

Como citar este artigo: Costa D, Gonçalves F. Quando suspeitar de Síndrome Metabólica no Exame Físico e qual a relevância para a Saúde Ocupacional? Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. 2020, volume 10, 51-76. DOI: 10.31252/RPSO.12.09.2020

QUANDO SUSPEITAR DE SÍNDROME METABÓLICA NO EXAME FÍSICO E QUAL A RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE OCUPACIONAL?

WHEN TO SUSPECT METABOLIC SYNDROME AT PHYSICAL EXAMINATION AND WHAT IS THE RELEVANCE TO OCCUPATIONAL HEALTH?

TIPO DE ARTIGO: *Scoping Review*

AUTORES: Costa D¹, Gonçalves F².

RESUMO

Introdução/ enquadramento/ objetivo

Num mundo ocidental marcado por uma elevada prevalência de alterações relacionadas com síndrome metabólica (obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias), torna-se essencial saber onde procurar sinais de forma precoce. Nas empresas, é comum encontrar trabalhadores com os múltiplos fatores de risco que a caracterizam, sendo que o ambiente e a organização do trabalho podem participar na patogénese (como escolhas alimentares desadequadas nas cantinas, bares ou máquinas de *vending*, organização do trabalho e *stress*, ou trabalho por turnos e seu impacto no ritmo circadiano). As suas consequências levarão a mais Certificados de Incapacidade Temporária por doença, mais acidentes de trabalho e mais perda de produtividade para as Empresas. Por isso, nos serviços de Saúde Ocupacional, poderá existir outro caminho que invista na promoção da saúde e do bem-estar, além da prevenção direta de doenças profissionais e acidentes de trabalho, analisando o trabalhador num ponto de vista global, em toda a sua definição de Saúde, e atuando em sinergia com os Cuidados de Saúde Primários. O principal objetivo deste trabalho consiste na elaboração de uma revisão de manifestações cutâneas que possam fornecer pistas no exame físico, tendo como maior foco a síndrome metabólica.

Metodologia

Trata-se de uma *Scoping Review*, iniciada através de uma pesquisa realizada nas bases de dados EBSCO (CINAHL, MEDLINE, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Cochrane Database, MedicLatina), PUBMED e RCAAP, durante os meses de Junho e Julho de 2020. As palavras-chave utilizadas foram: “Manifestações cutâneas”, “Sinais na pele”, “Resistência à insulina”, “Síndrome metabólica”, bem como as suas traduções em inglês (Skin manifestations, Insulin resistance, Skin signs, Metabolic syndrome).

Resultados

Foram encontrados vários sinais sugestivos de Síndrome Metabólica ou resistência à insulina, nomeadamente *acanthosis nigricans*, *acrocórdons*, xantelasmas, xantomias eruptivos, prega lobular auricular diagonal, alopecia androgenética, algumas manifestações de carácter inflamatório (acne, hidradenite supurativa) e autoimune (psoríase, vitiligo).

Conclusões

É fundamental o incentivo a mudanças de estilo de vida que atenuem/ eliminem a Síndrome Metabólica. Capacitar ou relembrar os profissionais das técnicas de avaliação não invasivas de reconhecimento de sinais, pode contribuir para auxiliar a equipa a detetar manifestações metabólicas, simplesmente olhando para a pele de quem cuidam. Esta abordagem pode ser uma mais-valia nos serviços de Saúde Ocupacional, que se encontram na vanguarda do acompanhamento de adultos, e cujo curso da doença poderá ser controlado ou mesmo revertido, com diagnóstico e intervenção precoce. De facto, analisar o

¹ Diana Costa

Enfermeira numa empresa do ramo automóvel, com Competência acrescida diferenciada em Enfermagem do Trabalho. Atualmente a frequentar a Licenciatura em Ciências da Nutrição. Morada para correspondência dos leitores: Rua do Barreiro, 547, 4405-730 Vila Nova de Gaia. E-mail para correspondência dos leitores: enf.dianacosta@gmail.com

² Filipe Gonçalves

Fisioterapeuta, com Mestrado em Ciência Cognitiva; prática clínica centrada em doenças Neuromusculares. Atualmente a frequentar a Licenciatura em Ciências da Nutrição. 4200-227, Porto. E-mail para correspondência dos leitores: flip.goncalves@gmail.com

trabalhador em toda a sua definição de saúde (agregando a Medicina/ Enfermagem Preventiva à Curativa) e atuando em sinergia com os Cuidados de Saúde Primários, acabará por influenciar positivamente a produtividade das empresas (ao prevenir baixas médicas por doença, ou até mesmo em reduzir acidentes de trabalho).

Palavras-chave: Manifestações cutâneas; Resistência à insulina; Sinais pele; Síndrome metabólica; Saúde Ocupacional.

ABSTRACT

Introduction / background / objective

In a western world marked by a high prevalence of metabolic changes related to metabolic syndrome (obesity, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, high blood pressure, dyslipidemia), it is essential to know where to look and recognize early signs. In companies, it is common to find workers with various risk factors that characterize metabolic syndrome since the environment and work organization can have an influence (such as inappropriate food choices in cafeteria or vending machines, work organization and stress, or shift work and its impact on circadian rhythm). Its consequences will cause more illnesses, more work accidents and bigger losses for companies. Therefore, in occupational health services, there is another way to invest in the development of health and well-being, in addition to the direct prevention of occupational diseases and accidents at work, by analyzing the worker from a global point of view throughout his life, and acting in synergy with Primary Health Care. The main objective of this work is to elaborate a review of the cutaneous manifestations that can provide clues during the physical exam, having as main focus the metabolic syndrome.

Methodology

It is a Scoping Review, carried out in the EBSCO databases (CINAHL, MEDLINE, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Cochrane Database, MedicLatina), PUBMED and RCAAP, in the period of June 2020. The keywords used were: "Skin manifestations", "Signs on the skin", "Insulin resistance", "Metabolic syndrome".

Results

Several signs suggestive of metabolic syndrome or insulin resistance were found, namely *acanthosis nigricans*, *acrochordons*/skin tags, xanthelasmas, eruptive xanthomas, diagonal earlobe crease/ Frank's sign, some inflammatory skin manifestations (acne, hidradenitis suppurativa) and autoimmune (psoriasis, vitiligo).

Conclusions

It is essential to encourage lifestyle changes that address Metabolic Syndrome. Empowering or reminding professionals of non-invasive assessment techniques for signals recognition, can contribute to helping the team to detect metabolic manifestations early, simply by looking at the skin of those they care for. This approach can be an asset in occupational health services, which are at the forefront of monitoring adults, and whose disease course can be controlled or even reversed with early diagnosis and intervention. In fact, analyzing the worker in his entire definition of health (adding Preventive to Curative Medicine/ Nursing) and working in synergy with Primary Health Care, will end up influencing the productivity of companies (by avoiding sick leave due to illness, or even reducing work accidents).

Keywords: Skin manifestations; Insulin resistance; Skin signs; metabolic syndrome; Occupational Health.

INTRODUÇÃO

A triagem da pele está incluída no exame físico, um dever e responsabilidade dos Enfermeiros na sua prática. Muitas das vezes apenas se valorizam certos sinais, nomeadamente "Pele Seca" ou "Feridas", esquecendo que a pele é um órgão complexo que fornece mais sinais para além de hidratação ou infeção: é um tecido que depende de um equilíbrio metabólico para atividades biossintéticas, talvez de forma mais intensa que outros órgãos, podendo retratar determinantes da doença (como distúrbios endócrinos, nutricionais ou outros, que ocasionam alterações da sua função e morfologia)^(1, 2). Num mundo ocidental

marcado por elevadas prevalências de alterações metabólicas (por exemplo, apenas 12% dos americanos parecem ser metabolicamente saudáveis⁽³⁾ e o excesso de peso atinge 68% dos adultos portugueses⁽⁴⁾, torna-se essencial saber onde procurar sinais de forma precoce. A Síndrome Metabólica (SM) é um *cluster* de alterações, consequência de um continuum de resistência à insulina (RI) e inflamação crónica⁽⁵⁻⁹⁾. Inclui como critérios de diagnóstico uma alteração do metabolismo da glicose (hiperglicemia, hiperinsulinemia ou RI); obesidade abdominal ou índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/ m²; alteração do perfil lipídico através de um aumento dos triglicerídeos e redução de colesterol HDL e hipertensão arterial^(6, 10). Uma vez que a obesidade é um dos componentes da SM, não é surpreendente que indivíduos obesos exibam concomitantemente níveis mais elevados de glicose, insulina, RI ou marcadores inflamatórios⁽¹⁾. A inflamação crónica e o aumento do tecido adiposo conduzem a um aumento da produção de sinalizadores inflamatórios, induzindo RI, maior síntese de glicose, triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade, ao passo que a hiperinsulinemia aumenta a reabsorção renal de sódio, aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e, em articulação com a disfunção endotelial, inibe a síntese de óxido nítrico, um vasodilatador^(6, 10). Ao longo dos anos, procurou-se estabelecer uma definição *standard* quantitativa destas alterações, no entanto estes esforços levaram a várias definições de SM que geralmente variam com a escolha de dois a três dos critérios listados^(6, 7, 10) e, talvez por esse carácter multisistémico e multifatorial, ainda não é amplamente identificada na prática. A SM representa uma condição progressiva, iniciando com fatores limite e/ ou isolados, que eventualmente progridem para fatores de risco agrupados. De facto, todos os critérios de SM definidos acima representam fatores de risco independentes, associados a disfunção endotelial, aterosclerose e hipercoagulabilidade, resultando num aumento do risco de várias patologias, nomeadamente esteatose hepática não alcoólica, cardiovasculares (DCV), metabólicas (por exemplo, cerca de 50% dos indivíduos com SM evoluem para diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) num período de oito anos) ou algumas neoplasias^(7, 11-16), sendo designadas por vários autores por “doenças da civilização”^(17, 18). A perceção dos fatores de risco isolados poderá representar estágios precoces de SM e, reconhecendo as suas consequências, uma deteção precoce assume extrema importância. Nas empresas, é comum encontrar trabalhadores com os múltiplos fatores de risco que caracterizam a SM, sendo que o ambiente e a organização do trabalho, atuando em mecanismos associados ao *stress* ou inferências no estilo de vida (por exemplo, o impacto do trabalho por turnos/ noturno, ou na exposição a uma alimentação desadequada através das cantinas, bares ou máquinas de *vending*) poderão influenciar o desenvolvimento de SM. Nos serviços de Saúde Ocupacional existe outro caminho ao investir na promoção da saúde e do bem-estar além da prevenção direta de doenças profissionais e acidentes de trabalho, podendo atuar em sinergia com os Cuidados de Saúde Primários. As implicações da SM levarão obrigatoriamente a mais baixas por doença, mais acidentes de trabalho e mais perda de produtividade para as Empresas. Perante tal, como poderão os profissionais de saúde utilizar competências no exame físico para suspeitar de SM ou RI em indivíduos com vários tipos de apresentações? Esta revisão objetiva agregar essas manifestações cutâneas.

