

دیابت و پوست

دکتر محبوه سادات حسینی^۱، دکتر امیر هوشنگ احسانی^۲، دکتر سیاوش طوسی^۳، دکتر رضا محمود رباطی^۴

۱- دستیار فوق تخصصی غدد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲- استادیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران،

۳- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دیابت شایع ترین بیماری اندوکرین است که با هیرگلیسمی در اثر نقص ترشح انسولین (IDDM)، اختلال عملکرد انسولین یا هر دو (NIDDM) مشخص می‌شود. در این مقاله بر ظاهرهای جلدی دیابت مروری شده است. ظاهرهای پوستی دیابت در قالب چهار گروه اصلی شامل عوارض مرتبط با دیابت (مانند نکروبیوزیس لیپونیدیکا و درموپاتی دیابتی)، عفونتهای پوستی در دیابت، علایم پوستی ناشی از عوارض دیابت (مانند زخم‌های دیابتی) و واکنش‌های پوستی به درمان‌های دیابت عرضه می‌شود.

ظاهرهای جلدی در حدود دو سوم بیماران مبتلا به دیابت روی می‌دهد که می‌تواند از عوارض میکروواسکولار، اختلال بهبود زخم یا سایر موارد ناشناخته ایجاد شود. ظاهرهای جلدی در دیابت اغلب پس از شروع بیماری زمینه‌ای به وجود می‌آیند ولی گاهی ممکن است سال‌ها قبل از تشخیص دیابت ظاهر می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: دیابت، ظاهرات پوستی، عوارض پوستی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۶ دوره ۸ (۵)

دریافت مقاله ۸۴/۴/۲۰ اعلام قبولی: ۸۴/۵/۶

پوستی شایع تر و ضایعه‌ها خود اینستی در نوع I رایج تر است^(۱). ایکتیوز اکتسابی شایع ترین ظاهر پوستی در بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع I است. در مجموع بروز ظاهرهای جلدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I به مدت زمان بیماری و همچنین به بروز عوارض میکروواسکولار بستگی دارد^(۲). معمولاً علایم پوستی بعد از بروز دیابت ظاهر می‌شوند ولی ممکن است در برخی موارد حتی از سال‌ها قبل از تشخیص دیابت به وجود آمده باشند^(۲).

ظاهرات پوستی دیابت را می‌توان به ۴ گروه عمده طبقه‌بندی کرد:

۱- بیماری‌های پوستی در رابطه با دیابت

دیابت شرین (DM)، شایع ترین بیماری اندوکرین و در ۹۰ درصد موارد از نوع غیروابسته به انسولین (نوع II) می‌باشد^(۱). این بیماری شامل گروهی از بیماری‌های متابولیک است که با هیرگلیسمی در اثر نقص ترشح انسولین (نوع I دیابت)، اختلال عملکرد انسولین یا هر دو (نوع II دیابت) مشخص می‌شود. علایم کلاسیک بیماری شامل پر ادراری، پر نوشی و کاهش غیرقابل توضیح وزن است^(۲). بروز ظاهرات پوستی تقریباً در حدود دو سوم بیماران مبتلا به دیابت نوع I و II بروز می‌کند. ظاهرهای پوستی در اثر عوارض میکروواسکولار دیابت، اختلال بهبود زخم و سایر مکانیسم‌های ناشناخته روی می‌دهد^(۳). هر چند در مجموع بروز ظاهرهای پوستی در نوع I و II دیابت تفاوتی نمی‌کند ولی در نوع II بروز عفونتهای

مؤلف مسؤول: دکتر امیر هوشنگ احسانی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: ehsanikh@sina.tums.ac.ir

تدریج بزرگ‌تر شده و رنگی زرد-قهوه‌ای که سطحی تلائذکاتاییک و فرورفته پیدا می‌کند. به طور کلاسیک NL به صورت دو طرفه در ناحیه قدم ساق یا قوزک داخلی ایجاد می‌شود. موارد NL در دست، شکم، صورت و پوست سر همراهی کم‌تری با دیابت دارند(۸).

هر چند NL اغلب دردناک نیست و به حس pinprick و لمس سطحی، غیرحساس است، اما امکان دارد با تروما یا خود به خود، زخمی و دردناک شود. در ۱۳ تا ۱۹ درصد موارد، بعد از ۶ تا ۱۲ سال، پس رفت خود به خودی دیده می‌شود، ولی اسکار آتروفیک بر جای می‌ماند(۹). ایجاد زخم، جدی‌ترین عارضه NL است که در حدود ۱۳ تا ۳۵ درصد موارد در اندام‌ها روی می‌دهد(۱۰). موارد اندکی از کارسینوم سلول سنگفرشی، روی NL زخمی مزمن طول کشیده گزارش شده است(۱۱). گزارش‌های متعددی در مورد همراهی NL با سارکوییدوز و گرانولوم آنولار وجود دارد(۱۲).

