperpigmentação aveludada nas dobras cutâneas, frequentemente no pescoço, e está associada à obesidade, resistência à insulina e hiperinsulinemia. Essa condição cutânea pode ser mais prevalente em mulheres negras em comparação com brancas. A resistência à insulina desempenha um papel fundamental na fisiopatologia do DM2, levando à hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia, por sua vez, pode estimular a proliferação excessiva de células da pele por meio da interação com os receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Os queratinócitos, células da camada mais externa da pele, possuem receptores de insulina e estão relacionados com distúrbios como a AN. O presente trabalho buscou evidenciar os mecanismos fisiopatológicos na relação do DM2 e da AN, além de evidenciar a AN como um importante sinal na triagem de casos e no diagnóstico da DM2.

**PALAVRAS-CHAVE:** diabetes mellitus; hiperinsulinemia; IGF-1; alterações dermatológicas.

## 1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma condição causada por múltiplos fatores, tais como, a insuficiência na produção de insulina ou sua incapacidade de funcionar eficazmente, o que leva à resistência à insulina. Ela se manifesta por níveis elevados de glicose no sangue ao longo do tempo e frequentemente está associada a problemas como desequilíbrios lipídicos, pressão arterial elevada e disfunções do endotélio vascular (AL-

BERTI; ZIMMET, 1998). É um grande desafio de saúde pública que está se tornando mais comum globalmente. Estatísticas atuais indicam que há cerca de 463 milhões de pessoas com DM em todo o mundo e afeta em média 1 a cada 11 adultos, com idades entre 20-79 anos (CHO et al., 2018).

Existem principalmente dois tipos de DM, o 1 e o 2. O DM1 é caracterizado por deficiência na secreção de insulina devido a uma resposta autoimune (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM,

2018) enquanto o DM2 está associado à resistência à insulina e complicações na sua secreção (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017).

O DM2 é a variante mais prevalente da condição, com incidência de 90-95% (STUMVOLL; GOLDSTEIN; VAN HAEFTEN, 2005). Esta é uma condição metabólica que impacta significativamente a qualidade de vida e o bem-estar, podendo, em última análise, diminuir a expectativa de vida. De acordo com dados epidemiológicos, o DM2 está aumentando de maneira epidêmica, e estima-se que até o ano de 2025, a enfermidade pode atingir entre 250-300 milhões de indivíduos globalmente (SANCHES et al., 2019).

A acantose nigricans (AN) é uma manifestação dermatológica vinculada a distúrbios sistêmicos, entretanto, a obesidade e a resistência à insulina estão associadas à AN como distúrbios endócrinos. Trata-se de uma lesão cutânea assintomática, caracterizada por hiperpigmentação aveludada e simétrica, frequentemente observada nas dobras cutâneas, especialmente na região do pescoço (STONE, 1993).

O objetivo deste estudo é descrever a capacidade de identificação de pacientes com DM2 por meio da presença de acantose nigricans.

Realizou-se uma revisão literária baseada em artigos científicos que destacaram o potencial da AN no diagnóstico de DM2. Os termos de busca empregados incluíram acantose nigricans, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2 e diagnóstico do diabetes. A coleta de dados foi conduzida por meio de pesquisa bibliográfica e seleção de fontes disponíveis em bases de dados eletrônicas como Scielo, PubMed e Google Acadêmico.

## 2 DIABETES MELLITUS

O DM está ligado a um aumento na taxa de mortalidade e a um elevado potencial de surgimento de complicações relacionadas ao sistema circulatório, que, por sua vez, ampliam a probabilidade de problemas nos vasos sanguíneos. Além disso, o DM pode ocasionar neuropatias, problemas oftalmológicos, problemas renais, e outras complicações de saúde. Essas consequências resultam em custos substanciais em cuidados médicos e na redução significativa da capacidade produtiva e da expectativa de vida dos indivíduos afetados pela doença (BATISTA et al., 2005).