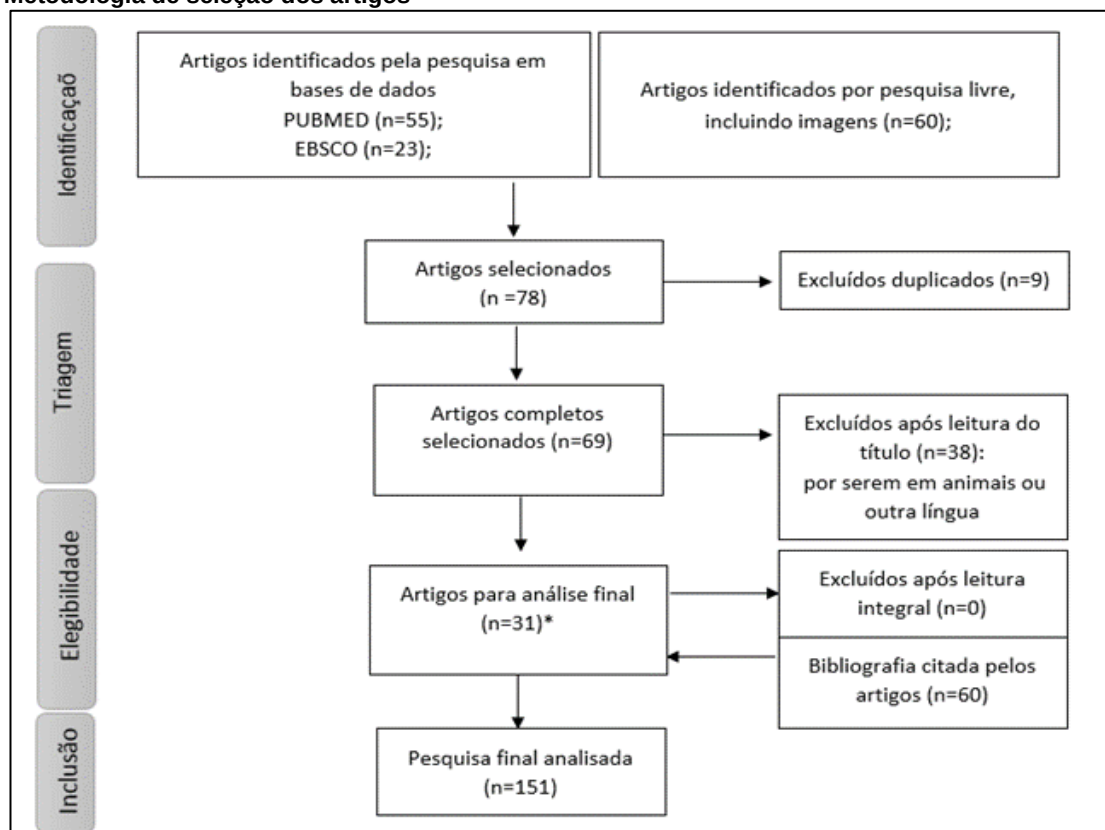
METODOLOGIA

Foi realizada uma *Scoping Review* durante os meses de Junho e Julho de 2020 através de uma pesquisa nas bases de dados EBSCO (CINAHL, MEDLINE, Nursing & Allied Health Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Library, Information Science & Technology Abstracts, MedicLatina), PUBMED e RCAAP. A questão de investigação considerada foi: O que está descrito na literatura relativamente a sinais dermatológicos que sugiram síndrome metabólica durante o exame físico? Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos disponíveis em inglês, português, publicados sem limite de tempo até à data de pesquisa, com qualquer desenho metodológico (preferindo revisões), que abordassem dados que respondessem à questão de investigação, em humanos. Como critérios de exclusão, tudo o que não respondesse à questão, ou duplicados. As palavras-chave selecionadas incluíam “Manifestações cutâneas”, “Sinais na pele”, “Síndrome metabólica”, “Resistência à insulina”, *Skin manifestations*, *Skin signs*, *Insulin resistance*, *Metabolic syndrome*. Após análise dos artigos selecionados, agregou-se bibliografia por eles citada, caso respondesse à pergunta de investigação, bem como pesquisa livre (motores de busca generalistas) que possa não ter surgido na pesquisa inicial.

RESULTADOS/ DISCUSSÃO

A estratégia utilizada para encontrar artigos pertinentes encontra-se no Fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Metodologia de seleção dos artigos

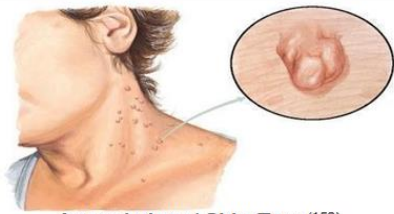
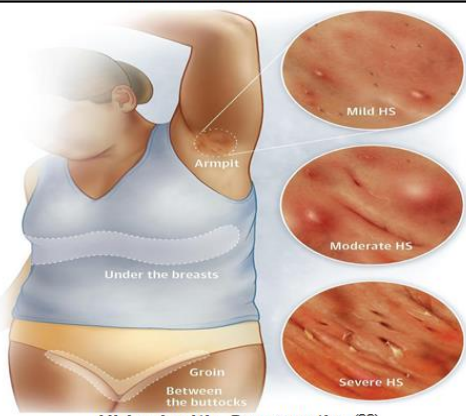
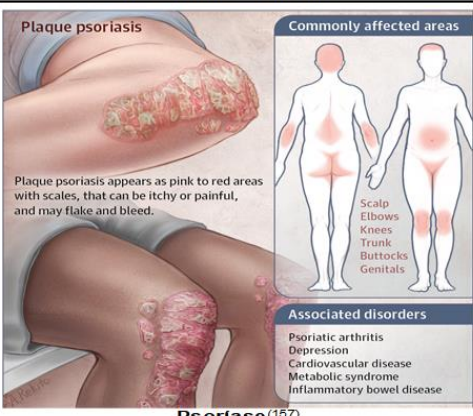
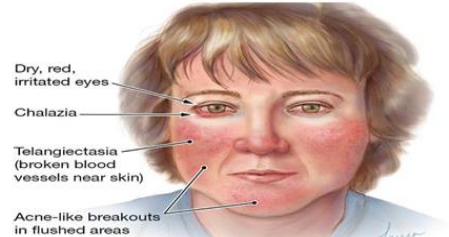


*(1,5,7,8,12,13,15,19,22,23,24,25,26, 28, 29, 30,37, 38, 39, 44,53, 55, 56, 60, 61, 66, 84, 142, 153)

Foram identificados 78 artigos potencialmente relevantes. Após eliminação dos duplicados e leitura do título/resumo, foram selecionados 31 artigos para análise. Através de referências potencialmente relevantes citadas pelos 31, agregaram-se mais 60, tendo sido complementados com pesquisa livre (motores de busca generalistas).

A sinalização da insulina confere papéis bem mais abrangentes que apenas o metabolismo da glicose ou lipídico, influenciando também respostas de proliferação, diferenciação e apoptose das células (incluindo as que constituem a pele)⁽¹⁾. A relação entre a pele e a RI é de tal modo interligada, que existem inclusive hormonas, como exemplo da hormona estimuladora dos melanócitos (α -MSH) que, para além de estimular a produção de melanina, parece desempenhar um papel na sinalização da insulina e regulação da ingestão alimentar^(19, 20). Por isso, mecanismos que afetem a sensibilidade à insulina poderão afetar o normal equilíbrio da pele^(1, 12, 13). A hiperinsulinemia (na maioria das vezes consequência da insensibilidade dos recetores à sua ação) resulta na ativação dos recetores de IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*) nos queratinócitos e fibroblastos, originando a sua proliferação (esta via será melhor explorada nos capítulos seguintes)⁽²¹⁾. Em condições de inflamação crónica, níveis elevados de moléculas pró inflamatórias podem induzir RI⁽¹⁾ e, por sua vez, induzir disfunção microvascular, incluindo acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), acabando por prejudicar o equilíbrio da pele (menor irrigação/ nutrição)⁽²²⁾. Esta associação é bidirecional: elevados AGEs aumentam o risco de RI em quatro vezes, estimulando reações inflamatórias e levando a maior dano celular^(8, 23). A disfunção microcirculatória já é conhecida na obesidade, DM2, HTA e SM^(8, 24-26) (onde se verifica maior RI, *stress* oxidativo, e ativação de fatores de transcrição inflamatórios, como o NFkB), existindo já disfunção microvascular mesmo em patamares (ainda) normoglicémicos⁽⁸⁾, demonstrando que não só a hiperglicemia poderá causar dano, mas também as disfunções metabólicas que a precedem^(8, 27). Assim, manifestações cutâneas são comuns em alterações metabólicas⁽¹²⁾ e podem alertar ou indicar para a severidade da SM^(1, 21). Segundo Stefadani, qualquer disfunção metabólica pode ocasionar disfunção cutânea (e vice-versa), ao partilharem biomarcadores, como hiperinsulinemia, *stress* oxidativo ou inflamatórios, nomeadamente o TNF- α (fator de necrose tumoral α) e algumas interleucinas⁽⁶⁾: já vários estudos demonstram um aumento destes marcadores em várias patologias cutâneas e na SM^(6, 7). Encontra-se, resumidamente, descrita uma associação forte entre SM/ RI e patologias cutâneas como *acanthosis nigricans*, acne, psoríase; uma associação potencial com *acrocórdons*, alopecia androgenética, hidradenite supurativa, estomatite aftosa recorrente, hirsutismo; e de modo moderado a prega lobular diagonal, nódulos de Garrot, rosácea, líquen plano, vasculites, esclerodermia e queratose pilar^(1, 5-7, 12, 15, 28, 29). Seguidamente discutiremos os que são mais abordados e os que apresentam maior plausibilidade biológica. De modo a facilitar a compreensão, os autores disponibilizam na Figura 1 a aparência típica de alguns dos sinais.

Figura 1 - Manifestações visuais dos sinais cutâneos

Imagem / Nome do sinal	
	
	
	
	
	

Acanthosis nigricans (AN)

AN é uma dermatose caracterizada por espessamento e hiperpigmentação cutânea, com lesões simétricas, aveludadas, da cor da pele ou acastanhadas, variando entre 1 mm e 1 cm, geralmente assintomáticas, que podem surgir de forma progressiva em qualquer zona do corpo, mas especialmente nas zonas de pregas cutâneas: axilas, virilhas, pescoço, fossa cubital, poplítea e região umbilical; com menor frequência nas pálpebras, planta dos pés e palma das mãos^(21, 30, 31). Histologicamente, verifica-se uma estimulação proliferativa dos queratinócitos, melanócitos e dos fibroblastos na epiderme, com consequente hiperqueratose e hiperpigmentação^(12, 32). Existem diferentes classificações para a AN, entre elas a AN maligna (síndrome paraneoplásico, associado a adenocarcinomas do trato gastrointestinal ou genitourinário), forma benigna (forma genética rara autossômica dominante, presente à nascença ou adolescência), induzida por fármacos (como o ácido nicotínico, insulina ou corticosteróides sistémicos) ou associada a endocrinopatias (cuja nomenclatura anterior era pseudo-AN, reservada a sujeitos obesos, atribuídos à fricção e sudorese)^(21, 31, 33, 34). Dentro das endocrinopatias destacam-se associações à obesidade, SM, DM2, síndrome de ovários poliquísticos (SOP), lipodistrofias, síndrome de Cushing, uso de anticoncecionais orais, hirsutismo ou doença de Addison (patologias estas que cursam com RI/mSM)^(12, 21, 34).

