

***Acanthosis Nigricans* Terkait dengan Resistensi Insulin pada Anak Obesitas**

Zsa Zsa Febryana

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Resistensi insulin merupakan tanda awal penyakit diabetes mellitus tipe 2. Pada anak obesitas terdapat tanda khas pada kulit yang mengidentifikasi terjadinya resistensi insulin yaitu *Acanthosis nigricans* (AN). *Acanthosis nigricans* merupakan kelainan kulit berupa penebalan dan kehitaman pada kulit. Pada sindrom resistensi insulin, AN terjadi karena kadar insulin yang tinggi mengaktifkan fibroblas dermal dan keratinosit melalui *receptor insulin-like growth factor* yang ada pada sel-sel tersebut sehingga menyebabkan papilomatosis dan hiperkeratosis. *Acanthosis nigricans* dilaporkan sebagai salah satu faktor prediktor resistensi insulin yang cukup baik sehingga skrining *Acanthosis nigricans* menjadi indikator resistensi insulin yang efektif dan efisien. Tujuan terapi pada *Acanthosis nigricans* adalah untuk mengoreksi penyakit yang mendasarinya. [J Agromed Unila 2015; 2(2):118-122]

Kata kunci: acanthosis nigricans, anak obesitas, resistensi insulin

Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance on Obese Children

Abstract

Insulin resistance is an early sign of diabetes mellitus type 2. In obese children, there is a hallmark on the skin which identify the occurrence of insulin resistance, acanthosis nigricans (AN). AN prevalence are varies from 7% in the general population to 74% in children with obesity. Acanthosis nigricans in the insulin resistance syndrome caused by high insulin levels that activated dermal fibroblasts and keratinocytes through insulin receptor-like growth factor existing in the cells and causes papillomatosis and hyperkeratosis. Acanthosis nigricans is reported as one of the factors that reasonably good predictors of insulin resistance so screening for AN become an effective and efficient insulin resistance's indicator. The goal of AN therapy is to correct the underlying disease. [J Agromed Unila 2015; 2(2):118-122]

Keywords: acanthosis nigricans, insulin resistance, child obesity

Korespondensi: Zsa Zsa Febryana | Jalan Bumi Manti Gang M. Said No. 22, Bandar Lampung | HP 081911079452
e-mail: zsazsa.febryana@yahoo.com

Pendahuluan

Prevalensi dan insidensi diabetes mellitus tipe 2 pada anak terus mengalami peningkatan di seluruh dunia. Data di Indonesia menunjukkan prevalensi diabetes pada anak di daerah perkotaan Jakarta meningkat dari 1,7% pada tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1995, tetapi sayangnya tidak ada data lebih lanjut mengenai prevalensi diabetes mellitus tipe 2.^{1,2}

Resistensi insulin merupakan tanda awal dari penyakit diabetes mellitus tipe 2. Identifikasi risiko penyakit diabetes mellitus tipe 2 pada anak sangat penting untuk merancang dan mengimplementasikan intervensi yang tepat. Adapun identifikasi risiko ini terkait dengan faktor risiko diabetes mellitus yaitu gaya hidup, riwayat keluarga diabetes mellitus tipe 2, ras, diet tinggi glukosa, obesitas atau *overweight*, dan lain-lain. Semakin banyak faktor risiko yang dimiliki

seorang anak semakin tinggi risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2.^{3,4}

Tidak semua anak dengan risiko tinggi dapat langsung diidentifikasi mengalami resistensi insulin ataupun diabetes mellitus tipe 2. Perlu pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahuinya. Namun, pada anak-anak dengan obesitas, resistensi insulin dapat teridentifikasi dengan suatu tanda khas pada kulit yaitu *Acanthosis nigricans* (AN). Beberapa penelitian menyebutkan AN menjadi suatu tanda yang berdiri sendiri dan dapat dipercaya untuk mengidentifikasi terjadinya resistensi insulin.^{4,5}

Isi

Acanthosis nigricans telah dianggap sebagai salah satu petanda resistensi insulin dan faktor risiko timbulnya diabetes mellitus tipe 2, terutama pada anak obesitas. Oleh karena itu, pada anak obesitas dengan AN

terdapat kemungkinan 1,6 sampai 4,2 kali lebih besar daripada anak yang tidak menderita kelainan yang sama untuk mengalami resistensi insulin yang dapat berkembang menjadi diabetes mellitus tipe 2.⁶

Acanthosis nigricans adalah suatu kelainan kulit berupa penebalan dan kehitaman pada kulit yang ditandai dengan papilomatosis dan plak hiperkeratosis, terutama pada daerah lipatan kulit seperti lipatan lateral leher, ketiak, inguinal, umbilikus, dan daerah lain.^{7,8,9}

Etiologi AN sangat beragam seperti idiopati, genetik, penyakit autoimun, sindroma metabolik, pemakaian obat-obatan tertentu, dan lain-lain. Namun, pada anak dengan obesitas penyebab utamanya adalah hiperinsulinemia terkait dengan resistensi insulin.