از نظر اتیولوژیک، ممکن است NL به خاطر تغییرهای میکروآنزیوپاتیک شامل افزایش ضخامت لایه بازال و دیوار مویرگ‌ها مخصوصاً در نواحی قدم ساق ایجاد شود. این یافته‌ها در NL مناطق دیگر بدن کم‌تر دیده می‌شوند و این به این معنا است که برای بروز NL وجود میکروآنزیوپاتی ضروری نیست(۸). علل احتمالی دیگر که پیشنهاد شده‌اند عبارتند از: اندارتیت ابلیتران، واسکولیت به واسطه ایمنی و فاکتورهای ایمنی دیگر، افزایش حساسیت تأخیری، گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی، نقايسچ کلائز و تجمع پلاکتی، اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها و نارسایی عروقی.

در بافت‌شناسی در درم کلائز دُزره که با هیستوسیت‌هایی باتمای نربانی احاطه شده همراه با ارت翔 لغوسیتی، پلاسماسل و سلول ژانت ناشی از جسم خارجی دیده می‌شود، درمان شامل استروئید موضعی قوی

۲- عفونت‌های پوستی

۳- علایم پوستی ناشی از عوارض دیابت
۴- واکنش پوستی به درمان‌های دیابت(۱).

در این مقاله با استفاده از OVID platform بر تامی مقاصله‌های مرتبط با تظاهرها و عوارض پوستی دیابت در EMBASE و Medline و تا تاریخ اول فوریه ۲۰۰۵ مروری جامع صورت گرفت.

۱- وضعیت‌های پوستی مرتبط به دیابت

این گروه از بیماری‌های پوستی شامل وضعیت‌هایی هستند که ارتباط آن‌ها با دیابت بر اساس شواهد و مطالعه‌های مختلف، مطرح شده است. در برخی موارد که ارتباط قطعی بین بیماری پوستی و ابتلاء به دیابت اثبات نشده است، شواهد متناقض موجود مورد بحث قرار گرفته‌اند. علایم بالینی، یافته‌های پاتولوژیک و میزان شیوع برخی از مهم‌ترین این بیماری‌ها در جدول شماره ۱ آمده است.

نکروبیوزیس لیپوئیدیکا (NL)

Necrobiosis lipoidica

در ۰/۳ تا ۱/۶ درصد دیابتی‌ها دیده می‌شود(۴). بازده تا ۶۵ درصد بیماران مبتلا به NL در زمان بیماری پوستی دچار دیابت هستند(۶). نود درصد از بیماران مبتلا به NL که دیابت ندارند در نهایت دچار دیابت می‌شوند و تحمل ناپذیری گلوکز پیدا می‌کنند. احتمالاً یکی از دو والدین آن‌ها دچار دیابت هستند(۲) و بنابراین بیماران مبتلا به NL باید از نظر ابتلاء DM بررسی و بی‌گیری شوند. به طور کلی عقیده عمومی بر این است که کنترل دیابت روی سیر NL تأثیری ندارد. در زنان، ابتلاء NL سه برابر مردان شیوع دارد. مبتلایان به IDDM زودتر (به طور متوسط در ۲۲ سالگی) و مبتلایان به NIDDM و غیردیابتی‌ها، دیرتر (متوسط سن ۴۹ سال) دچار NL می‌شوند(۷). از نظر بالینی NL با یک پلاک اریتماتو، با حدودی نامنظم و حاشیه‌ای برآمده مشخص می‌شود که به

کلائز در درم فوچانی و میانی، هیستوسیت‌های با نمای نردبانی دورباندهای کلائز و موسین فراوان در درم است^(۱). هر چند نوع لوکالیزه GA اغلب بدون اسکار بهبود می‌یابد اما نوع ژنرالیزه سیر طولانی تری دارد و به ندرت بهبود خود به خودی دارد. موقیت درمانی با استرونید موضعی، سیستمیک و داخل ضایعه، ایزوترینوئین، کلرامبوسیل، فریزکردن، کلرپرپامید، داپسون، داروهای ضد مالاریا و PUVA گزارش شده است^(۱۹).

درموپاتی دیابتی (DD)

شایع‌ترین تظاهر پوستی DM است که هفت تا ۷۰ درصد دیابتی‌ها را در گیر می‌کند. در مردان و در افراد بالای ۵۰ سال بیشتر دیده می‌شود. نام‌های دیگر آن shin spots و pigmented pretibial papules است. این ضایعه پوستی پاتوگنومونیک دیابت نیست زیرا در ۲۰٪ افراد غیردیابتی هم دیده می‌شود. هر چند در یک مطالعه ارتباط آن با HbA1C دیده شده است، ولی اغلب بر این باورند که DD ارتباطی به کنترل گلوکز خون ندارد^(۴). ممکن است DD همانند NL قبل از متابولیسم غیرطبیعی گلوکز تظاهر یابد^(۱۷).

تظاهر بالینی به صورت پاپول یا پلاک‌های متعدد، دو طرفه، غیرقرینه، آنولار یا نامنظم قرمز در سطح اکستنسور زانو به پایین است که کم کم به سمت ماکول‌های آتروفیه هیپریگماتنه با پوسته اندک می‌رود. ممکن است ضایعه‌ها در ساعد، ران و قوزک خارجی هم دیده شوند و این امکان وجود دارد که با پدیدارشدن ضایعه‌های جدید، ضایعه‌های قدیمی تراز بین بروند^(۱).