A primeira associação entre AN e a RI data de 1976⁽³⁵⁾, cujos autores relatam um mecanismo complexo, onde a RI produz aumento dos níveis circulantes de insulina (hiperinsulinemia compensatória), que estimula o aumento da proteína IGF (Insulin Growth Factor). A atividade dos recetores IGF é regulada pelas IGFBPs 1 e 2 (IGF *Binding Proteins*), que aumentam a semi-vida do IGF-1. Estas proteínas encontram-se diminuídas em indivíduos obesos e com hiperinsulinemia, aumentando os níveis de IGF-1 em circulação e nos tecidos-alvo^(1, 36). Este aumento de IGF-1 circulante permite uma maior interação com os seus recetores (que também se encontram expressos nos queratinócitos e fibroblastos), conduzindo ao estímulo da proliferação^(21, 33, 37). Outros mediadores poderão ser indiretamente estimulados pela hiperinsulinemia, como os EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico) e os FBFR (recetor do fator de crescimento de fibroblastos) na epiderme^(21, 32, 38). Este fenómeno não se encontra relacionado no AN congénito benigno e paraneoplásico⁽³³⁾. Indivíduos com AN apresentam valores mais elevados de insulina em jejum comparativamente a controlos normais e controlos obesos emparelhados à amostra sem AN, tanto em crianças⁽³⁹⁻⁴⁵⁾ como em adultos^(30, 38, 46-48), sugerindo a AN como um marcador de SM, resultante de RI⁽³⁰⁾. Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a AN é mais comum na idade adulta. Os números de prevalência da AN variam muito entre estudos, contudo existe uma maior prevalência especialmente em populações obesas (podendo atingir os 74%), DM2 e distúrbios endócrinos. Pode variar consoante a etnia (é mais comum em nativo-americanos, seguido de africanos, hispânicos, caucasianos, e mais raro em asiáticos)^(1, 30, 34). Indivíduos com AN apresentam um risco maior em apresentar SM e consequentemente de desenvolver DM2 (incluindo grávidas que desenvolvam AN na gestação)^(30, 46, 49, 50), sendo que 49% das crianças com AN e 86% de adultos obesos com AN parecem preencher critérios de SM^(12, 47). De facto, os indivíduos com AN apresentam uma possibilidade 1.97 superior (OR: *Odds Ratio* 1.97) de também

apresentar DM2, quando comparado com sujeitos adultos emparelhados para IMC, idade e número de fatores de risco para a DM2 (HTA, etnia e histórico familiar de doença)⁽⁵⁰⁾. Relativamente ao excesso de peso, adolescentes obesos com AN apresentam uma possibilidade 2.59 vezes superior em apresentar hiperinsulinemia (OR 2.59) e RI (OR 2.68), quando comparado com adolescentes obesos sem AN⁽⁴⁵⁾. Já em adultos obesos com AN, a possibilidade comparativa em apresentar RI pode ser até 11 vezes superior (OR), comparativamente a controles⁽⁴¹⁾, reportando-se uma correlação positiva entre a severidade da AN e hiperinsulinemia, hiperglicemia, obesidade e perímetro abdominal, dislipidemia, valor de resistência à insulina HOMA-IR (*Homeostasis Assessment Index*), hiperuricemia e de transaminase glutâmico-oxalacética (32, 37, 40, 41, 43).

Apesar de na maioria dos casos se associar a RI, torna-se também importante diferenciar a AN associada à malignidade: se o trabalhador desenvolve AN de forma aguda, especialmente nas regiões palmar e plantar, sem história familiar de DM2 ou sem biótipo sugestivo de RI/SM (obesidade, perímetro abdominal aumentado, HTA, rácio Tg:HDL elevado)^(33, 34, 51), deve ser despistada uma neoplasia. Neste caso, substâncias segregadas pelo tumor podem ser estimulantes, como por exemplo o TNF- α (que também está associado a obesidade), similar ao EGF (fator de crescimento epidérmico)^(21, 52). As opções terapêuticas incluem mudanças do estilo de vida (perda de peso, alimentação adequada e atividade física), farmacoterapêutica dirigida a patologias associadas, ou intervenções tópicas diretas (cremes despigmentantes ou queratolíticos, terapêutica a laser, dermoabrasão)⁽³²⁾. Na maioria dos casos este marcador passa despercebido, pois apesar de ser reconhecido um escurecimento da pele, as primeiras opções de tratamento costumam ser os tratamentos externos^(1, 12).

Acrocórdons (AC)

Acrocórdons correspondem a papilomas sésseis ou pedunculares normo ou hiperocrômicos, de manifestação mais comum no pescoço, axilas e virilhas, frequentemente confundidos com pequenas verrugas, formados por hipercrecimento da pele, variando entre 2 a 10 mm⁽²⁹⁾. Histologicamente, são caracterizados pela perda de fibras de colagénio e dilatação de capilares sanguíneos, indolores, mas que podem ser fonte de desconforto^(1, 21, 53) e, por esse motivo, na sua maioria são apenas visualizados numa vertente estética⁽⁵⁴⁾. Estima-se que 20-25% da população-geral apresente AC, subindo para 37-46% em idades superiores a 40 anos, dos quais aproximadamente 15% apresentem mais de 8 destas lesões no corpo, e particularmente um aumento em mulheres durante a gravidez (período de maior RI)⁽²¹⁾. A sua etiologia ainda não é totalmente conhecida, mas são reportados fatores como fricção cutânea, obesidade, hiperinsulinemia (onde a proliferação dos fibroblastos e queratinócitos ocorre via ativação dos recetores IGF-1, num mecanismo semelhante ao descrito na AN)⁽⁵⁾, intimamente relacionados aos níveis de insulina em jejum⁽²¹⁾, distúrbios hormonais ou etiologia vírica concomitante (por exemplo, ao HPV)^(5, 28, 55). A sua manifestação é reportada em indivíduos com SM/RI^(1, 56) e a condições a esta associadas, como a síndrome dos ovários poliquísticos (SOP), excesso de peso ou obesidade (1, 53, 54, 56-58), dislipidemia^(1, 12, 28, 29, 54-60), proteína C reativa aumentada ou inflamação crónica^(56, 59), HTA^(56, 57, 59), intolerância à glicose - incluindo DM2, hiperinsulinemia ou RI^{(1, 12,}

21, 29, 53, 56-59), aumento de leptina^(53, 56, 59, 60) e patologia tiroideia^(54, 61). Embora os estudos que abordem a leptina não sejam consistentes^(53, 54, 59, 60), alguns autores descrevem um aumento da leptina em indivíduos obesos, bem como o fato de parecer que esta tem um papel estimulador da proliferação dos queratinócitos⁽⁵³⁾.

Estas associações parecem aumentar à medida que aumenta o número de AC pelo corpo. Entre os indivíduos com múltiplos AC, 33% a 74% são obesos (em dose-resposta), 28% a 81% apresentam alterações no metabolismo de glicose e 26% a 46% tem DM2^(28, 29, 59), variando a percentagem de acordo com a população estudada (maioritariamente estudos de caso-controlo ou transversais). Segundo Sudy⁽⁶²⁾, AC múltiplos (acima de oito) representavam um marcador de DM2 mais sensível que a AN em identificar indivíduos com hiperinsulinemia e RI, paralelamente com hiperglicemia e DM2. As prevalências podiam atingir 52% (n=110) de DM2 em indivíduos com AC comparativamente a 10% dos controlos⁽⁶³⁾. O aumento do número de AC (mais de 30) era um preditor de DM2 ainda mais forte⁽⁶⁴⁾. Em estudos que incluíam a análise da insulina^(59, 65), indivíduos com AC apresentavam valores mais elevados de insulina em jejum, parecendo ser mais importante que a própria glicemia em jejum.

Num estudo de casos-controlos, Shaheen *et al.* comparou 90 indivíduos com múltiplos AC (n=30 com IMC normal, n=30 com excesso de peso, n=30 obesos), com controlos sem AC emparelhados para o peso, sexo e idade: 71% dos indivíduos com AC reunia critérios de SM, face a 0% dos controlos, reportando-se nos participantes com AC uma correlação positiva entre o número de AC e a SM independentemente do peso, mas que se tornava mais forte ao considerar o perímetro abdominal⁽⁵³⁾. Os níveis séricos de leptina e HOMA-IR eram superiores nos indivíduos obesos com AC, comparativamente a controlos obesos sem AC⁽⁵³⁾. Mathur⁽⁶⁶⁾ não encontrou associação entre AC enquanto marcador para a RI, embora incluísse apenas 10 indivíduos normoponderais e não diabéticos com múltiplos AC versus controlos. Um estudo transversal⁽⁵⁶⁾ calculou o OR ajustado (para sexo, idade, tabagismo e IMC) e demonstrou, em indivíduos com múltiplos AC, uma possibilidade 3.92 vezes superior (OR) em apresentar SM, hiperglicemia em jejum (OR 3.37), obesidade central (OR 2.98), hipertrigliceridemia (OR 2.23), HTA (OR 2.14) e redução de colesterol HDL (OR 2.08). Neste estudo, 62% dos casos de AC apresentavam SM versus 28% dos controlos. De acordo com os autores, numa subanálise dos indivíduos sem DM2, HTA ou dislipidemia, a presença de AC já implicava, no geral, níveis não-ideais nas análises sanguíneas, apesar de não atingirem relevância estatística, mas sempre numa tendência positiva: sugerindo que os AC poderiam ser marcadores precoces de fases iniciais de SM, antes de se conseguirem reunir critérios para o diagnóstico oficial⁽⁵⁶⁾.

Relativamente à DM2 (cujo maior fator de risco é a RI), a primeira associação iniciou-se com Margolis em 1976 que reportava um aumento de AC nestes indivíduos, e atualmente parece uma das associações mais aceites^(5, 54, 67), com vários estudos posteriores a reportar uma presença paralela de DM2^(56, 62, 68) ou alterações do metabolismo da glicose ou insulina como preditores⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Encontra-se reportado um aumento da intolerância à glicose em indivíduos com AC, com 46% a apresentar dislipidemia, 65% HTA e 71% obesidade⁽⁵⁷⁾. São também reportadas associações entre AC e alterações do metabolismo lipídico, geralmente na forma de colesterol total elevado, aumento dos triglicerídeos e redução do colesterol HDL^{(5,}

54, 58, 59, 69). Sari⁽⁵⁹⁾ (n=113) reportava dislipidemia em 59% dos casos com AC na forma de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e baixo colesterol HDL, bem como aumento da prevalência de HTA, hiperinsulinemia, HOMA-IR, obesidade, hiperglicemia e PCR.

Rezzonico⁽⁶¹⁾ reportou, em indivíduos com AC, um aumento da prevalência de alterações tireoidianas na forma de nódulos ou aumento do volume relativamente a controlos (neste caso, 54,5% dos casos com AC apresentavam nódulos comparando com 17% dos controlos; 18% dos casos apresentava tiroide aumentada versus 4% dos controlos, e a RI estava presente em 82% dos casos face a 18% dos controlos), discutindo o papel da hiperinsulinemia na proliferação nos AC e tecido tiroideio⁽⁶¹⁾. Num estudo transversal de Platsidaki⁽⁵⁴⁾ (n=88), avaliaram-se indivíduos numa clínica de dermatologia com AC. Embora o hipotireoidismo não apresentasse uma associação significativa com AC, verificou-se uma tendência considerada importante (à medida que aumentava o número de AC, paralelamente aumentava o número de indivíduos com hipotireoidismo; ou seja, um OR 5.4 vezes superior de apresentar AC). Aqui, o excesso de peso e obesidade representavam, respetivamente, um OR 4.9 e 2.9 vezes superior de apresentar mais AC do que indivíduos normoponderais, e os indivíduos com AN um OR 19 vezes superior de apresentar AC múltiplos (neste estudo, considerados acima de 10). Assim, os AC podem ter um significado clínico, pois ocorrem com maior frequência em pessoas com maior risco metabólico, estando associado a critérios de SM, o que significa que embora um ou dois AC não sejam incomuns, um surto repentino pode indicar algo mais. Sugere-se que em indivíduos com múltiplos AC se despiste SM: desordens de intolerância à glicose, seja na forma de RI ou de DM2⁽²¹⁾, bem como das complicações associadas. Estes sinais, por serem assintomáticos, são muitas vezes ignorados, mas são de grande importância visto que a RI representa um dos mais importantes fatores de risco modificáveis.