**Quadro 1. Sinais e sintomas que podem indicar DM.**

Sinais e sintomas clássicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poliúria</li> <li>• polidipsia</li> <li>• perda inexplicada de peso</li> <li>• polifagia</li> </ul>
Sintomas menos específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fadiga, fraqueza e letargia</li> <li>• visão turva (ou melhora temporária da visão para perto)</li> <li>• prurido vulvar ou cutâneo, balanopostite</li> </ul>
Complicações crônicas/doenças intercorrentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinúria</li> <li>• neuropatia diabética (cãimbras, parestesias e/ou dor nos membros inferiores, mononeuropatia de nervo craniano);</li> <li>• retinopatia diabética</li> <li>• catarata</li> <li>• doença arteriosclerótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica)</li> <li>• infecções de repetição</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Duncan et al., 2013.

As manifestações clínicas observadas em todos os casos de DM incluem poliúria (aumento da micção), polidipsia (aumento da sede) e polifagia (fome intensa ou aumentada). Outros sintomas incluem fadiga, fraqueza, mudanças repentinas na visão, formigamento ou dormência nas mãos e pés, pele seca, cicatrização lenta das lesões e recorrência da infecção. O Quadro 1 apresenta os sinais e sintomas que podem indicar DM, além das possíveis complicações crônicas (SMELTZER; BARE, 2006).

O DM engloba diversos tipos, sendo os principais, tipo 1, 2 e gestacional. Além desses, existem formas menos comuns, como DM secundário a outras condições, associado a certos medicamentos e formas genéticas da doença. As categorias apresentam diferenças nos sintomas, métodos de tratamento e variam em sua frequência na população afetada (PETERSMANN et al., 2019).

O DM2 abrange cerca de 90-95% dos casos de DM na população, seguido em frequência pelo DM1, que responde por aproximadamente 8%. Além desses tipos, o diabetes gestacional (DMG) deve-se destacar, pois impacta a saúde da gestante e do feto (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

O DM acontece devido a fatores genéticos e ambientais, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Casos de DM1 estão mais associados a fatores genéticos, enquanto casos de DM2 estão relacionados a fatores ambientais como a presença de pré-diabetes, hipertensão, níveis elevados de colesterol ou triglicerídeos, excesso de peso, depressão, entre outros fatores (MILECH et al., 2016).

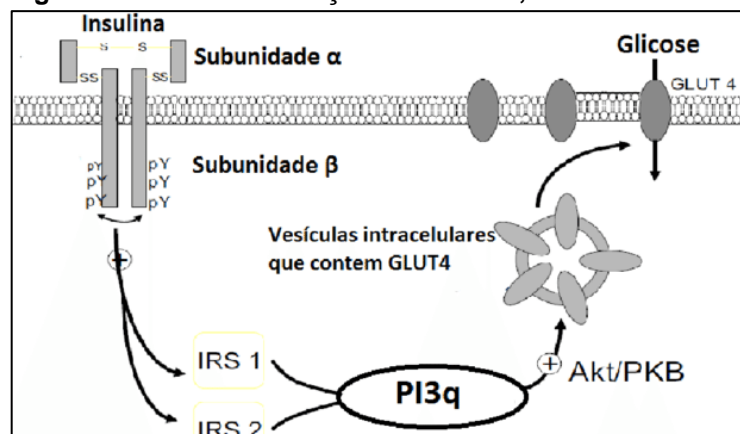
O diagnóstico do DM é estabelecido pela identificação da hiperglicemia, a qual é avaliada por meio de exames laboratoriais, incluindo glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada

(HbA1c) (CORDEIRO, 2019).

O diagnóstico do DM é realizado pela análise da glicemia plasmática de jejum. Indivíduos com níveis de glicemia de jejum entre 110-125 mg/dL, apresentam probabilidade significativa de DM, podem necessitar de uma segunda avaliação por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (GROSS et al., 2002). Nesse procedimento, o paciente é submetido a uma ingestão de 75 g de glicose com o estômago vazio, e a glicemia é monitorada antes e 60 e 120 minutos após a ingestão. Depois de 2 horas, caso a glicose seja  $\geq 200$  mg/dL é um sinal indicativo de DM, enquanto valores entre 140-200 mg/dL sugerem uma diminuição na tolerância à glicose (SBD, 2019).