در بافت‌شناسی، اپiderم نازک با عروق درم پاپی ضخیم، مواد دارای خاصیت افزایش رنگ پذیری با PAS و مقاومت به دیاستاز همراه ارتتاح لنفوهیستوسیتی خفیف دور عروق دیده می‌شود. عمولاً در بافت، رسوب هموسیدرین نیز مشاهده می‌شود^(۱).

با یا بدون پاسمنان بسته، استرونید داخل ضایعه در حاشیه فعال ضایعه و به ندرت استرونید سیستمیک است. PUVA موضعی، سیکلوسپورین، نیکوتین امید با دوز بالا، کلوفازیمین، پنتوکسی فلین، آسپرین و دی‌پیرید اموول و رتینوئید موضعی، هم آزمایش شده‌اند و نتایج مختلفی از آن‌ها به دست آمده است^(۱۳-۱۵). تلاش برای اکسیزیون موضعی و گرافت اغلب با عود همراه است. درمان بالیزر برای کاهش تلانتکتازی، بهبود ظاهر و کاهش احتمال خونریزی با ترومما مؤثر بوده است^(۱۶). بنزویل پراکسید در موارد اولسره مفید واقع می‌شود^(۸).

گرانوم آنولار (GA)

هنوزارت باط GA لوکالیزه با DM به طور واضح مشخص نشده است^(۱). از نظر بالینی گرانولوم آنولار به صورت پاپول‌های قرمز تا ارغوانی گنبدی شکل با آرایش حلقوی تظاهر می‌کند که ممکن است پلاک‌های اندوره دایره‌ای یا نیم دایره‌ای را به همراه پاک شدن ضایعه‌ها از مرکز نشان دهند. نوع لوکالیزه شایع‌ترین شکل GA است که اغلب در کودکان و افراد بالغ جوان بروز می‌کند^(۱۰). تحقیقاتی مختلفی نشان داده‌اند که GA ژنرالیزه، مخصوصاً در سالمندان با DM همراهی دارد^(۱۷)، ولی هیچ مطالعه‌ای به طور قطع تایید کننده این مسئله نبوده است. به رغم این تناقض‌ها منطقی است که همه بیماران مبتلا به GA ژنرالیزه از نظر بی‌تحملی به گلوکز آزمایش شوند. با وجود تناقض‌های موجود، اغلب محققان بر این عقیده هستند که DM در بیماران مبتلا به GA با شروع در بزرگسالی و انواع ژنرالیزه و پرفوران آن به طور شایع تری مشاهده می‌شود و این بیماران سیری مزمن و عود کننده از GA را تجربه می‌کنند^(۱۸). هیچ تصوری که مورد توافق عمومی باشد در مورد علت زمینه‌ای GA وجود ندارد^(۱۹).

نمای بافت‌شناسی GA به صورت دژنراسیون فوکال

ضایعات باشد، بروز ضایعات متعدد در نواحی مختلف بدن است. عوامل پاتولوژیک دیگر که مطرح شده‌اند شامل عوامل اینمنی، اختلال متابولیسم کلسیم، منیزیم یا کربوهیدرات‌ها، میکروآنژیوپاتی، نارسایی عروقی، اشعه فرابنفش همراه با نوروپاتی هستند. با توجه به تشخیص افرادی‌های متعددی که برای تاول دیابتی‌ها مطرح است می‌توان گفت این تشخیص بارد تشخیص‌های دیگری چون بیماری‌های خود اینمنی تاولی، پورفیری، اریتم مولتی فرم و تهیه کشت از ضایعه‌ها برای رد عوامل عفنونی مطرح می‌شود. تاول‌های طی ۲ تا ۵ هفته بهبود می‌یابند ولی ممکن است در همان مکان یا محل دیگری عود کنند(۱).

آکانتوز نیگریکانس (AN)

Acanthosis Nigricans

از نظر بالینی به صورت پلاک‌های هیپرپیگماته محملی در چین‌ها مخصوصاً گردن و آگزیلا ظاهر می‌یابد. در وضعیت‌های مقاومت به انسولین شامل دیابت تیپ ۲، چاقی و لیپویدستروفی کامل دیده می‌شود(۱). پاتولوژی در این موارد ممکن است اتصال انسولین با راسپتور فاکتور رشد شبه انسولینی روی کراتینوستی‌ها و فیبروبلاست‌های درمال باشد(۲۶).

در مطالعه‌ای روی ۲۲۳ بیمار مبتلا به AN، حدود ۷۵٪ بیماران در دهه پنجم عمرشان NIDDM داشتند(۶). از آن جایی که AN می‌تواند به وضعیت‌هایی دیگر مثلاً به عنوان یکی از عوارض کارسینوم‌ها مخصوصاً (کانسر معده)، عوارض داروهایی مثل اسیدنیکوتینیک و کورتیکواسترونیدها و استروئن‌ها مثل دی‌اچ‌ال استیل بسترهای اهمراه با اندوکرینوپاتی‌های دیگر وجود داشته باشد، لذا در بیماران دیابتی مبتلا به AN از لحاظ رد علل زمینه‌ای مزبور بررسی لازم است(۲۷،۲۸).