Alopecia androgenética (AA)

Caracterizada por uma perda de folículos capilares conhecida como hereditária, por hiperandrogenismo em indivíduos geneticamente suscetíveis, pode apresentar uma distribuição difusa, ou demarcada nas regiões frontal e parietal^(1, 6, 70, 71). O hiperandrogenismo reduz a fase anágena (de crescimento), e com vários ciclos do género, os folículos tornam-se progressivamente menores⁽¹⁾. Reconhece-se que a insulina influencia o metabolismo dos androgénios e o ciclo de crescimento do folículo e a coexistência de SM poderá acelerar a AA^(1, 71). Em mulheres, encontrou-se uma associação com a severidade da perda folicular especialmente relacionada a HTA e obesidade⁽⁷²⁾. A prevalência de SM pode atingir os 53% dos casos de AA⁽⁷³⁻⁷⁶⁾, bem como diferenças significativas nos triglicérides^(74, 75, 77), tensões arteriais^(73-75, 77-80), colesterol total^(74, 77, 78, 81), colesterol HDL^(73, 75), colesterol LDL⁽⁷⁴⁾, circunferência abdominal^(73-75, 80, 81), glicemia em jejum⁽⁷⁴⁾, insulina em jejum^(71, 77, 78, 80, 81) e HOMA-IR^(71, 78, 81), sugerindo que em homens com idade inferior a 35 anos poderá ser um marcador precoce de SM^(73, 74, 80, 81). Numa metanálise de 2014, a AA demonstrava um risco aumentado de SM (OR 4.49), RI (OR 4.88), hiperinsulinemia (OR 1.97) e DCV (OR 1.22)⁽⁷⁷⁾. Pela definição de SM, são exigidos normalmente dois a três critérios de uma lista definida e alguns autores não conseguem demonstrar associação com

SM propriamente dita^(71, 76, 79), mas apenas com os seus critérios isolados, sugerindo que uma detecção precoce desses critérios poderá determinar o curso da SM⁽⁷⁸⁾.

Manifestações cutâneas de carácter inflamatório

Acne é uma condição comum e facilmente identificável, apresentando-se como uma inflamação dos folículos pilosebáceos, devido a hiperqueratose e hipersecreção de sebo, incluindo lesões que variam desde comedões a pápulas, pústulas ou nódulos, considerada benigna e autolimitada em cerca de 90% dos adolescentes⁽⁸²⁾. No entanto, poderá ser uma bandeira vermelha em relação à SM^(1, 82, 83). Biagi reportou que 61% dos indivíduos com SM apresentavam acne e os que apresentavam maior dano cicatricial era quem detinha valores mais elevados de triglicerídeos⁽⁸²⁾.

Também se quantificou que o acne se manifestou em até 70% das mulheres com SOP (um cenário típico de RI), sendo um acne que persiste na idade adulta ou é refratário a tratamentos convencionais⁽¹⁾. Caracteristicamente na SOP, a RI cursa com hiperinsulinemia, aumentando a concentração de ácidos gordos livres, reduzindo a globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), aumentando os níveis de androgénios livres (80-85% das mulheres com hiperandrogenismo apresentam RI)^(1, 84). Os sinais desta patologia fornecem um cenário especialmente abrangente das consequências da hiperinsulinemia a nível dérmico: hirsutismo em 40-92% dos casos, acne 50-70%, alopecia androgenética (num estudo⁽⁸⁴⁾ 35%), AN^(6, 84-86), e em menor frequência seborreia ou virilização⁽¹⁾.

Além do SOP, a relação entre acne e SM é também evidenciada por estudos que mostram que uma alimentação insulínica, de elevada carga glicémica ou de rácio de ómega 6: ómega 3 desadequado, que poderão exercer efeito na patogénese, ao promover a sinalização da insulina/IGF-1 ou contribuir para o stress oxidativo^(1, 87-89). De facto, o acne está ausente em populações não-ocidentalizadas, que apresentam uma sinalização inferior de insulina/IGF-1^(1, 17, 87, 88). Uma vez que os recetores de insulina e IGF-1 se expressam nos queratinócitos, o seu aumento contribui como estímulo para hiperproliferação, hiperandrogenismo e maior síntese de sebo, contribuindo para a severidade do acne^(1, 82, 90, 91). A personalização destes macronutrientes (especialmente com menor teor glicémico) é capaz de reduzir o tamanho das glândulas sebáceas, da inflamação e da sinalização hormonal, com efeitos positivos na patologia^(88, 92-95). Sabe-se que o acne *per se* apresenta num quadro inflamatório de base^(82, 96) e, por isso, alguns autores sugerem classificá-lo como doença crónica⁽⁸³⁾; por outro lado, ao estimular a síntese de sebo, otimiza-se um meio para proliferação de patógenos (como o *Propionibacterium acnes* e *Malassezia*)^(1, 82). Parece assim apenas desenvolver-se num meio metabólico ótimo, mostrando-se mais como um marcador sistémico do que unicamente dermatológico^(1, 17, 87) e os profissionais devem visualizá-lo como uma oportunidade para promover saúde.

De modo similar, encontra-se reportada uma associação da SM à Rosácea⁽⁹⁷⁾: uma doença inflamatória crónica, caracterizada por um eritema facial, vasos sanguíneos mais visíveis, pápulas e pústulas. Nesta condição está documentada associação a dislipidemia, proteína C reativa, HTA, consumo de álcool e

tabagismo - fatores de risco comuns a SM e DCV; estes indivíduos, especialmente se apresentarem história familiar, devem ser investigados mais detalhadamente^(6, 28, 97).

A Hidradenite Supurativa (HS), também conhecida como hidrosadenite supurativa ou acne inversa, é uma desordem cutânea oclusiva folicular, que geralmente afeta as axilas, região inguinal ou períneo^(98, 99), e atinge mais mulheres, num rácio de 2-3:1, em até 4% da população^(1, 7, 16, 98). Na prática, é percebida como “furúnculos” dolorosos de repetição, com referência de história familiar. A etiologia acredita-se ser multifatorial, pela proliferação de queratinócitos e consequente hiperqueratinização do epitélio folicular com oclusão do canal pilosebáceo, levando à acumulação de sebo e resíduos intrafoliculares abaixo da oclusão, produzindo um infiltrado inflamatório polimórfico, com formação de túneis, preenchidos com conteúdo sebáceo e purulento^(16, 100). Este processo inflamatório finaliza com tecido cicatricial^(1, 99), afetando a qualidade de vida dos indivíduos, tanto ao dificultar atividades de vida diárias, como na prevalência aumentada de depressão^(16, 99). Está descrito que indivíduos com HS apresentam normalmente mais dias totais de perda de trabalho, mais custos indiretos e menor ganho anual que indivíduos sem a patologia, influenciando por isso ganhos pessoais e produtividade das empresas⁽¹⁰¹⁾. Reconhece-se na HS um aumento da prevalência de SM, estando descrito que a maioria destes indivíduos são obesos, apresentando hiperandrogenismo e acne associados⁽¹⁰²⁾, tendo num estudo atingido uma prevalência de 88% de obesidade e cuja associação forte era independente da idade, mesmo com patologia moderada⁽¹⁶⁾. Uma metanálise de 2015⁽¹⁰³⁾ indicou que indivíduos com HS apresentavam uma possibilidade de apresentar SM 2.22 vezes superior (OR 2.22), bem como de obesidade (OR 3.45); obesidade abdominal (OR 2.97), DM2 (OR 2.85), baixo colesterol HDL (OR 2.48), hipertrigliceridemia (OR 1.67) e tabagismo (OR 4.34)⁽¹⁰³⁾; com números similares em duas metanálises de 2019^(104, 105), enfatizando que profissionais que abordem HS devem estar despertos para estas associações. Alguns autores evidenciam inclusive um aumento da mortalidade por todas as causas⁽¹⁰⁶⁾. Discute-se que a associação derive de fatores genéticos ou ambientais comuns, numa partilha de vias inflamatórias⁽⁹⁸⁾, sendo que atualmente se desconhece uma cura, mas existem tratamentos disponíveis que focam a manifestação inflamatória (antibióticos, corticosteróides, laser ou, em casos graves, imunossupressão)⁽⁹⁹⁾. Do ponto de vista fisiopatológico, a própria obesidade está associada a uma condição de inflamação crônica e hiperinsulinemia, resultando num aumento da expressão de proteínas inflamatórias, hiperandrogenismo, maior fricção mecânica e alteração da microbiota da pele, podendo atuar em sinergia como mediadores e perpetuadores da HS⁽¹⁶⁾. Sabendo que um estilo de vida ocidentalizado que estimule a hiperproliferação dos queratinócitos é o mesmo que potencia a obesidade e SM⁽¹⁾, alguns autores reiteram a necessidade de reduzir ao consumo tabágico e promover a perda de peso^(16, 99, 107). É importante realçar que indivíduos magros também sofrem de HS^(1, 7), sendo as associações independentes do IMC⁽¹⁶⁾, uma vez que estes podem também apresentar SM. Observando a realidade por este prisma, apesar de insuficiente para traçar causalidade, consegue-se compreender que existe uma panóplia de abordagens além de antibióticos, que a HS poderá ser um marcador de um estilo de vida desadequado, que atua como mediador inflamatório, facilitando o desenvolvimento, severidade e resposta ao tratamento⁽¹⁶⁾. É assim recomendado avaliar parâmetros de SM em HS, independente da idade, IMC ou severidade⁽⁷⁾.

A Estomatite aftosa recorrente, vulgo *aftas*, representam a patologia oral mais comum, intensamente dolorosa, algumas vezes associada a *stress*⁽¹⁰⁸⁾ e a uma hiperativação de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1, e IL-6^(28, 108, 109). Encontram-se nesses indivíduos valores mais elevados de insulina e resistência à insulina por HOMA-IR⁽¹⁰⁹⁾, bem como uma possibilidade 1.3 vezes superior de estomatite por cada aumento de IGF-1 acima de 100 ng/ml⁽¹¹⁰⁾, sugerindo que estomatites de repetição deverão levantar suspeitas de SM⁽¹⁰⁹⁾. Outros autores sugerem que se deva avaliar *pré-diabetes* ou DM2, uma vez que a última fornece uma OR 2.24 vezes superior de periodontite⁽¹⁰⁸⁾. Assim, ao passo que um episódio de estomatite pode ocorrer naturalmente de modo isolado, a recidiva constante deste processo inflamatório deverá colocar o profissional em alerta.

Manifestações dermatológicas de doenças autoimunes

Existem possíveis interações entre alterações de mediadores inflamatórios na patogênese da SM, como o aumento da TNF- α , PCR, algumas interleucinas e a redução de adiponectinas, que se encontram também alterados em patologias autoimunes, como na psoríase ou vitiligo, e parecem desempenhar papéis de modo bidirecional^(6, 12, 15, 28).

No caso da Psoríase, sabendo que alguns tratamentos também contribuem para elevar o risco de SM⁽¹¹¹⁾, está documentada a associação entre a severidade da doença e SM, em dose-resposta^(6, 112), tendo algumas metanálises demonstrado OR similares para SM (2.14-2.26)^(112, 113). De facto, a Psoríase é uma doença sistêmica⁽⁷⁾, que em casos severos apresenta um risco três vezes superior de SM⁽⁶⁾ e duas vezes de DM2⁽¹²⁾, sendo que os biomarcadores acima descritos partilham o mesmo mecanismo inflamatório da aterosclerose⁽⁶⁾ e, por tal, indivíduos com formas moderadas ou severas apresentam as mesmas complicações que obesos: DM2, dislipidemia, HTA e doença arterial coronariana (DAC)^(112, 114). Outros autores referem que a própria psoríase pode ser considerada uma condição pré-diabética⁽¹¹⁵⁾. Os mecanismos mais plausíveis que os autores sugerem para explicar estas alterações assumem que em indivíduos suscetíveis, valores cronicamente elevados de ácidos gordos livres aumentam a TNF- α e algumas interleucinas, induzindo a produção de glicose e reduzindo a sua captação muscular, bem como *stress* nas células beta pancreáticas e afetam a sensibilidade à insulina, num ciclo de inflamação crónica sistêmica. A sinergia destes mecanismos induz disfunção metabólica (reportada tanto na SM como na Psoríase), assumindo uma prevalência de SM na psoríase que pode atingir os 50%^(6, 7, 28, 112). Assim, indivíduos com Psoríase (e de acordo com a severidade), principalmente se apresentarem história familiar de DCV, devem ser avaliados para SM⁽⁷⁾.