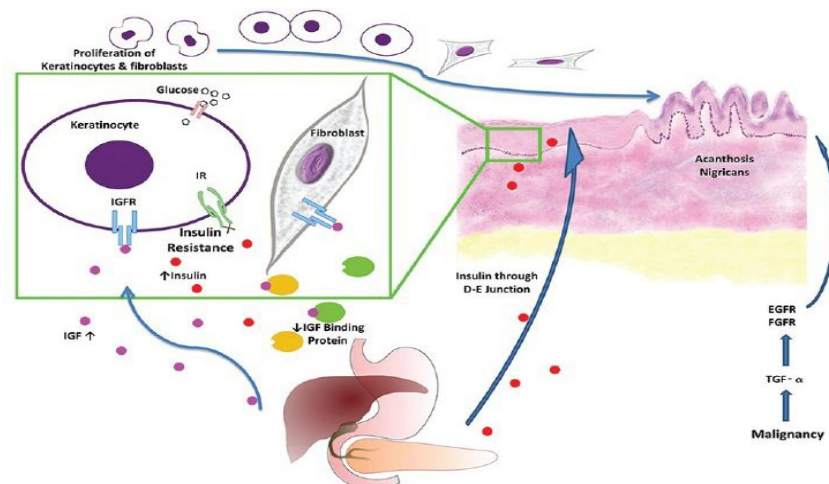
Resistensi insulin didefinisikan sebagai ketidakmampuan tubuh untuk beradaptasi dengan asupan normal glukosa atau ketidakmampuan insulin menghasilkan efek fisiologis metabolik yang memadai bagi tubuh.^{6,10} Pada obesitas, keadaan glikemia menstimulasi tubuh untuk mengsekresi insulin tetapi aktivitas reseptor insulin pada obesitas menurun, hal inilah yang menginduksi terjadinya resistensi insulin. Oleh karena itu, resistensi insulin yang terjadi adalah reseptor insulin disfungsional, yang jumlahnya semakin meningkat karena berbagai faktor seiring dengan tidak adanya perbaikan terhadap obesitas, sehingga reseptor tidak peka ataupun mampu untuk berikatan dengan insulin.^{9,11}

Mekanisme terbentuknya AN karena resistensi insulin sangat kompleks. Resistensi

insulin yang parah akan meningkatkan kadar insulin dalam darah sehingga terjadi hiperinsulinemia. Insulin tersebut akan berinteraksi dan berikatan dengan *insulin-like growth factor receptors* (IGFR) pada jaringan perifer. *Insulin-like growth factor receptors* yaitu reseptor dengan ukuran dan struktur menyerupai reseptor insulin, tetapi memiliki afinitas 100 sampai 1000 kali lebih besar. Interaksi insulin dengan IGFR mengaktifkan proliferasi keratinosit dan fibroblas di dermal. Hasil dari proliferasi tersebut adalah deposisi glikosaminoglikans. Semakin banyak insulin yang berikatan dengan IGFR semakin banyak pula deposisi yang dihasilkan. Deposisi tersebut akan menumpuk di jaringan perifer sehingga terjadi papilomatosis dan hiperkeratosis.^{9,11}

Secara tidak langsung, kadar insulin yang tinggi dalam darah dapat meningkatkan kadar IGF-1 bebas. Kadar dan aktivitas IGF-1 diatur oleh *IGF binding protein* (IGFBPs). Protein tersebut dapat meningkatkan waktu paruh IGF-1, menghantarkan IGF-1 bebas ke jaringan, dan mengatur kadar IGF-1. Namun, pada anak obesitas yang mulai mengalami resistensi insulin, kadar IGFBPs menurun sehingga terjadi peningkatan kadar IGF-1 bebas (Gambar 1). Peningkatan tersebut menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel, terutama pada jaringan perifer.^{9,11}

Manifestasi klinis AN secara histopatologi terklasifikasi menjadi dua bentuk, yaitu *benign* (jinak) atau *malignant* (ganas). Pada anak obesitas gambaran histopatologinya adalah *benign* (jinak). Secara makroskopis terlihat lesi kulit hiperpigmentasi, tebal, dan berlapis-lapis. Lesi dapat timbul pada berbagai tempat di tubuh, terutama daerah lipatan