از نظر پاتولوژیک، در ضایعه‌های پاپیلوماتوز، هیپرکراتیزو-آنکانتوز وجود دارد. به علت ضخامت اپیتلیوم حاوی کراتین رنگ تیره است(۶). هر چند

افزایش ضایعه‌ها روی زواید استخوانی می‌تواند بیان گر ارتباط ضایعات با ترومما مخصوصاً در افراد دیابتی دچار نوروپاتی باشد(۲۰).

در مورد ارتباط تغییرات میکروآنژیوپاتیک DD با رتینوپاتی و نوروپاتی نظرهای متناقضی وجود دارد. در بک جمع بنده می‌توان گفت به نفع و ضرر نقش میکروآنژیوپاتی در ایجاد DD شواهد متعددی وجود دارد(۲۰، ۲۱). در بیماران مبتلا به دیابت، درموپاتی دیابتی با چاقی و هیپرتانسیون همراهی ندارد(۲۲). برای ضایعه‌های درموپاتی دیابتی هیچ درمانی مؤثر نیست(۱).

تاول دیابتی

Bullous diabetorum, Diabetic bulla نیم درصد دیابتی‌ها دچار تاول‌های دیابتی می‌شوند(۴). این ضایعه‌ها تنها در افراد بالغ گزارش شده‌اند و در مردان و در افراد دچار دیابت طولانی و نوروپاتی بیشتر دیده می‌شوند(۴). گزارش‌هایی وجود دارد که بروز تاول دیابتی منجر به تشخیص موارد جدید دیابت شده‌اند(۲۳).

این تاول‌های بدون درد، روی یک زمینه بدون التهاب، به صورت ناگهانی و بیش تر پشت و کناره‌های ساق و پشت یا ظاهر می‌شوند و گاهی به همراه آن‌ها ضایعه‌های مشابه در دست و ساعد نیز دیده می‌شود. اندازه ضایعه‌ها از چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر و حاوی مایع شفاف استریل است. دونوع تاول شرح داده شده است که نوع شایع‌تر، اسکار نمی‌گذارد و به واقع شکافی داخل اپiderمی بدون آکانتولیز است. نوع دیگر تاول هموراژیک است که با اسکار و آتروفی بهبود می‌یابد و از نظر آسیب‌شناسی شکاف در ناحیه ساب اپی درمال است. در بررسی بافت‌شناسی تاول‌ها، جدنشدگی داخل و زیر اپی تیلیالی بدون آکانتولیز مشاهده می‌شود(۲۴). پاتولوژی ضایعه به طور قطعی معلوم نشده ولی برخی شواهد به نفع دخالت عامل کاهش آستانه ایجاد تاول ناشی از مکش در دیابت نوع I است(۲۵).

یک نکته به ضرر این که ترومما عامل پاتولوژیک

ابی درم ثانویه به خاراندن می‌شود و اختلال خون رسانی ناشی از واسکولوباتی دیابتی، زمینه را برای نکروز لوکالیزه درم و بیرون زدن بافت‌های مرده از ورای اپی‌درم فراهم می‌کند (۳۰). ضایعه‌ها در نواحی ترومما بیشتر دیده می‌شوند. به نظر می‌رسد میکروآنزیوپاتی نیز در ایجاد ضایعه‌ها دخیل باشد (۳۲).

این ضایعه‌ها غالباً مزمن هستند ولی ممکن است با حذف ترومما و خاراندن پوست در طی چندماه بهبود یابند. درمان‌های ذکر شده در متون عبارتند از: کراتولیتیک، UVB، PUVA، موضعی، ریتینوئید موضعی و سیستمیک، استروئید موضعی یا داخل ضایعه (۳۰، ۳۲). دیالیز ارزش درمانی ندارد و ممکن است با پیوند کلیه ضایعه‌ها از بین بروند (۳۱).

Lichen Planus (LP)

گزارش‌های بسیاری به بررسی ارتباط LP به ویژه نوع دهانی با DM پرداخته‌اند. شیوع کاهش تحمل گلوکز در بیماران مبتلا به LP دهانی از ۱/۲٪ تا ۸۵٪ ذکر شده است (۳۳-۳۵). در مطالعه‌های متعددی، شیوع دیابت در بیماران مبتلا به LP دهانی معادل جمعیت عمومی ذکر شده است (۳۴، ۳۵).

در گزارش‌های مختلف، شواهد لیکن پلان دهانی در ۵/۵ درصد تا ۷/۵ درصد دیابتی‌ها مشاهده شده است. در یک گزارش، در دیابت نوع I، در ۷۵/۵ درصد LP دهانی دیده شده است که به طور معنی داری بالاتر از جمعیت عمومی است ولی اختلاف معنی داری در شیوع LP دهانی در دیابت نوع II با جمعیت عمومی پیدا نشده است (۳۶).