Após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos, a glicose proveniente desses carboidratos é absorvida pelo sangue, o que desencadeia uma rápida liberação de insulina (GUYTON; HALL, 2006). A absorção de glicose é possível devido a uma série de reações enzimáticas desencadeadas pela insulina quando se liga ao seu receptor na membrana da célula (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). Esse receptor é composto por duas partes: uma subunidade  $\alpha$  localizada na parte exterior da célula e uma subunidade  $\beta$  no citoplasma da célula (Figura 1). A subunidade  $\alpha$  permite que a insulina se ligue ao receptor, enquanto a subunidade  $\beta$  é responsável por transmitir os sinais intracelulares e apresenta a enzima tirosina quinase, que realiza a ativação de proteínas específicas pela adição de grupos fosfato, um processo conhecido como fosforilação. A subunidade  $\beta$ , por autofosforilação, ativa a família IRS (*insulin receptor substrate*), que ativa a PI 3-quinase (SAVAGE; KITT; SHULMAN, 2005), a qual permite a translocação do GLUT para a membrana e possibilita a captação de glicose (PASSOS; BARRETOS; DINIZ, 2006).

Figura 1. Vias de sinalização da insulina,



Fonte: Adaptado de Bhattacharya et al., 2007

O DM1 é o tipo mais agressivo de diabetes. Nele, ocorre a progressiva degradação das células  $\beta$  do pâncreas, causada por mecanismos autoimunes que envolvem células como linfócitos T e macrófagos e anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD). Níveis reduzidos de peptídeo C, uma substância associada à insulina, são característicos do DM1, refletindo uma baixa produção de insulina. No DM2, geralmente ligado à resistência à insulina, os níveis de peptídeo C estão geralmente elevados indicando uma resposta pancreática mais ativa (MARASCHIN et al., 2010). Como resultado da resposta autoimune, o indivíduo não consegue produzir insulina, logo a glicose não é absorvida nas células-alvo e, conseqüentemente, os níveis de glicose no sangue aumentam. O início do processo de autodestruição ocorre meses a anos antes do diagnóstico clínico da condição, e, dependendo da idade em que o diagnóstico é feito, a maioria das células  $\beta$ , já estão danificadas, com a taxa de morte celular que varia de cerca de 70-90% quando os primeiros sinais de hiperglicemia se manifestam (SMELTZER; BARE, 2002; VOLTARELLI, 2009).

Principalmente em casos do DM1, os indivíduos se submetem à terapia com insulina, conhecida como insulino-terapia, que envolve a administração

subcutânea da substância. O esquema de administração da insulina pode influenciar na seleção do plano alimentar (CARVALHO; DANTAS, 2007). No entanto, a manutenção de peso adequado e adoção de alimentação equilibrada favorecem o controle da glicemia e podem retardar o desenvolvimento do DM2, pois essa doença está associada ao sobrepeso e à ingestão elevada de gorduras na dieta. Práticas alimentares saudáveis previnem a hipertensão, redução dos níveis séricos elevados de colesterol e triglicérides, e contribui para a manutenção dos níveis normais de glicemia (COZZOLINO, 2005).

### 3 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O DM2 é tipo de diabetes mais comum, é uma das condições metabólicas que acontece devido à interação de dois fatores importantes, falha na produção adequada de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas e a incapacidade dos tecidos sensíveis à insulina de responder eficazmente a esse hormônio (RODEN, SHULMAN, 2019). O aumento global da obesidade, estilos de vida sedentários, dietas ricas em calorias e o envelhecimento da população têm desempenhado um papel fundamental no impulsionamento da epidemia do DM2, aumentando sua incidência e prevalência (FLOR, CAMPOS, 2017).