Gambar 1. Patogenesis *Acanthosis Nigrans* (AN)¹⁰

seperti bagian belakang leher, ketiak, inguinal, siku, dan di bawah payudara. Papilomatosis sering ditemukan pada permukaan kulit dan mukosa. Terkadang ditemukan *skin tag* pada lesi AN atau kulit di sekitarnya dan dapat disertai gatal.¹²

Acanthosis nigricans terkadang dapat timbul pada membran mukosa mulut, nasal, dan esofagus serta dapat mengenai konjungtiva dan kelopak mata. Perubahan kuku seperti hiperkeratosis dan leukokonikia juga pernah dilaporkan.^{12,13}

Tingkat atau derajat AN dapat mengindikasikan keparahan ataupun progresivitas resistensi insulin yang terjadi. Penilaian derajat AN dapat dilakukan dengan skala yang dibuat oleh Burke dkk. Skala ini merupakan skala kuantitatif dan dibuat berdasarkan lokasi AN yaitu pada daerah aksila, leher, siku, lutut, dan ruas sendi-sendi jari (Tabel 1).¹³

Seperti yang telah dijelaskan bahwa AN merupakan tanda adanya penyakit yang dasar pada anak obesitas. Oleh karena itu, sangatlah penting untuk mengidentifikasi anak yang memiliki risiko tinggi diabetes mellitus sebelum penyakit ini tampak secara klinis.^{7,13}

Selama ini identifikasi anak dengan risiko tinggi dilakukan dengan mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang telah diketahui seperti riwayat keluarga diabetes, *overweight* atau obesitas, dan etnis tertentu. Namun, cara ini sering tidak efektif pada populasi yang

memiliki prevalensi yang tinggi faktor-faktor tersebut.^{7,13} Salah satu cara yang efektif dan efisien untuk mengidentifikasi terjadinya resistensi insulin terutama pada anak obesitas adalah dengan melakukan skrining AN.



Gambar 2. *Acanthosis Nigricans* pada Leher dan Ketiak¹⁰

Skrining AN sangat sederhana sehingga dapat dilakukan di klinik dan unit kesehatan sekolah untuk mengidentifikasi anak yang berisiko tinggi menderita diabetes mellitus tipe 2. Skrining dilakukan dengan memeriksa ada tidaknya AN pada tengkuk, bila ada, maka

Tabel 1. Skala kuantitatif derajat *Acanthosis Nigricans* (AN)¹³

Lokasi	Nilai	Deskripsi
Leher	0	Tak terlihat dengan inspeksi jarak dekat
	1	Jelas tampak dengan inspeksi jarak dekat, tidak tampak oleh pengamat awam, batas tidak dapat diukur
	2	Ringan: terbatas pada leher dan tidak melebar ke batas tepi leher, biasanya diameternya < 3 inci
	3	Sedang: melebar ke tepi leher (batas posterior <i>m. sternocleidomastoideus</i>), 3–6 inci. Tidak terlihat dari depan
	4	Berat: melebar ke anterior dan terlihat dari depan, diameter >6 inci
Aksila	0	Tak terlihat dengan inspeksi jarak dekat
	1	Jelas tampak dengan inspeksi jarak dekat, tidak tampak oleh pengamat awam, batas tidak dapat diukur
	2	Ringan: terlokalisir di sentral aksila, bisa kadang-kadang tidak terlihat
	3	Sedang: mengenai seluruh aksila, tapi tak tampak saat lengan penderita menempel pada sisi badan
	4	Berat: tampak jelas dari depan atau belakang bila penderita tidak berpakaian dan lengan penderita menempel pada sisi badan.
Lutut siku sendi jari	Tidak ada	
Tekstur leher	0	Halus saat disentuh: tidak ada perbedaan dengan kulit normal disekitarnya
	1	Kasar saat disentuh: jelas perbedaannya dengan kulit normal disekitarnya
	2	Kekasaran kulit jelas terlihat
	3	Permukaan kulit terlihat lebih tinggi dari sekitarnya

IMT anak diukur. Bila IMT kurang dari 27 lakukan pemantauan selama 6 bulan lalu periksa kembali, tetapi bila IMT lebih dari 27, segera lakukan pemeriksaan gula darah sewaktu. Hasil pemeriksaan gula darah sewaktu inilah yang dijadikan pedoman manajemen penyakit dasar yang menyebabkan AN. Bila kadar gula darah sewaktu 65-99 mg/dL lakukan terapi diet dan perbaikan pola hidup, tetapi bila kadar gula darah sewaktu lebih dari 100 mg/dL segera lakukan pemeriksaan diagnostik diabetes mellitus dan rujuk ke spesialis endokrinologi. Sering kali pada awal skrining, AN belum atau tidak ditemukan, hal ini tidak boleh diabaikan tetapi anak tersebut harus dipantau dan diperiksa ulang pada waktu yang berbeda.^{6,14}