برخی مؤلفان بر این باورند که آن چه در افراد بالغ، LP دهانی به نظر می‌رسد ممکن است در واقع یک واکنش دارویی لیکنوئید به داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، داروهای ضد فشارخون یا داروهای خوراکی پایین‌آورنده قندخون باشد (۳۷).

ضایعه‌ها غالباً عالمتی ندارند ولی ممکن است رتینوئیک اسیدها و سالیسیلیک اسید به بهبود ظاهری ضایعه‌ها کمک کنند (۸). کنترل وزن در بهبود ضایعه‌ها مؤثر است. درجه‌هایی از بهبود بالینی با مصرف روغن ماهی گزارش شده است (۲۹).

Acquired Perforating Dermatosis (APD)

مشخصه این بیماری‌ها از بین رفن برخی اجزای درم است که به ۴ دسته تقسیم می‌شوند:

۱- elastosis perforans serpiginosa

۲- reactive perforating collagenosis

۳- Kyrle's disease

۴- perforating folliculitis

همه این ۴ نوع مشخصه، در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، دیابت یا هر دو گزارش شده‌اند. در بیماران مبتلا به بیماری سیستمیک مانند DM یا نارسایی مزمن کلیه دیده می‌شوند و عبارت از ضایعه‌های ندولر و پاپولر خارش دار ۲ تا ۱۰ میلی‌متری، هیپرکراتوتیک، گبدهی، اغلب ناف دار روی اکستنسور اندام‌ها، تنه و پشت دست و با شیوع کم‌تری در صورت هستند (۱۷).

در بافت‌شناسی، کانال‌های ترانس ابی‌درمال پر از کراتین، دبری هسته‌ای پیکنوئیک، سلول‌های التهابی، الاستین و کلائز به یک اپی‌درم آکانتوتیک رسوخ یافته است. با پیش‌رفت بیماری، الاستین ناپدید و کلائز موجود به رنگ بازوپلیک و به شکل یک cup-shaped plug مشاهده می‌شود (۳۰). هر چند APD اغلب با همودیالیز دیده می‌شود، ولی در برخی موارد قبل از عمل دیالیز هم دیده شده است (۳۱).

ثوری مطرح در مورد پاتوزنیز بیماری این است که اختلال‌های متابولیک ناشی از نارسایی مزمن کلیه و دیابت موجب تخریب بافت همبند درم سطحی می‌شود ثوری دیگر این است که اختلال اولیه در اپی‌درم است، به این صورت که خارش ناشی از اورمی و دیابت، باعث تخریب

می شود و سپس به دیگر انگشتان گسترش می یابد. محدودیت حرکت، اول در حرکت های فعال دست ولی بعد در حرکت های پاسیو، دیگه می شود. محدودیت فلکسیون در مراحل انتهائی قابل ملاحظه خواهد بود. مفاصل، مستقیماً گرفتار نیستند و سفتی عمدتاً به علت حضور غیرطبیعی کلاژن در بافت های اطراف مفصلی است.(۷).

یک علامت دیگر حضور Huntley's papules یا Finger pebbles در انگشتان، به علت ضخیم شدن پوست است که در واقع پاپول های متعدد، گروهی کوچکی هستند که در سطح اکستنسور انگشتان یا نزدیک knuckles یا دور ناخن ظاهر می شوند. سندروم دوبویترن ممکن است روی سندروم دست دیابتی سوار شود.(۴۰). در اغلب پژوهش ها بین سندروم دست دیابتی با کنترل دراز مدت قند خون در دیابتی ها ارتباطی مشاهده نشده است و نظرات در مورد ارتباط سندروم دست دیابتی با طول مدت دیابت متفاوض است. مؤلفان متعددی بر این باورند که سندروم دست دیابتی یک شاخص عوارض میکروواسکولر دیابت نظیر رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی است.(۴۱ و ۴۲).

مشخصه اسکلرودرمای دیابتی اندوراسیون غیر گوده گذار متشر پوست با از بین رفن خطوط پوستی روی پشت، گردن و شانه توأم است که در موارد اندکی به صورت، بازوها، سینه و شکم نیز گسترش می یابد(۸). هر چند اغلب، بدون علامت است ولی امکان دارد در موارد شدید و طول کشیده با تاراحتی در گردن و درد پشت همراه باشد که این موارد بیشتر در مردان چاق که NIDDM بد کنترل شده دارند دیگه می شود(۱).

اسکلرودرمای دیابتی یک بیماری همراه با دیابت طولانی مدت است و با چاقی همراهی دارد. اغلب بیماران به دیابت نوع ۲ مبتلا هستند(۱۰). هر چند اسکلرودرمای دیابتی در

ضخیم شدن پوست (DTS)

Diabetic Thick Skin

سه نوع DTS شناخته شده است:

۱- دیابتی ها معمولاً یک افزایش ضخامت بدون علامت پوست دارند.

۲- Diabetic hand syndrome (سندروم محدودیت تحرک مفصلی، کایروآرتروپاتی، اسکلرودراما، اسکلروداکتیلی دیابتی) که شامل تغییرات شبه اسکلرودراما در پوست انگشتان همراه محدودیت حرکت مفصلی است(۱).