A incidência e a prevalência da DM2 dependem da localização geográfica; mais de 80% dos afetados residem em nações com níveis de renda considerados baixos ou médios, o que cria desafios adicionais na busca por tratamentos eficazes. Indivíduos com DM2 enfrentam um aumento de 15% no risco de morte por todas as causas em comparação com aqueles que não possuem DM, sendo que as doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morbidade e mortalidade associada ao DM2 ( GAEDE et al., 2003).

O DM2, tem como principal evento fisiopatológico a resistência à ação da insulina, que resulta na diminuição da absorção de glicose pelos tecidos que dependem de insulina para esse processo. Como resultado, a glicose não é efetivamente absorvida pelas células, levando a níveis elevados de açúcar no sangue, conhecidos como hiperglicemia (KAHN; COOPER; STEFANO, 2014).

A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico em que as células-alvo não reagem aos níveis normais de insulina presente na corrente sanguínea. Mutações nos genes que codificam os receptores de insulina têm o potencial de modificar a estrutura ou função desses receptores. Essas modificações genéticas podem resultar em receptores com menor habilidade de reconhecimento e ligação à insulina, prejudicando a transmissão do sinal necessário para facilitar a entrada de glicose nas células. Conseqüentemente, os níveis de glicose no sangue permanecem elevados, levando ao desenvolvimento da resistência à insulina (HOTAMIŞLIGIL et al., 1996). Adicionalmente, a redução no número de receptores de insulina, seja por influências genéticas ou ambientais, compromete a eficácia do sinal insulínico. Uma diminuição na quantidade de receptores resulta em menos pontos de ligação disponíveis para a insulina, o que limita a capacidade do hormônio de

estimular a absorção de glicose pelas células. Essa diminuição na sensibilidade à insulina, também contribui para a resistência à insulina (BARRETO et al., 2003). No entanto, o organismo compensa essa falta de resposta ao hormônio com um aumento na produção de insulina, elevando os níveis de insulina no sangue (hiperinsulinemia) (CAROLINA et al., 2008). Com a progressão do DM2, devido à disfunção e à diminuição das células  $\beta$  no pâncreas, a síntese e a liberação de insulina podem ser prejudicadas, e em alguns casos, pode ser necessária a administração de insulina por meio de tratamento (PORTERO, 2007; MATTHAEI et al., 2000).

#### 4 HIPERINSULINEMIA

A insulina é um hormônio anabólico de grande importância que desempenha um papel na regulação da concentração de glicose, além de estimular a absorção e processamento de glicose nos músculos e tecido adiposo, também inibe a quebra de glicogênio, lipídeos e proteínas (COSTA; ROSSI; GARCIA, 2003; BRUNTON; CHABNER; KNOLL-MANN, 2012).

O gene responsável pela produção da insulina é ativado nas células beta localizadas nas ilhotas pancreáticas, onde a insulina é fabricada e armazenada em grânulos antes de ser liberada. Quando os níveis de glicose no sangue aumentam, isso desencadeia a rápida liberação de insulina (KUMAR; ASTER; ABBAS, 2021).

A resistência à ação da insulina impede a ativação de respostas enzimáticas que envolvem a auto-fosforilação da tirosina-quinase em relação aos substratos IRS-112 e IRS-2 (*insulin receptor substrate 1 e 2*). Esses substratos, por sua vez, promovem a fosforilação de diversas proteínas, incluindo a fosfoinositídeo 3-quinase (PI 3-quinase), que desempenha um papel na síntese e no deslocamento dos