O Vitiligo caracteriza-se pela perda de melanócitos, levando a despigmentação da pele, de carácter autoimune e multifatorial (numa interação entre fatores genéticos e ambientais - como exposição solar excessiva, stress e alguns produtos químicos como derivados de fenol). Alguns estudos associam vitiligo e SM ou RI^(12, 116), argumentando que poderão estar relacionadas à sobreexpressão de algumas citocinas pró inflamatórias, TNF- α e hiperhomocisteinemia, tipicamente encontrados nestes indivíduos^(15, 28, 116). Estas substâncias podem induzir RI, disfunção endotelial e consequente desenvolvimento de SM e

aterosclerose^(15, 28). De facto, descreve-se em portadores de vitiligo valores mais elevados do rácio LDL/HDL, insulina, peptídeo C, tensões arteriais, e menor HDL, que indivíduos sem a patologia^(28, 117). A homocisteína, por si, afeta a síntese de melanina (reduzindo a capacidade anti-inflamatória endógena)⁽²⁸⁾. Por outro lado, os melanócitos não se circunscrevem apenas à derme, mas também ao epitélio da retina, algumas células auditivas e adiposas (nestas últimas parecendo desempenhar um papel essencial no combate aos radicais livres - ROS e *stress* oxidativo, pelo que a sua destruição poderá ter implicações no aumento de ROS, contribuindo para a patogénese, tanto do Vitiligo como da SM⁽¹¹⁶⁾. Apesar de não se poder referir causalidade da SM nestas patologias autoimunes, um agravamento destas poderá sugerir SM.

Nódulos de Garrot

Também conhecidos como *knuckle pads*, coxins interfalangeanos, holodermia, *tylositas* articuli, fibroma subcutâneo, *keratosis* supracapitularis, *pulvillus* digiti, discreta queratoderma, tumor benigno do córion, fibrocondroma ou hipoplasia congénita - representam lesões benignas de hiperqueratose, caracterizadas por pápulas ou nódulos nas zonas interfalangeanas articulares proximais^(6, 28). Num estudo, foram comparados 46 indivíduos com nódulos de Garrot com 46 indivíduos sem a condição e reportou-se 70% dos casos eram hipertensos e 94% obesidade abdominal, valores significativamente superiores aos controlos, com uma prevalência de 66% de SM nos casos comparativamente a 52% nos controlos⁽¹¹⁸⁾. As primeiras referências na literatura parecem ser relativas a associação a contratura de Dupuytren, condição esta que faz parte da lista das manifestações da “*mão diabética*”⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾, descrevendo-se que os nódulos e a contratura são expressões de uma mesma alteração fibromatosa⁽¹¹⁹⁾. Assumindo que na história natural da DM2 se verifica um aumento da RI prévio^(122, 123), e que as suas características cumprem critérios de SM, faz sentido abordar alterações metabólicas em indivíduos que apresentem estas alterações cutâneas.

Prega diagonal auricular (Sinal de Frank)

O sinal de Frank representa uma linha no lobo auricular que se estende do trago até a borda posterior num ângulo próximo a 45°. Inicialmente identificada em 1973, quando Sanders Frank a associou à DAC e à SM, ao observar que 19 dos 20 pacientes que acompanhava com prega apresentavam pelo menos um dos fatores de risco conhecidos⁽¹²⁴⁾. Desde aí, vários autores tentaram aprofundar a associação a patologias cardiovasculares: em 2015, uma revisão⁽¹²⁵⁾ que contemplava 75 artigos, encontrou associação em 50 artigos versus 15 que não encontravam, retratando que a prega era mais prevalente no envelhecimento (assim como a DAC), parecendo ser influenciada por fatores genéticos comuns, mas variando em etnias (por exemplo, a associação é mais forte em caucasianos, negros e latino-americanos, e mais fraca em índios americanos, samoanos havaianos e chineses, sendo que a prevalência da prega nestas populações é inferior às americanas ou europeias⁽¹²⁶⁾). Nos estudos que encontram associação (maioritariamente casos-controlo e transversais), a prevalência de prega na DAC variava entre os 45-91% nos casos, e 5-60% nos controlos, na maioria de forma independente de outros fatores de risco, como obesidade, HTA, tabagismo ou DM2^(125, 127), sendo que alguns estudos de necropsia demonstravam que a presença bilateral

estava associada a maior dano de DAC, do que unilateral, e menor ainda se ausente^(125, 128, 129). Uma metanálise⁽¹³⁰⁾ mostrava que a sensibilidade geral do sinal rondava os 62% e a especificidade 67% (esperava-se que 62% das pessoas com DAC apresentassem a prega, e 67% das pessoas sem DAC provavelmente não a apresentariam, apesar da ausência não descartar a patologia), congruente com estudos posteriores⁽¹³¹⁾. É reportado, nestes indivíduos, uma possibilidade superior para DAC (OR 3.3), cujo valor preditivo positivo do sinal varia entre 42% a 96%^(125, 131). Na prática, é sugerido que a junção da presença da prega ao algoritmo de Diamond-Forrester é mais eficaz na predição da DAC do que cada um dos métodos isoladamente⁽¹³²⁾, podendo independentemente de outros fatores de risco prever DCV em 10 anos de *follow-up*^(5, 133).

Uma vez que as DCV englobam a DAC e doenças cerebrovasculares, vários estudos têm também abordado essa vertente. Nazzari⁽¹²⁸⁾ avaliou indivíduos com acidente vascular cerebral (AVC), reportando a presença da prega em 79%, mais prevalente no AVC (89) do que em acidentes isquémicos transitórios (73%). Em média, os indivíduos com prega eram mais velhos, mas as associações pareciam suficientes para assumir que a prega deveria ser adicionada à lista de preditores de DCV⁽¹²⁸⁾. Lee⁽¹³⁴⁾ reportou uma associação entre a prega e o declínio cognitivo em idosos com demência. Outros autores referem a prega como marcador silencioso de doença vascular, particularmente no espessamento da camada íntima-média da carótida⁽¹³⁵⁻¹³⁹⁾, doença vascular periférica⁽¹²⁸⁾, ou disfunção endotelial⁽¹⁴⁰⁾. Num estudo de casos-controles, a prega estava associada a maior deposição de tecido adiposo pericárdico e espessura da íntima média da carótida como fatores de risco independentes, mesmo em indivíduos sem DAC⁽¹³⁹⁾. Em indivíduos com prega constatou-se um aumento de biomarcadores associados a aterosclerose (Proteína C reativa, pentraxina 3), ou de *stress* oxidativo (malondialdeído), espelhando dano e inflamação microvascular, menor irrigação, e por tal menor produção de elastina^(136, 141). Torna-se necessário refletir o possível fator confundidor do aumento da prevalência da DAC e prega com o envelhecimento, e que o valor preditivo da prega deveria ser restrito aos mais jovens, ao espelhar um processo de envelhecimento mais rápido, que acelera a progressão da aterosclerose e disfunção microvascular. O mecanismo pode estar relacionado com a sinalização extrema de IGF-1, como nos AC e AN, após degeneração do tecido conjuntivo que sustenta a epiderme, derivada de disfunção microvascular e isso poderia demonstrar paralelamente degeneração microvascular noutros locais (como as artérias coronarianas)⁽⁵⁾. São necessários estudos mais prolongados e robustos que aprofundem a significância como preditor, compreendendo limitações como a idade, sexo, etnias e a forma da prega (por exemplo, existe uma maior prevalência de prega de manhã após dormir). A maior prevalência em idosos também reduz a sensibilidade⁽¹²⁵⁾, embora o sinal pareça ser mais sensível e específico para DAC em pessoas mais jovens (menos de 50 anos)^(125, 131). No geral, apesar de não estar estabelecido um mecanismo de causa-efeito, e embora não seja um sinal da camada superficial mas das estruturas base que sustentam a epiderme, o facto de ser reconhecível a olho-nú torna-a potencialmente significativa⁽⁵⁾ e indivíduos com prega poderiam beneficiar de uma avaliação precoce de SM, especialmente se concomitantemente apresentarem mais fatores de risco.

Tumores malignos cutâneos

Poderão também ser um sinal de SM⁽⁶⁾. Numa coorte com acompanhamento de 12 anos, o melanoma estava associado a HTA (ambos os sexos); homens com melanoma apresentavam maior IMC, e mulheres com melanoma apresentavam valores glicêmicos superiores aos controlos. Mulheres com carcinoma das células escamosas (não-melanoma), apresentam tendencialmente maiores valores glicêmicos e de triglicérides^(6, 142). Estes valores sugerem que poderão apresentar mecanismos de patogénese similares relacionados ao metabolismo da glicose ou lipídico.

Xantomas eruptivos e Xantelasmas

Apesar de se apresentarem em locais diferentes, ambos partilham a associação a alterações do metabolismo lipídico. Os Xantomas eruptivos são pápulas amareladas, geralmente na região dos cotovelos, glúteos ou região posterior das coxas, com halo eritematoso, surgindo geralmente após períodos de dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia severa, muitas das vezes apresentando plasma lipémico), ou como consequência de um maior descontrolo glicémico, associados a obesidade, SM, DM2 ou síndrome de quilomicronemia^(5, 143, 144). O mecanismo parece estar relacionado com a atividade da lipase (cuja RI também a reduz), resultando na incapacidade em eliminar eficazmente o excesso de quilomicra e de lipoproteínas de baixa densidade, levando a estes sinais histologicamente demarcados por macrófagos repletos de lípidos, que se acumulam na pele. De facto, xantomas eruptivos podem ser o primeiro sinal clínico de dislipidemia severa e por tal uma forma única de conseguir um tratamento precoce⁽¹⁴³⁾.

Os Xantelasmas representam também acumulação de lípidos, mas limitado às zonas palpebrais, considerados benignos, mas também sugerindo dislipidemia⁽⁶⁾, associados a esteatose hepática não-alcoólica (implicada na RI)^(5, 145), baixo colesterol HDL, elevado colesterol total, LDL ou apolipoproteína B (maior risco aterogénico)^(5, 146, 147) e consequentemente de DCV^(128, 148), especialmente em idades jovens⁽¹⁴⁹⁾. Um estudo reportou uma prevalência de 50% de perfil lipídico anormal em portadores de xantelasma e que a sua presença em indivíduos normolipidémicos parecia relacionar-se fortemente com uma maior (susceptibilidade de) peroxidação lipídica (fortemente implicada no colesterol LDL oxidado, mais aterogénico) e, por isso, apresentar também um maior risco de aterosclerose⁽¹⁵⁰⁾. São também sugeridos, noutros estudos, polimorfismos genéticos e alterações no metabolismo das lipoproteínas^(149, 151, 152), que cursem com valores aumentados de apolipoproteína B nesses indivíduos⁽¹⁵¹⁾. Segundo os autores, a presença de xantelasmas não deve ser considerada benigna e a deposição lipídica (mesmo em indivíduos normolipidémicos) pode estar relacionada com um pior metabolismo das lipoproteínas e aumento do potencial aterogénico^(149, 151, 152). Ao acompanhar 1700 indivíduos de meia-idade por 25 anos, identificou-se o xantelasma como fator associado a mortalidade por DCV⁽¹⁴⁵⁾. Estes sinais sugerem a avaliação dos critérios de SM nestes indivíduos (hipertrigliceridemia, dislipidemia, RI, DM2 ou DCV)^(28, 143, 147), como atuação precoce.