Diabetic scleroderma

اشکال در DTS، شامل کلاژن غیرطبیعی است که به علت گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی تسریع می شود یا هیپر گلیسمی ایجاد می کند، این گلیکوزیلاسیون به تولید کلاژنی منجر می شود که با هم باندهای پایداری تشکیل می دهند و به کلاژن از مقاومت و در نتیجه در بافت ها تجمع می یابند(۱).

ثوری های دیگر عملکرد انسولین به عنوان یک فاکتور رشد در تولید بیش از حد کلاژن، کاهش فشار اکسیژن موضعی به خاطر میکروآثربوپاتی و تحریک سنتر کلاژن و گلیکوز آمینو گلیکان و سیله فیبروبلاست ها هستند(۳۸). به طور معمول ضخامت پوست بر اساس سن، جنس و منطقه آناتومیک متفاوت است ولی در مجموع معمولاً تا ۲۰ سالگی افزایش می یابد و از آن پس شروع به کاهش می کند. در مطالعه های متعددی، در مبتلایان به دیابت واپسی به انسولین در مقایسه با گروه کنترل همسان از لحاظ جنس و سن افزایش ضخامت پوست ساعد نشان داده شده است(۳۹).

سندروم دست دیابتی در دیابت غیر واپسی به انسولین هم مانند دیابت واپسی به انسولین گزارش شده و شیوعی معادل ۸ تا ۵۰ درصد برای آن ذکر کرده اند. این سندروم با سفتی مفاصل PIP، MCP معمولاً در انگشت پنجم شروع

می‌شوند، ضایعه‌های اولیه حاوی تری‌گلیسیرید به طور پیش‌روندۀ‌ای در حین بهبود، مملو از کلسترول می‌شود(۴۴،۴۵). گزانتمای متشر با سرعت به درمان پاسخ می‌دهد و معمولاً در طی ۶ تا ۸ هفته کاملاً برطرف می‌شود(۱).

Rubeosis faciei

صورت برافروخته در ۳ تا ۵۹ درصد دیابتی‌ها گزارش شده است(۴). ارتیم در افراد دارای موهای بلوند و قرمز به علت کاهش ملاتین پوست واضح‌تر است. امکان دارد رنگ قرمز ناشی از میکروآنتیوباتی، افزایش حساسیت به نور خورشید یا دهیدراتاسیون باشد(۴۶،۴۷). کنترل دقیق تر گلوکز ممکن است منجر به بهبود ظاهر بیمار شود(۴).

Yellow skin

در کاروتینی رنگ زرد پوست در نواحی با فعالیت زیاد سپاهه و نواحی دارای لایه شاخی ضخیم مثل کف دست و پایش تر به چشم می‌خورد و خلاف هیپریلی روینی، در ملتحمه تغیر رنگ نشان نمی‌دهد. در گزارش‌های اولیه کاروتینی در بیش از نیمی از افراد دیابتی ذکر شده و پوست زرد در ۱۵ درصد از این جمعیت گزارش شده است. گزارش‌های مزبور ممکن است تحت تأثیر رژیم‌های دیابتی نیز باشند که محتوی مقادیر زیاد میوه‌های زرد، سبزی‌جات و کره هستند. اختلال تبدیل کاروتون به ویتامین A در کبد دیابتی‌ها از دیگر علل ایجاد کاروتینی در دیابت است(۲۷). در یک مطالعه، سطوح کاروتین افراد دیابتی مبتلا به پوست زرد طبیعی بود(۱۷). در واقع ممکن است در دیابت، کاروتون به طور غیرعادی در پوست تجمع یابد ولی به نظر می‌رسد علت رنگ زرد پوست، تجمع کلازن گلیکوزیله در درم باشد(۴۷).

سایر موارد

ویتیلیگو، سندرم ورنر، سودوگزانتما الاستیکوم، لپوئید پروتینوزیس، سارکوم کاپوسی(۱۷)، پورپورای پیگماته، clear cell syringoma(۱)، درماتیت هرپتی فرم(۲۷)

۲/۵ تا ۱۴ درصد دیابتی‌ها دیده می‌شود ولی ۹۴٪ افراد بالغ، دچار اسکلرودرمای دیابتی هستند(۱).

یافته‌های بافت‌شناسی عبارت است از: افزایش قابل ملاحظه ضخامت درم، افزایش ماست سل‌ها، تجمع هیالورونیک اسید، نبود ادم و اسکلروز هستند. استروژن قوی موضعی یا داخل ضایعه، کنترل شدید گلوکز با پمپ انسولین، پنی‌سیلامین، انسولین داخل ضایعه، Bath-PUVA، متورکسات با دوز کم، پروستاگلاندین E₁ و پتوکسی فیلین موقتی‌های درمانی محدودی به همراه داشته‌اند(۴۳).