Terapi AN bukanlah hal yang paling utama dilakukan, karena AN hanyalah suatu gejala atau tanda yang timbul karena penyakit lain. Oleh karena itu, perlu untuk mengoreksi penyakit yang mendasarinya. Pada anak obesitas, AN disebabkan oleh resistensi insulin maka tatalaksana kelainan metabolik akan menyebabkan perbaikan lesi kulit. Perubahan diet dan penurunan berat badan dapat menyebabkan regresi lesi kulit secara sempurna.¹⁵

Terapi lesi secara khusus hanya untuk tujuan simptomatik dan kosmetik saja.⁶ Tidak ada terapi pilihan untuk AN. Adapun pengobatan topikal yang telah diketahui efektif adalah keratolitik (misalnya tretinoin topikal 0.05% dan *ammonium lactate* 12% cream) dan pengobatan oral yang cukup efektif adalah isotretinin, metformin, dan minyak ikan.^{6,10}

Ringkasan

Resistensi insulin merupakan tanda awal penyakit diabetes mellitus tipe 2. Pada anak obesitas terdapat tanda khas pada kulit yang mengidentifikasi terjadinya resistensi insulin yaitu *Acanthosis nigricans* (AN). *Acanthosis nigricans* merupakan kelainan kulit berupa penebalan dan kehitaman pada kulit. Pada sindrom resistensi insulin, AN terjadi karena kadar insulin yang tinggi mengaktifkan fibroblas dermal dan keratinosit melalui *reseptor insulin-like growth factor* yang ada pada sel-sel tersebut sehingga menyebabkan papilomatosis dan hiperkeratosis. *Acanthosis nigricans* dilaporkan sebagai salah satu faktor prediktor resistensi insulin yang cukup baik

sehingga skrining *Acanthosis nigricans* menjadi indikator resistensi insulin yang efektif dan efisien

Simpulan

Acanthosis nigricans merupakan kelainan kulit berupa penebalan dan kehitaman pada kulit. Namun, *acanthosis nigricans* bukan hanya sekedar kelainan kulit saja, tetapi dipandang sebagai petanda adanya penyakit lain yang mendasari pada anak obesitas, yaitu resistensi insulin. Skrining AN merupakan salah satu cara yang efektif dan efisien untuk mengidentifikasi terjadinya resistensi insulin terutama pada anak obesitas.

Daftar Pustaka

1. Kementriann Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta: Depkes RI; 2007.
2. Aryana Diani, Aman B, Pulungan. Tata laksana metformin diabetes mellitus tipe 2 pada anak dibandingkan dengan obat anti diabetes oral yang lain. *Saripediatri*. 2010; 11(6):395-400.
3. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44(6):338-41.
4. Alberta SK, Robert LW, Melissa S, Andrew LS, Betty S, Andrew CH, Robert LR, 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):202-8.
5. Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int*. 2003; 45(6):201-8.
6. Kong AS, Williams RL, Robert R, Sandoval VU, Cardinali G, Weller NF, et al., Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium – a primary care multi-ethnic network (prime net) study. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2010; 23: 476-85.
7. Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball gDC, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran ML, et al., Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight hispanic

- children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:1412-6.
8. Schwartz , Robert A. *Acanthosis Nigricans*. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. 1994; 31(1):1-19.
9. Jose RL Batubara. *Acanthosis nigricans dan hubungannya dengan resistensi insulin pada anak dan remaja*. *Saripediatri*. 2010; 12(2):67-73.
10. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. *Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management*. *Dermatol Online J*. 2008; 14(9):2.
11. Miller JH. *Acanthosis nigricans* [internet]. New York: WebMD LLC.; 2014 [diakses tanggal 27 Mei 2015]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1102488-overview>
12. Ersoy-Evans S, Sahin S, Mancini AJ, Paller AS, Guitart J. The acanthosis nigricans form of epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:696-8.
13. Araujo LMB, Porto MV, Netto EM, Ursich MJ. Association of acanthosis nigricans with race and metabolic disturbances in obese woman. *Braz J Med Biol Research*. 2002; 35:59-64.
14. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quanti-tative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999; 22:1655–9.
15. Kong AS, Williams RL, Smith M, Sussman AL, Skipper B, Hsi AC, et al., *Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in Southwestern US primary care practices*. *Ann Fam Med*. 2007; 5:202-8.