Agregando a maioria dos sinais incluídos nesta revisão, relembramos uma série de casos de uma clínica, onde indivíduos apresentavam à admissão “*acne keloidalis nucae*”, uma patologia inflamatória muito similar

a HS, mas limitada ao pescoço, iniciando por uma foliculite e culminando em pápulas que nunca desapareciam na totalidade, exigindo exérese. Todos apresentavam obesidade abdominal, HTA, dislipidemia, AN bem demarcada no pescoço e axilas com múltiplos acrocórdons, histórico de DM2 nos pais, e apesar de dois se apresentarem normoglicémicos, um dos casos detetou ao momento do tratamento uma glicemia em jejum de 290 mg/dL e pós-prandial de 467 mg/dL. À quarta admissão, os autores rapidamente associaram a queixa a SM⁽¹⁵³⁾. O mesmo acontece noutros casos, por exemplo, em xantomas eruptivos, onde são diagnosticadas no momento dislipidemia severa e outras alterações que cumprem critérios de SM⁽¹⁴³⁾.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA E LIMITAÇÕES

As limitações das evidências nesta revisão descritas cruzam-se essencialmente pela metodologia pouco robusta dos estudos: relatos ou séries de casos, transversais ou retrospectivos (maioritariamente casos controlos): pela sua natureza sujeitos a vieses e confundidores, como estilos de vida desadequados, tratamentos ou mesmo a seleção de participantes. Deste modo, não é possível estabelecer claramente um mecanismo de causa/ efeito entre SM e disfunções que afetam a morfologia e função da pele. Mas o conhecimento, biologicamente plausível, de que ambas ocorrem no mesmo momento ou se precedem, mesmo em estágios precoces de alterações metabólicas^(8, 27, 56, 154), pode criar uma justificativa para investigar melhor os critérios de SM em alguns indivíduos (e principalmente quando agregam essas manifestações cutâneas a biotipos conhecidos de SM). Por outro lado, existem vários estudos que não encontram associação com SM (de acordo com as várias classificações, que incluem dois a três critérios), mas com os seus critérios isolados, sugerindo que a SM/ RI não surge de modo agudo, mas num *continuum* de alterações metabólicas, que ocorre num largo espectro de acordo com a suscetibilidade e resposta individual, sendo possível detetá-la antes de se reunir os critérios que a classifiquem. Tendo em vista que a RI se desenvolve antes do aparecimento das patologias associadas, a sua identificação e tratamento precoce exercem um papel preventivo primário ideal. A Semiologia é muitas vezes um “sinal” esquecido, e poderá ditar o curso da SM, se detetada pelo profissional que é capaz de olhar, ver e perceber o que está distante e atuar atempadamente.

CONCLUSÃO

Manifestações cutâneas aparentemente inócuas e benignas podem estar associadas à SM e sugerem um estudo mais aprofundado. Considerando o exposto, torna-se fulcral o reforço desta informação aos profissionais de saúde, e mais investigação para a deteção precoce de alterações metabólicas. O incentivo a mudanças de estilo de vida que visem abordar a síndrome metabólica é fundamental. Assim, de forma económica aos serviços e não invasiva, o enfermeiro pode aprimorar o seu olho clínico e poder desta forma prevenir a doença, ajudando a equipa a detetar precocemente manifestações metabólicas, simplesmente olhando para a pele de quem cuida. De facto, estes sinais são passíveis de identificação por qualquer profissional, podendo ser uma mais-valia nos serviços de Saúde Ocupacional, que se encontram na

vanguarda do acompanhamento de adultos, e cujo curso da doença poderá ser controlado ou mesmo revertido, com diagnóstico e intervenção precoces. Existe assim um caminho a percorrer aos serviços de saúde ocupacional, que engloba mais do que prevenir doenças profissionais ou acidentes de trabalho, englobando o trabalhador em toda a sua definição de saúde (agregando a Medicina/ Enfermagem Preventiva à Curativa) e atuando em sinergia com os Cuidados de Saúde Primários, o que acabará por influenciar positivamente a produtividade das empresas (ao prevenir ausências por doença, ou até mesmo em reduzir os acidentes de trabalho).

QUESTÕES ÉTICAS E/OU LEGAIS

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. Scientific World Journal. 2015; 2015:1-11. DOI:10.1155/2015/479354.
- 2-Devaraj S, Jialal I. The skinny on metabolic syndrome in adolescents. Translational Pediatrics. 2016; 5(2):97-99. DOI:21037/tp.2016.03.06.
- 3-Araújo J, Cai J, Stevens J. Prevalence of optimal metabolic health in american adults: national health and nutrition examination survey 2009–2016. Metabolic syndrome and related disorders. 2019; 17(1):46-52. DOI:10.1089/met.2018.0105.
- 4-Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE). Health at a glance, Indicators 2019. [Online]. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/4dd50c09-en/index.html?itemId=/content/publication/4dd50c09-en>.
- 5-Schilling W, Crook M. Cutaneous stigmata associated with insulin resistance and increased cardiovascular risk. International Journal of Dermatology. 2014; 53:1062-69. DOI:10.1111/ijd.12463.
- 6-Stefanadi E, Dimitrakakis G, Antoniou C, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki I, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. Diabetology & Metabolic Syndrome 2018; 10:9. DOI:10.1186/s13098-018-0311-z.
- 7-Steele C, Morrell D, Evans M. Metabolic syndrome and inflammatory skin conditions. Current Opinion in Pediatrics. 2019; 31(4):515-22. DOI:10.1097/MOP.0000000000000790.
- 8-Kraemer-Aguiar L, Laflor C, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. Metabolism. 2008; 57(12):1740-6. DOI:10.1016/j.metabol.2008.07.034.
- 9-International Diabetes Federation (IDF). Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2020. [Online]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
- 10-Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BioMed Central Medicine. 2011; 9(1):48. DOI:10.1186/1741-7015-9-48.
- 11-British Medical Journal Best Practice. Metabolic syndrome. 2020. [Online]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/212>.
- 12-Karadag A, Lavery M. Skin and the metabolic syndrome. Clinical Dermatology. 2018; 36(1):1-2. DOI:10.1016/j.clindermatol.2017.09.001.
- 13-Karadag A, Ozlu E, Lavery M. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Clinical Dermatology. 2018; 36(1):89-93. DOI:10.1016/j.clindermatol.2017.09.015.

- 14-Nieuwdorp M, Stroes E, Meijers J, H. B. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion on Pharmacology*. 2005; 5(2):155-59. DOI:10.1016/j.coph.2004.10.003.
- 15-Unlu B, Tursen U. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clinical Dermatology*. 2018; 36(1):67-71. DOI:10.1016/j.clindermatol.2017.09.012
- 16-Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018; 36(1):41-47. DOI:10.1016/j.clindermatol.2017.09.007.
- 17-Clatici V, Voicu C, Voaides C, Roseanu A, Icriverzi M, Jurcoane S. Diseases of Civilization: cancer diabetes obesity and ance - the Implication of Milk, IGF-1 and mTORC1. *Maedica (Buchar)*. 2018; 13(4):273–81. DOI:10.26574/maedica.2018.13.4.273.
- 18-Carrera-Bastos P, Fontes, O'Keefe J, Lindeberg S, Cordain L. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2011; 2011:11-35. DOI:10.2147/RRCC.S16919.
- 19-Nagata C, Konish K, Tamura T, Wada K, Hayashi M, Takeda N, et al. Skin pigmentation is inversely associated with insulin resistance in healthy Japanese women. *Diabetes & Metabolism*. 2016; 42(5):368-71. DOI:10.1016/j.diabet.2016.04.001.
- 20-Costa J, Hochgeschwender U, Brennan M. The Role of Melanocyte- Stimulating Hormone in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Treatments in Endocrinology*. 2006; 5(1):7-13. DOI:10.2165/00024677-200605010-00002.
- 21-Barbato M, Silva A, Guerine M, Criado P, Averbek E, N S. Associação de acantose nigricante e acrocórdons à resistência insulínica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012; 87(1):97-104. DOI:10.1590/S0365-05962012000100012.
- 22-Chen H, Kao T, Chiu Y, Huang J, Lai C, Tsai T, et al. Skin color is associated with insulin resistance in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2009; 29(4):458-64.
- 23-Uruska A, Gandecka A, Araszkiewicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Accumulation of advanced glycation end products in the skin is accelerated in relation to insulin resistance in people with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2019; 36(5):620-25. DOI:10.1111/dme.13921.
- 24-Francischetti E, E; T, Silva E, Rodrigues E, Celoria B, Abreu V. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome. *Microvascular Research*. 2011; 81(3):325-30. DOI:10.1016/j.mvr.2011.01.002.
- 25-Smirnova E, Shulkina S, Loran E, Podtaev S, Antonova N. Relationship between skin blood flow regulation mechanisms and vascular endothelial growth factor in patients with metabolic syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018; 70(2):129-42. DOI:10.3233/ch-170247.
- 26-Yamamoto R, Aso Y. Synergistic association of metabolic syndrome and overt nephropathy with elevated asymmetric dimethylarginine in serum and impaired cutaneous microvasodilation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(4):928-30. DOI:10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2534.
- 27-Dinicolantonio J, Bhutani J, O'Keefe J, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*. 2017; 4(2):e000656. DOI:10.1136/openhrt-2017-000656.
- 28-Seremet S, Gurel M. Miscellaneous skin disease and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018; 36(1):94-100. DOI:10.1016/j.clindermatol.2017.09.016.
- 29-Tamega A, Guiotoku M, Miot H, Aranha A, Miot L. Associação entre acrocórdons e resistência à insulina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010; 85(1):25-31. DOI:10.1590/s0365-05962010000100003.
- 30-Gilkison C, Stuart C. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. *Nurse Practice*. 1992; 17(2). DOI:10.1097/00006205-199202000-00013.
- 31-Phiske M. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatology Online Journal*. 2014; 5(3):239-49. DOI:10.4103/2229-5178.137765.
- 32-Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, et al. Acanthosis nigricans: a review. *Journal of*

Cosmetic Dermatology. 2020; 19(8):1857-1865. DOI:10.1111/jocd.13544. doi:10.1111/jocd.13544.

33-Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard G. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. American Journal of Clinical Dermatology. 2004; 5(3):199-203. DOI:10.2165/00128071-200405030-00008.

34-Popa M, Popa A, Tanase C, Gheorghisan-Galateanu A. Acanthosis nigricans: to be or not to be afraid. Oncology Letters. 2019; 18(5):4133-38. DOI:10.3892/ol.2018.9736.

35-Kahn C, Flier J, Bar R, Archer J, Gorden P, Martin M, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans, insulin receptor disorders in men. New England Journal of Medicine. 1976; 294:739-45. DOI:10.1056/nejm197604012941401.

36-Nam S, Lee E, Kim K, Cha B, Song Y, Lim S, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. 1997; 21(5):355-59. DOI:10.1038/sj.ijo.0800412.

37-Teelucksingh S, Jaimungal S, Pereira L, Seemungal T, Nayak S. Does insulin resistance co-exist with glucocorticoid resistance in the metabolic syndrome? Studies comparing skin sensitivity to glucocorticoids in individuals with and without acanthosis nigricans. Cardiovascular Diabetology. 2012; 11:31. DOI:10.1186/1475-2840-11-31.

38-Lopez-Alvarenga J, García-Hidalgo L, Landa-Anell M, Santos-Gómez R, González-Barranco J, Comuzzie A. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acanthosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. Archives of Medical Research. 2006; 37(6):744-8. DOI:10.1016/j.arcmed.2005.12.007.

39-Rodríguez R, González B, Rodríguez S, García C, Hernández-Rodríguez H, Torres-Álvarez B. Skin tags and Acanthosis nigricans association with insulin resistance and overweight in Mexican children. Gaceta medica de Mexico. 2011; 147:297-302.

40-Koh Y, Lee J, Kim E, Moon K. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. 2016; 19(4):251-58. DOI:10.5223/pghn.2016.19.4.251.

41-Nithun T, Ranugha P, Betkerur J, Shastry V. Association of acanthosis nigricans and insulin resistance in Indian children and youth - a HOMA2-IR based cross-sectional study. Indian Dermatology Online Journal. 2019; 10(3):272-78. DOI:10.4103/idoj.IDOJ_303_18.

42-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. DOI:10.7860/JCDR/2017/24902.10203.

43-Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. Journal of Paediatrics and Child Health. 2006;44(6):338-41. DOI:10.1111/j.1440-1754.2007.01272.

44-Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. Pediatrics International. 2003; 45(6):701-05. DOI:10.1111/j.1442-200X.2003.01812.x

45-Videira-Silva A, Albuquerque C, Fonseca H. Acanthosis nigricans as a clinical marker of insulin resistance among overweight adolescents. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2019; 24(2):99-103. DOI:10.6065/apem.2019.24.2.99.