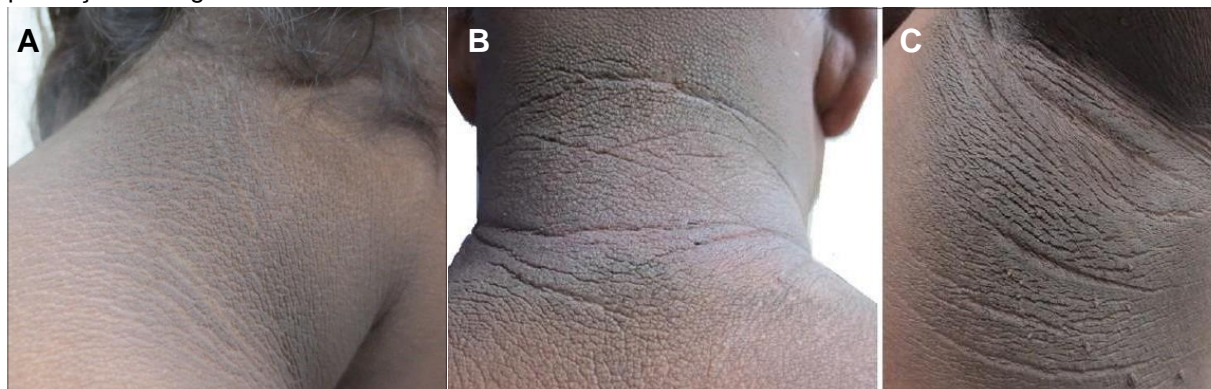
transportadores de glicose (GLUT) para a superfície da membrana celular (SHULMAN, 2000).

No DM2, a hiperglicemia resultante da resistência à insulina leva a um aumento inicial na produção de insulina pelo pâncreas como uma resposta adaptativa para superar a dificuldade das células em absorver eficientemente a glicose (WEYER et al., 1999). Esse aumento na secreção de insulina visa manter a glicose em níveis normais, permitindo sua entrada nas células (AHMAD, 2014). No entanto, ao longo do tempo, a persistência da resistência à insulina pode levar à exaustão das células beta do pâncreas, resultando em uma diminuição progressiva na produção de insulina e contribuindo para a progressão da DM2 (LUDWIG; EBBELING, 2018; WEYER et al., 1999).

## 5 ACANTOSE NIGRICANS E SUA RELAÇÃO COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

A pele é classificada como um órgão endócrino e muitas doenças cutâneas podem estar relacionadas a desequilíbrios hormonais, como presença excessiva ou deficiência ou resistência aos hormônios (QUATRANO, LOECHNER, 2012). A acantose nigricans (AN) é uma manifestação dermatológica que engloba um conjunto de características como hiperpigmentação da pele, espessamento e textura aveludada; muitas vezes está associada a distúrbios sistêmicos (PHISKE, 2014). A Figura 2 mostra localizações frequentes da AN.

**Figura 2. Localizações frequentes da acantose nigricans.** A. Região do pescoço. B. Região do pescoço. C. Região da axila.



Fonte: Adaptado de Piske, 2014.

A AN tende a surgir em indivíduos de origem nativa americana, seguidos por pessoas de ascendência africana, hispânica e caucasiana, sendo raramente observada em asiáticos. É mais predominante em mulheres de origem negra em comparação com mulheres de origem branca (HUD et al., 1992).

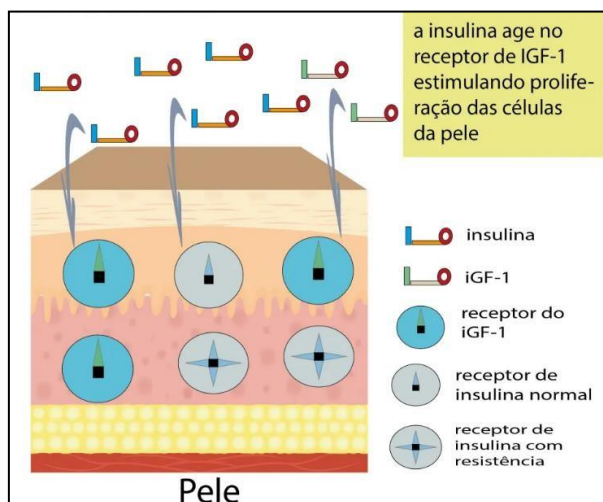
Geralmente, o diagnóstico da AN é clínico e por meio da biopsia da pele, que inclui características histológicas comuns como hiperqueratose, dobramento epidérmico, proliferação de melanócitos na camada basal, o que contribui

especificamente para o escurecimento da pele, e infiltração de leucócitos (PURI, 2012).