گزانتم

گزانتم منتشر به صورت پاپول‌های مجذای زرد رنگ کوچک در زمینه‌ی اریتماتو، روی باسن، زانو و آرنج که به صورت ناگهانی ظاهر می‌شوند بروز می‌کند(۴). اغلب همراه با فونمن کوینز است و امکان دارد خارش دار یا حساس باشد. ممکن است گزانتم‌های متعدد با هم یکی شوند و به صورت گزانتم توپروس ظاهر یابند. گزانتم‌های منتشر همراه با افزایش لیپوپروتئین‌های حاوی تری‌گلیسیرید (شیلومیکرون، VLDL) ظاهر می‌شوند. تغییرات چربی ممکن است ناشی از هیپرتری‌گلیسیریدی فامیلی یا کمبود انسولین ناشی از دیابت نوع I کنترل نشده باشد که به کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و اختلال پاکسازی شیلومیکرون و VLDL منجر می‌شود(۱۷). اگر چه گزانتم متعدد عمدتاً بدون علامت است ولی تشخیص دقیق آن حائز اهمیت است چرا که این ضایعه‌ها اغلب اولین نشانه هیپرتری‌گلیسیریدی شدید و دیابت درمان نشده هستند. در بافت‌شناسی، هیستیوسیت‌های کف‌آلود حاوی چربی همراه با ارتشاج مخلوط لنفوسيت و نوتروفیل در درم تجمع می‌یابند. کنترل دیابت یا هیپرلیپیدمی زمینه‌ای به ازین‌رفت گزانتم منجر می‌شود. از آن جایی که تری‌گلیسیریدها در گزانتم متعدد راحت‌تر از کلسترول جایه جا

اویت خارجی بدخیم عفونت ناشایع و مرگ بار مجرای گوش خارجی با احتمال در گیری استخوان جمجمه و قسمت داخل جمجمه است. اغلب علت آن پسودومونا است و شست و شوی گوش با آب بیشتر ممکن است نقشی اتیلوژیک داشته باشد(۴۹). در حدود ۷۰ تا ۹۴ درصد بیماران مبتلا به اویت خارجی بدخیم، به دیابت مبتلا هستند(۵۰).

عفونت‌های قارچی

اغلب مؤلفین بر این باورند که شیوع عفونت‌های کاندیدایی در دیابت کنترل نشده افزایش می‌یابد. یکی از عوارض کلاسیک دیابت کودکان و گاهی افراد بالغ، وجود استوماتیت انگولار است که به صورت ماده سفید پنیری متصل به یک زمینه اریتماتوی ترک‌دار ظاهر می‌یابد. در مورد ایجاد استوماتیت انگولار افزایش غلظت گلوکز بزاق را مسؤول می‌دانند(۴۷).

پارونیشی کاندیدایی عود کننده به صورت چین ناخن اریتماتو و متورم و جدا شدن ناخن از حاشیه‌ها و در نتیجه دیستروفی ناخنی ظاهر می‌یابد و تشخیص آن با وجود شودوهیف و اسپورهای کاندیدا در نمونه هیدروکسید پتاسیم امکان پذیر می‌شود. درمان این وضعیت شامل کنترل قند خون، خشک نگه داشتن انگشتان و محلول‌های ضد قارچ موضعی است. وضعیت دیگر که شیوع کمتری از پارونیشی دارد عفونت کاندیدایی بین انگشتان (بیشتر از همه بین انگشت ۳ و ۴ یا ۴ و ۵) است(۱). در زنان، کاندیدا به طور شایعی چین‌های زیرپستان یا ناحیه تناسلی را در گیر می‌کند که حالت اخیر همراه با خارش شدید وولو است. امکان دارد در مردان مسن ختنه نشده دیابتی، بالانیت و فیموزیس روی دهد. در مورد ارتباط افزایش شیوع درماتوفیتوz با سطح گلوکز خون، نظریه‌های متناقض موجود است(۵۱ و ۵۲). در یکی از پژوهش‌های نشان داده شده است که میزان عفونت درماتوفیتی ناخن، انگشتان پا در

ممکن است با دیابت در ارتباط باشد. برخی بیماری‌های سیستمیک که ظاهرهای پوستی دارند مانند: هموکروماتوز، پورفیری‌های کبدی به ویژه پورفیری تأخیری پوستی، لیپوڈیستروفی‌ها مانند سندرم Lawrence- Seip و partial lipoatrophy ممکن است به طور ثانویه با دیابت همراه باشد(۱).

۲- عفونت‌های پوستی همراه با دیابت

عفونت‌های پوستی در ۵۰ تا ۶۰ درصد از موارد دیابت کنترل نشده، به ویژه دیابت نوع II روی می‌دهند. کنترل بد دیابت ممکن است علت یا نتیجه عفونت باشد. امکان دارد عفونت‌ها به علت قارچ‌ها - یا با شیوع کمتری - به علت باکتری‌ها ایجاد شوند. علت افزایش استعداد عفونت ممکن است میکروسیرکولاسیون غیرطبیعی، هیبوهیدروز، اختلال عروقی محیطی، نوروپاتی دیابتی، کاهش فاگوسیتوz و فعالیت کشنن سلول‌ها، اختلال چسبندگی لکوسیتی و تأخیر در کموتاکسی در افراد دیابتی باشد(۱۴ و ۱۵). تحقیقاتی اخیر نشان می‌دهد که عملکرد و پاسخ سلول‌های T پوستی به چالش آنتی‌زنی در افراد مبتلا به دیابت شیرین کاهش یافته است(۴۸).