46-Panda S, Das A, Lahiri K. Facial acanthosis nigricans: a morphological marker of metabolic syndrome. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2017;62(6):591-97. DOI:10.4103/ijdl.IJD_545_17.

47-Pinheiro A, Rojas P, Carrasco F, Gómez P, Mayas N, Morales I. Acanthosis nigricans as an indicator of insulin resistance in Chilean adult population. Nutrition Hospitalaria. 2011; 26(5):940-44. DOI:10.1590/S0212-16112011000500003.

48-Barth J, Ng L, Wojnarowska F, Dawber R. Acanthosis nigricans, insulin resistance and cutaneous virilism. British Journal of Dermatology. 1988; 118(5):613-19. DOI:10.1111/j.1365-2133.1988.tb02561.x.

- 49-Mendes A, Miot H, Junior V. Diabetes mellitus and the skin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017; 92(1):8-20. DOI:10.1590/abd1806-4841.20175514.
- 50-Kong A, Williams R, Smith M, Sussman A, Skipper B, Hsi A, et al. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in southwestern US primary care practices. *Annals of Family Medicine*. 2007; 5(3):202-08. DOI:10.1370/afm.678.
- 51-Yin W, Gao Y, Lu Y. Gastric cancer associated with malignant acanthosis nigricans. *American Journal of Medical Sciences*. 2017; 353(4):416. DOI:10.1016/j.amjms.2016.08.029.
- 52-Wollina U, Hansel G, Lotti T, Tchernev G, Vojvodic A, Temelkova I. Acanthosis Nigricans: a two-sided coin: consider metabolic syndrome and malignancies! *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(18):3081–84. DOI:10.3889/oamjms.2019.258.
- 53-Shaheen M, Fattah A, Sayed Y, Saad A. Assessment of serum leptin, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26(12):1552-1557. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04401.x.
- 54-Platsidaki E, Vasalau V, Gerodimou M, Markantoni V, Kouris A, Vryzaki E, et al. Association of various metabolic parameters with multiple skin tags. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2018; 11(10):40-43.
- 55-Crook M. Skin tags: a useful clinical sign for insulin resistance? *European Journal of Dermatology*. 2012; 22(1):5-6. DOI:10.1684/ejd.2011.1588.
- 56-Hui E, Yip B, Tsang K, Lai F, Kung K, Wong S. Association between multiple skin tags and metabolic syndrome: A multicentre cross-sectional study in primary care. *Diabetes & Metabolism*. 2016; 42(2):126-9. DOI:10.1016/j.diabet.2015.11.004.
- 57-Demir S, Demir Y. Acrochordon and impaired carbohydrate metabolism. *Acta Diabetologica*. 2002; 39:57-59. DOI:10.1007/s005920200014.
- 58-Erdogan B, Aktan S, Rota S, Ergin S, Evliyaoglu D. Skin Tags and Atherosclerotic Risk Factors. *Journal of Dermatology*. 2005; 32:371– 75. DOI:10.1111/j.1346-8138.2005.tb00909.x.
- 59-Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci M. The metabolic profile in patients with skin tags. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2010; 10(3):193-7. DOI:10.1007/s10238-009-0086-5.
- 60-El Safoury O, Hay R, Fawzy M, Kadry D, Amin I, Abu O, et al. Skin tags, leptin, metabolic syndrome and change of the lifestyle. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011; 77:577–81 DOI:10.4103/0378-6323.84061.
- 61-Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnyszcz H. High prevalence of thyroid nodules in patients with achrochordons (Skin tags). *Medicina (Buenos Aires)*. 2009;69:302-04.
- 62-Sudy E, Urbina F, Maliqueo M, Sir T. Screening of glucose/insulin metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008; 6:852–56. DOI:10.1111/j.1610-0387.2008.06720.x.
- 63-Shah R, Jindal A, Patel N. Acrochordons as a cutaneous sign of metabolic syndrome: a case-control study. *Annals of Medical and Health Science Research*. 2014; 4(2):202-5. DOI:10.4103/2141-9248.129040.
- 64-Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. *International Journal of Dermatology*. 2007; 46(11):1155-9. DOI:10.1111/j.1365-4632.2007.03287.x.
- 65-Norris P, McFadden J, Gale E, Griffiths W. Skin tags are more closely related to fasting insulin than fasting glucose levels. *Acta Dermato-Venereologica*. 1988; 68(4):367-368.
- 66-Mathur S, Bhargava P. Insulin resistance and skin tags. *Dermatology*. 1997; 195(2):184. DOI:10.1159/000245731.
- 67-Margolis J, Margolis L. Skin tags - a frequent sign of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1976; 294(21):1184. DOI:10.1056/NEJM197605202942121.

- 68-Bhargava P, Mathur S, Marhur D, Malpani S, Goel S, Agarwal U, et al. Acrochordon, diabetes and associations. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 1996; 62(4):226–228.
- 69-Crook M. Skin tags and the atherogenic lipid profile. *Journal of Clinical Pathology*. 2000; 53:873–874. DOI:10.1136/jcp.53.11.873.
- 70-Lie C, Liew C, Oon H. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clinical Dermatology*. 2017; 36(1): 54-61. DOI:10.1016/j.clindermatol.2017.09.009.
- 71-Fattah N, Darwish Y. Androgenetic alopecia and insulin resistance: are they truly associated? *International Journal of Dermatology*. 2011; 50(4):417–22. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04677.x.
- 72-El Sayed M, Abdallah M, Aly D, Khater N. Association of metabolic syndrome with female pattern hair loss in women: a case-control study. *International Journal of Dermatology*. 2016; 55(10):1131-37. DOI:10.1111/ijd.13303.
- 73-Gopinath H, Upadya G. Metabolic syndrome in androgenic alopecia. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2016; 82(4):404–08. DOI:10.4103/0378-6323.174421.
- 74-Banger H, Malhotra S, Singh S, Mahajan M. Is early onset androgenic alopecia a marker of metabolic syndrome and carotid artery atherosclerosis in young indian male patients? *International Journal of Trichology*. 2015; 7(4):141-47. DOI:10.4103/0974-7753.171566.
- 75-Kumar K, Kumar Y, Neladimmanahally V. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome: a case–control study on 100 patients in a tertiary care hospital in south India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018; 22(2):196–99. DOI:10.4103/ijem.IJEM_650_17.
- 76-Swaroop M, Kumar B, Sathyanarayana B, Yogesh D, Raghavendra J, Kumari P. Association of metabolic syndrome and insulin resistance in early-onset androgenetic alopecia in males: a case-control study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019; 64(1):23-27.
- 77-Trieu N, Eslick G. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176:687-95. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.07.079.
- 78-Mumcuoglu C, Ekmekci T, Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. *European Journal of Dermatology*. 2011; 21(1):79-82. DOI:10.1684/ejd.2010.1193.
- 79-Ozbas G, Akin A, Dervis E. Is there really relationship between androgenetic alopecia and metabolic syndrome? *Dermatology Research and Practice*. 2015; 2015:980310. DOI:10.1155/2015/980310.
- 80-Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*. 2000; 356(9236):1165-66. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02763-X.
- 81-González-González J, Mancillas-Adame L, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavalle-González F, Ocampo-Candiani J, et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clinical Endocrinology*. 2009; 71(4):494-99. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03508.x.
- 82-Biagi L, Sañudo A, Bagatin E. Severe acne and metabolic syndrome: a possible correlation. *Dermatology*. 2019;235:456–62. DOI:10.1159/000501986.
- 83-Gollnick H, Finlay A, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *American Journal of Clinical Dermatology*. 2008; 9(5):279-84. DOI:10.2165/00128071-200809050-00001.
- 84-Ozdemir S, Ozdemir M, Gökemli H, Kiyici A, S B. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2010; 89(2):199-204. DOI:10.3109/00016340903353284.
- 85-Baldani D, Skrgatic L, Ougouag R. Polycystic ovary syndrome: important underrecognized cardiometabolic risk factor in reproductive-age women. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2015:786362. DOI:10.1155/2015/786362.
- 86-Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: aggravated complication of pregnancy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;

14(2):1271-76. DOI:3892/etm.2017.4642.

87-Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton B, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Archives of Dermatology*. 2002; 138(12):1584–90. DOI:10.1001/archderm.138.12.1584.

88-Barbieri J. Diet and acne: challenges of translating nutritional epidemiologic research into clinical practice. *Journal of American Medical Association Dermatology*. 2020. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.1601.

89-Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, Spalding T. Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne Lipids in Health and Disease. 2012; (11):165. DOI:10.1186/1476-511X-11-165.

90-Arora M, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44(13):1035-40. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984.

91-Kumari R, Thappa D. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2013; 79(3):291–99.

92-Kwon H, Yoon J, Hong J, Jung J, Park M, Suh D. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Dermato-Venereologica*. 2012; 92(3):241-46. DOI:10.2340/00015555-1346.

93-Mohsenpour M, Sakhaei R. Low glycemic load or index diet in association with acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *Critical Comments in Biomedicine* 2020; 1(1). DOI:10.18502/ccb.v1i1.2869.

94-Smith R, Braue N, Mäkeläinen H, Varigos G. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 57(2):247–56. DOI:10.1016/j.jaad.2007.01.046.

95-Çerman A, Aktas E, Altunay I, Arici J, Tulunay A, Ozturk F. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 75(1):155-62. DOI:10.1016/j.jaad.2016.02.1220.

96-Tanghetti E. The role of inflammation in the pathology of acne. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013; 6(9):27–35.

97-Belli A, Gok S, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *European Journal of Dermatology*. 2016; 26:260-64. DOI:10.1684/ejd.2016.2748.

98-Dessinioti C, Katsambas A, C. A. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32(3):397-408. DOI:10.1016/j.clindermatol.2013.11.006.

99-Alikhan A. Hidradenitis Suppurativa. *Journal of American Medical Association Dermatology*. 2016; 152(2):736. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.0185.

100-Sarah R, Strunk A, Garg A. Comparative overall comorbidity burden among patients with hidradenitis suppurativa; *Journal of American Medical Association Dermatology*. 2019; 155(7):797-802. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0164.

101-Tzellos T, Yang H, Mu F, Calimlim B, Signorovitch J. Impact of hidradenitis suppurativa on work loss, indirect costs and income. *British Journal of Dermatology*. 2019; 181(1):147-54. DOI:10.1111/bjd.17101.

102-Harrison B, Read G, Hughes L. Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Surgery*. 1988; 75(10):972–75. DOI: 10.1002/bjs.1800751011.

103-Tzellos T, Zouboulis C, Gulliver W, Cohen A, Wolkenstein P, Jemec G. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Dermatology*. 2015; 173(5):1142-55. DOI:10.1111/bjd.14024. DOI: 10.1111/bjd.14024.

104-Phan K, Charlton O, Smith S. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: systematic review and adjusted meta-analysis. *International Journal of Dermatology*. 2019; 58(10):1112-17. DOI:10.1111/ijd.14500.