A hiperinsulinemia resultante de DM2 interage com os receptores do IGF-1, pois a quantidade em excesso de insulina passa a se ligar a um receptor para o qual não há resistência (BARBATO et al., 2012; PHISKE, 2014). O IGF-1 é um hormônio estruturalmente semelhante à insulina que desempenha um papel importante no crescimento celular (Figura 3). A interação da insulina com os receptores de IGF-1 estimula a

proliferação de dois tipos de células, queratinócitos (células da epiderme) e fibroblastos (células do tecido conjuntivo). A estimulação do crescimento excessivo dessas células pode levar à AN (Figura 4) (HER-MANNS; SCHEEN;

Figura 3. Ação da insulina no receptor de IGF-1.



Fonte: Extraído de Vieira, 2015.

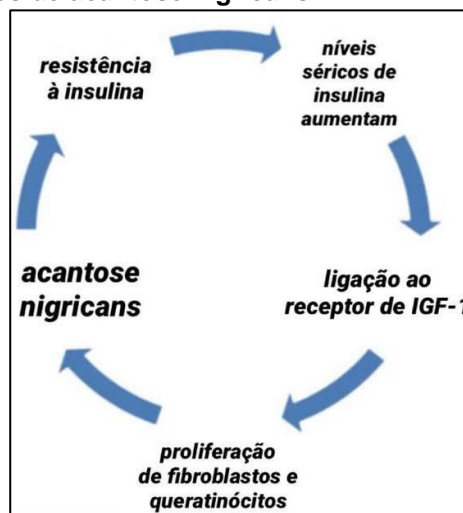
## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa bibliográfica destaca a importância da AN no diagnóstico do DM2. Pelas manifestações clínicas e mecanismos fisiopatológicos do DM associado a AN, é possível perceber a complexidade e as interconexões entre as diversas facetas dessa condição.

Os achados bibliográficos mostram a compreensão entre a relação da resistência à insulina e o desenvolvimento da AN, através da ligação da insulina aos receptores que estimulam a produção excessiva de queratinócitos e fibroblastos. Diferentemente da DM1, a DM2 muitas vezes é caracterizada pela hiperinsulinemia, fator que faz a ligação entre DM e AN. Este sinal, portanto, facilita a diferenciação por parte do clínico entre os dois principais tipos de DM. Além disso, consiste em sinal de alerta ao paciente para essa doença extremamente debilitante, estimulando a

PIERARD, 2004). Logo, a AN é um sinal de alerta para certas doenças metabólicas, como o DM2, no entanto não é suficiente para diagnóstico definitivo (ARAÚJO et al., 2002).

Figura 4. Mecanismo de desencadeamento de lesões de acantose nigricans.



Fonte: Adaptado de Barbato et al., 2012.

procura por assistência médica e pelo seu diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, v. 34, n. 2, p. 234-237, 2014.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, v. 15, n. 7, p. 539-553, 1998.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, v. 33, n. Supplement\_1, p. S62-S69, 2010.

ARAÚJO, L. M. B. et al. Achantosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 77, n. 5, p. 537-543, 2002.

BARBATO, M. T. et al. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 87, n. 1, p. 97-104, 2012.

BARRETO, J. et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia*, v. 46, n. 12, p. 1629-1640, 1 dez. 2003.

BATISTA, M. C. R. et al. Avaliação dos resultados da atenção multiprofissional sobre o controle glicêmico, perfil lipídico e estado nutricional de diabéticos atendidos em nível primário. *Revista De Nutricao-brazilian Journal of Nutrition*, v. 18, n. 2, p. 219-228, 2005.

BHATTACHARYA, S. et al. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*, v. 7, n. 1, 24 jul. 2007

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CAROLINA, A. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis: Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, v. 52, n. 1, p. 32-39, 2008.

CARVALHO, H. A. S.; DANTAS, M. O. S. *Nutrição em Doenças Crônicas: Prevenção e Controle*. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. J. Type 2 diabetes. *The Lancet*, v. 389, n. 10085, p. 2239-2251, 2017.

CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 138, p. 271-281, 2018.

COSTA, A. C. F.; ROSSI, A.; GARCIA, N. B. Análises dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência à insulina. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina*. v. 39, n. 2. p. 125-130, 2003.

COZZOLINO, S. M. F. *Biodisponibilidade de Nutrientes*. Barueri, São Paulo: Manole, 2005.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. *The Lancet*, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, 2018.

DUNCAN, B. B. et al. *Medicina Ambulatorial, Condudas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, v. 20, n. 1, p. 16-29, 2017.

GÆDE, P. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 5, p. 383-393, 2003.

GROSS, J. L. et al. *Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico*. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E*

Metabologia, v. 46, n. 1, p. 16-26, 1 fev. 2002.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HERMANN-SL. T, SCHEEN, A.; PIERARD G. E. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. American Journal of Clinical Dermatology, v. 5, p. 199-203, 2004.

HOTAMIŞLIGIL, G. S. et al. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- $\alpha$ - and Obesity-Induced Insulin Resistance. Science, v. 271, n. 5249, p. 665-670, 1996.

HUD, J. A. et al. Prevalence and Significance of Acanthosis Nigricans in an Adult Obese Population. Archives of Dermatology, v. 128, n. 7, p. 941-941, 1 jul. 1992.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; STEFANO, D. P. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. The Lancet, v. 383, n. 9922, p. 1068-1083, 2014.

KUMAR, V.; ASTER, J.C.; ABBAS, A. K. Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

LUDWIG, D. S.; EBBELING, C. B. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. JAMA Internal Medicine, v. 178, n. 8, p. 1098, 2018.

MARASCHIN, J. F. Classificação do diabete melito. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.

MATTHAEI, S. et al. Pathophysiology

and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. Endocrine Reviews, v. 21, n. 6, p. 585-618, 2000.

MILECH, A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

PASSOS, V. M. A.; BARRETO, S. M.; DINIZ, L. M. Diabetes tipo 2: prevalência e fatores associados em uma comunidade brasileira. Projeto Bambuí de estudo de saúde e envelhecimento. São Paulo Medical Journal, v. 123, n. 2, p. 66-71, 2005.

PETERSMANN, A. et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, v. 127, n. S 01, p. S1-S7, 2019.

PHISKE, M. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatology Online Journal, v. 5, n. 3, p. 239-239, 2014.

PORTERO, C. et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. Revista De Nutricao-brazilian Journal of Nutrition, v. 20, n. 5, p. 515-524, 2007.

PURI, N. A study of pathogenesis of Acanthosis nigricans and its clinical implications. Indian Journal of Dermatology, v. 56, n. 6, p. 678-678, 2011.

QUATRANO, N. A.; LOECHNER, K. J. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. Current Opinion in Pediatrics, v. 24, n. 4, p. 487-493, 2012.

RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. Nature, v. 576, n. 7785, p. 51-60, 2019.

SANCHES, M. M. et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus and Prediabetes. Acta Médica Portuguesa, v.

32, n. 6, p. 459-465, 2019.

SAVAGE, D. B.; KITT, K. P.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Resistance in Humans and Possible Links With Inflammation. *Hypertension*, v. 45, n. 5, p. 828-833, 2005.

SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Clannad, 2019.

SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, v. 106, n. 2, p. 171-176, 2000.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SMELTZER, S.C.; BARE, B.G. Brunner & Suddarth, *Tratamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

STONE, O. J. Acanthosis nigricans—

Decreased extracellular matrix viscosity: Cancer, obesity, diabetes, corticosteroids, somatotrophin. *Medical Hypotheses*, v. 40, n. 3, p. 154-157, 1993.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B. J.; VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, v. 365, n. 9467, p. 1333-1346, 2005.

VOLTARELLI, J. C. et al. Terapia celular no diabetes mellitus. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 31, p. 149-156, 2009.

WEYER, C. et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, v. 104, n. 6, p. 787-794, 15 set. 1999.

ZHANG, A. M. Y. et al. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 45, n. 3, p. 285-311, 2021.