105-Rodriguez-Zuñiga M, García-Perdomo H, Ortega-Loayza A. Association between hidradenitis

- suppurativa and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019; 110(4):279-88. DOI:10.1016/j.ad.2018.10.020.
- 106-Saunte D, Jemec G. Hidradenitis suppurativa: advances in diagnosis and treatment. *Journal of American Medical Association Dermatology*. 2017; 318(20):2019-2032. DOI:10.1001/jama.2017.16691.
- 107-Boer J. Resolution of hidradenitis suppurativa after weight loss by dietary measures, especially on frictional locations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015; 30(5):895–96. DOI:10.1111/jdv.13059.
- 108-Cakir E. Is there any relationship between recurrent oral aphthous stomatitis and prediabetes? *Medical Hypotheses*. 2013; 81:512-13. DOI:10.1016/j.mehy.2013.05.035.
- 109-Takci Z, Karadag A, Ertugrul D, Bilgili S. Elevated insulin resistance in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clinical Oral Investigations*. 2015; 19:1193-97. DOI:10.1007/s00784-014-1339-6.
- 110-Baccaglini L, Shuster J, D; T, Naveed Z. Elevated serum insulin-like growth factor 1 in recurrent aphthous stomatitis. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2019; 5(3):269-75. DOI:10.1002/cre2.181.
- 111-Engin B, Ozkoca D, Serdaroglu S. Metabolic syndrome in dermatology: treatment and management for dermatologists. *Dermatologic Therapy*. 2019; 32(2):e12812. DOI:10.1111/dth.12812.
- 112-Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta analysis of observational studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 68(4):654-62. DOI:10.1016/j.jaad.2012.08.015.
- 113-Singh S, Young P, Armstrong A. An update on psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2017; 12:e0181039. DOI:10.1371/journal.pone.0181039.
- 114-Sommer D, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006; 298:321-28. DOI:10.1007/s00403-006-0703-z.
- 115-Gyldenløve M, Storgaard H, Holst J, Vilsbøll T, Knop F, Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2015; 72(4):599–60 DOI:10.1016/j.jaad.2015.01.004.
- 116-Pietrzak A, Bartosinska J, Hercogová J, Lotti T, Chodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatologic Therapy*. 2012; 25:S41–S43. DOI:10.1111/dth.12012.
- 117-Karadag A, Tatal E, Ertugrul D. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011; 91(5):541-4. DOI:10.2340/00015555-1141.
- 118-Kurtipek G, Kutlu O, Duran C, Kurku H, Ataseven A, Akyurek F. Frequency of metabolic syndrome in patients with knuckle pads. *Journal of Dermatology*. 2015; 42:1165-68. DOI:10.1111/1346-8138.13012.
- 119-Pereira J, Pereira F, Pereira V. Coxins interfalangeanos sobre paquidermodactilia. *Annais Brasileiros Dermatologia*. 2004; 79(3). DOI:10.1590/S0365-05962004000300007.
- 120-Fitzgibbons P, Weiss Arnold-Peter. Hand manifestations of diabetes mellitus. *Journal of Hand Surgery*. 2008; 33(A):771-75. DOI:10.1016/j.jhsa.2008.01.038.
- 121-Costa D. Síndrome do Túnel Cárpico: mais que movimentos repetitivos? *Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online*. 2020; 9:1-14. DOI:10.31252/RPSO.15.02.2020.
- 122-Hulman A, Simmons R, Brunner E, Witte D, Færch K, D; V, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. *Diabetologia*. 2017; 60(7):1252-60. DOI:10.1007/s00125-017-4275-6.
- 123-Sung K, Park H, Kim M, Reaven G. Metabolic markers associated with insulin resistance predict type 2 diabetes in Koreans with normal blood pressure or prehypertension. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15:47. DOI:10.1186/s12933-016-0368-7.
- 124-Frank S. Aural sign of coronary-artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1973; 289(6):327-28.

DOI:10.1056/nejm197308092890622.

125-Agouridis A, Elisaf M, Nair D, D M. Ear lobe crease: a marker of coronary artery disease? Archives of medical science. 2015; 11(6):1145-55. DOI:10.5114/aoms.2015.56340.

126-Del-Brutto O, Mera R, Zambrano M, Costa A. Association between earlobe crease (Frank's sign) and cognitive performance is related to age. Results from the Atahualpa Project. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2018; 79:104-07. DOI:10.1016/j.archger.2018.08.008.

127-Aligisakis M, Marques-Vidal P, Guessous I, Vollenweider P. Did Dumbo suffer a heart attack? independent association between earlobe crease and cardiovascular disease. Biomedical Central Cardiovascular Disorders. 2016; 16:17. DOI:10.1186/s12872-016-0193-7.

128-Nazzal S, Hijazi B, Khalila L, A B. Diagonal Earlobe Crease (Frank's Sign): A Predictor of Cerebral Vascular Events. American Journal of Medicine 2017; 130(11):1324.E1-1324.E5. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.03.059.

129-Patel V, Champ C, Andrews P, Gostelow B, Gunasekara N, Davidson A. Diagonal earlobe creases and atheromatous disease: a postmortem study. Royal College of Physicians London. 1992; 26:274–77.

130-Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G, Gensini G, Mugelli A, Vannacci A. Ear lobe crease as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2014; 175:171-75. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.04.025.

131-Rodriguez-Lopez C, Garlito-Diaz H, Madronero-Mariscal R, Sanchez-Cervilla P, Graciani A, Lopez-Sendon J, et al. Earlobe crease shapes and cardiovascular events. American Journal of Cardiology. 2015; 116(2):286-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.04.023.

132-Shmilovich H, Cheng V, Nakazato R, Smith T, Otaki Y, Nakanishi R, et al. Incremental value of diagonal earlobe crease to the diamond-forrester classification in estimating the probability of significant coronary artery disease determined by computed tomographic angiography American Journal of Cardiology. 2014; 114:1670-75. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.08.036.

133-Elliott W, Powell L. Diagonal earlobe creases and prognosis in patients with suspected coronary artery disease. American Journal of Medicine. 1996; 100: 205–11. DOI:10.1016/s0002-9343(97)89460-0.

134-Lee A, Zane L. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. American Journal of Clinical Dermatology 2007; 8(4):201-19. DOI:10.2165/00128071-200708040-00003.

135-Rerknimitr P, Pongpairaj K, Chant Kumtornrat C, Panchaprateep R, P. Hurst C, Chutinet A, et al. Anterior Tragal Crease Is Associated With Atherosclerosis: A Study Evaluating Carotid Artery Intima-Media Thickness. Angiology. 2017; 68(8):683-87. DOI:10.1177/0003319716685481.

136-Koyama T, Watanabe H, Ito H. Association of circulating inflammatory and oxidative stress biomarker levels with diagonal earlobe crease in patients with atherosclerotic diseases. Journal of Cardiology. 2016; 67(4):347-51. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.06.002.

137-Glavic J, Cerimagic D, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Frank's sign as a risk factor for cerebrovascular disease. Atherosclerosis. 2007; 196(1). DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.023.

138-Celik S, Erdoğan T, Gedikli O, Kiriş A, Erem C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2007; 192:428-31. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.042.

139-Ziyrek M, Sahin S, Ozdemir E, Acar Z, Kahraman S. Diagonal earlobe crease associated with increased epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016; 44(6):474-80. DOI:10.5543/tkda.2016.37806.

140-Oda N, Maruhashi T, Kishimoto S, Kajikawa M, Iwamoto Y, Iwamoto A, et al. Relation of the Bilateral Earlobe Crease to Endothelial Dysfunction. American Journal of Cardiology. 2017; 119(12):1983-88. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.03.029.

141-Paoloni D. Prega lobular diagonal, padrão alimentar e síndrome metabólica em adultos submetidos à cinecoronariografia. Tese de Mestrado em Patologia. Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2008.

- 142-Nagel G, Bjørge T, Stocks T, Manjer J, Hallmans G, Edlinger M, et al. Metabolic risk factors and skin cancer in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *British Journal of Dermatology*. 2012; 167(1):59-67. DOI:10.1111/j.1365-2133.2012.10974.x.
- 143-Alves R, Faria A, Esteves T, Marote J, Viana I, Vale E. Xantomas eruptivos como primeira manifestação de enfermidade sistêmica. *Piel*. 2009; 24(5):243-46. DOI:10.1016/S0213-9251(09)71458-3.
- 144-Loeckermann S, Braun-Falco M. Eruptive xanthomas in association with metabolic syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2010; 35(5):565-66. DOI:10.1111/j.1365-2230.2009.03477.x.
- 145-Menotti A, Mariotti S, Seccareccia F, Torsello S, Dima F. Determinants of all causes of death in samples of Italian middle-aged men followed up for 25 years. *Journal of Epidemiology Community and Health*. 1987; 41:243-50. DOI:10.1136/jech.41.3.243.
- 146-Bergman R, Kasif Y, Aviram M, Maor I, Ullman Y, Gdalom M, et al. Normolipidemic xanthelasma palpebrarum: lipid composition, cholesterol metabolism in monocyte-derived macrophages and plasma lipid peroxidation. *Acta Dermato-Venereologica*. 1996; 76:107-10. DOI:10.2340/0001555576107110.
- 147-Ribera M, Pinto X, Argimon J, Fiol C, Pujol R, Ferrándiz C. Lipid metabolism and apolipoprotein E phenotypes in patients with xanthelasma. *American Journal of Medicine*. 1995; 99:485-90. DOI:10.1016/S0002-9343(99)80224-1.
- 148-Faasen N, Niehaus D, Koen L, Jordaan E. Undiagnosed metabolic syndrome and other adverse effects among clozapine users of Xhosa descent. *South African Journal of Psychiatry*. 2014; 20(2):a528. DOI:10.1016/j.sajpsychiatry.v20i2.528.
- 149-Segal P, Insull W, Chambless L, Stinnett S, LaRosa J, Weissfeld L, et al. Association of dyslipoproteinemia with corneal arcus and xanthelasma: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1986; 73:108-18.
- 150-Bergman R. Xanthelasma palpebrarum and risk of atherosclerosis. *International Journal of Dermatology*. 1998; 37:343-49. DOI:10.1046/j.1365-4362.1998.00362.x.
- 151-Tursen U, Eskandari G, Kaya T. Apolipoprotein E polymorphism and lipoprotein compositions in normolipidemic xanthelasma patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20:260-63. DOI:10.1111/j.1468-3083.2006.01418.x.
- 152-Douste-Blazy P, Marcel Y, Cohen L, Giroux J, Davignon J. Increased frequency of apoE-phenotype and hyperapobetalipoproteinemia in normolipidemic subjects with xanthelasmas of the eyelids. *Annals of Internal Medicine*. 1982; 96:164-69. DOI:10.7326/0003-4819-96-2-164.
- 153-Verma S, Wollina U. Acne Keloidalis Nuchae: another cutaneous signal of metabolic syndrome, truncal obesity, and impending/overt diabetes mellitus? *American Journal of Clinical Dermatology*. 2010; 11(6):433-36. DOI:10.2165/11537000-000000000-00000.
- 154-Crofts C, Schofield G, Zinn C, Wheldon M, Kraft J. Identifying hyperinsulinemia in the absence of impaired glucose tolerance: an examination of the Kraft database. *Diabetes research and clinical practice*. 2016; 118:50-57. DOI:10.1016/j.diabres.2016.06.007.
- 155-Viner R, White B, Barret T, Candy D, Gibson P, Gregory J, et al. Assessment of childhood obesity in secondary care: OSCA consensus statement. *British Medical Journal*. 2011; 97(3):98-105. DOI:10.1136/edpract-2011-301426.
- 156-Anderson B. Netter Collection of Medical Illustrations - Integumentary System. Vol.4. 2 Ed.; 2012. ISBN:9781437756548.
- 157-Armstrong A. Psoriasis. *Journal of American Medical Association Dermatology*. 2017; 153(9):956. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.2103.
- 158-Suen L, Lau Y, Ma H, Lai K, Holroyd E. Predictive value of auricular diagnosis on coronary heart disease. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 6:706249. DOI:10.1155/2012/706249.
- 159-Torpy J, Schwartz L, Golub R. Rosacea. *Journal of American Medical Association Dermatology*. 2012;

307(21):2333. DOI:10.1001/jama.2012.3942.

160-Ringold S, Glass T. Vitiligo. Journal of American Academy of Dermatology. 2005; 293(6):762. DOI:10.1001/jama.293.6.762.

161-Academic Dermatology of Nevada. Knuckle pads. 2020. [Online]. Disponível em: <https://acadderma.com/knuckle-pads-heloderma/>

162-Sociedade Brasileira de Dermatologia Online. Xantelasmas. 2020. [Online]. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/xantelasma/63/>.

Data de receção: 2020/07/05

Data de aceitação: 2020/09/01

Data de publicação: 2020/09/12