عفونت‌های باکتریال

عفونت‌های پیودرمایی مانند زردخم، فولیکولیت، کورک و کفگیرک، اکتیما و باد سرخ ممکن است در افراد دیابتی شدیدتر و گسترده‌تر از افراد عادی باشد. امکان دارد عفونت زخم‌های پا در این افراد سریعاً به سمت گانگلن و قطع عضو پیش‌رفت کند. عفونت سودومونایی فضای بین انگشتان از لحاظ بالینی شبیه درماتوفیتوz است و با لامپ Wood، فلورسانس سبز ایجاد می‌کند(۴۷). اریتراسمای گسترده که به علت کورینه باکتریوم مینوتیسیموم ایجاد می‌شود در افراد دیابتی شایع‌تر است(۱۷).

ناشی از استخوان یا ناخن‌های غیرطبیعی، قطع سیگار، درمان اختلال‌های چربی و فشارخون و کنترل مناسب سطوح قند خون عواملی هستند که برای پیش‌گیری از بروز زخم‌های دیابتی ضروری اند. به رغم اقدام‌های پیش‌گیرانه مناسب، باز هم ایجاد زخم و عفونت پا شایع است. زخم عفونی، تشخیصی بالینی است و نتیجه کثث سطحی از اکثر این گونه زخم‌های دیابتی پاتوژن‌های متعددی را شامل کوکسی‌های گرم مثبت و گرم منفی و عوامل بی‌هوای نشان خواهد داد. پس از دربیدمان، کشت از کف زخم می‌تواند مفید باشد. درمان زخم‌های دیابتی نیازمند تغییر عوامل مؤثر در بروز زخم مانند درماتیت استازی، ادم اندام تحتانی و عفونت پوستی است. بر اساس همایش انجمن دیابت امریکا، درمان استاندارد زخم‌های دیابتی شامل کاهش فشار روی زخم، دربیدمان، کمپرس‌های مرطوب و پانسمان‌های محافظتی، استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها، رواسکولاریزاسیون و قطع عضو است(۱۵).

Diabetic gustatory sweating

با خوردن غذاهای خاص، افراد مبتلا به دیابت طولانی مدت که دچار نوروپاتی و نفروپاتی هستند، دچار تعریق در مناطق عصب‌دهی گانگلیون فوکانی گردندی می‌شوند. علت این امر می‌تواند دژنره شدن آکسونی یا رشد تابه جای رشته‌های عصبی باشد. این حالت ممکن است پس از پیوند کلیه بهبود یابد. درمان، شامل مصرف آنتی‌کولینرژیک‌های خوراکی، کلونیدین و گیلکوپرولات خوراکی است(۵۷).

۴- واکنش‌های پوستی به درمان‌های دیابت

انسولین

آلرژی به انسولین ممکن است به صورت موضعی یا سیستمیک باشد و اغلب طی ماه اول شروع انسولین، روی می‌دهد. ندول‌های اریتماتو یا کهیری خارش دار در محل تزریق ممکن است بلادافصله در عرض ۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت از تزریق، ایجاد شود یا ۴ ساعت یا بیش تر به تعویق

بیماران دیابتی ۲/۷۷ برابر افراد غیردیابتی است. علاوه بر این، بیماری عروق محيطي یک نشانگر باز این مورد است. احتمالاً مهم‌ترین جنبه عفونت‌های درماتوفیتی در بیماران مبتلا به دیابت تشخیص و درمان کامل آن‌ها است زیرا که می‌توانند برای عفونت‌های باکتریایی بعدی به عنوان محل ورود محسوب شوند(۵۱). از آن جا که ماسراتیون و شکاف‌های پوستی می‌توانند به عنوان محلی برای ورود باکتری‌های عامل عفونت‌های خطرناکی چون سلویلت عمل کنند، در دیابتی‌ها، تیناپدیس باید همواره و به جدیت درمان شود(۱).

۳- علایم پوستی عوازض دیابت

پای دیابتی

زخم پا یک علت عمده موربیدیتی و مورتالیتی در افراد دیابتی است. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۵ درصد بیماران دیابتی در نهایت دچار زخم‌های اندام تحتانی می‌شوند(۵۳) و ۲۴ تا ۱۴ درصد بیماران مبتلا به دیابت که دچار زخم پا هستند در نهایت تحت عمل قطع عضو فرار می‌گیرند(۵۴). نوروپاتی محيطي (۶۰-۷۰ درصد)، ایسکمی عروق محيطي (۲۰-۱۵ درصد) یا ترکیبی از نوروپاتی و بیماری عروقی (۲۰-۱۵ درصد) می‌توانند به عنوان علت زمینه‌ای زخم‌های پای دیابتی عمل کنند(۵۵). عوامل خطر در ایجاد زخم پا یا قطع عضو عبارتند از: مذکوبون، دیابت بیش از ده سال، نوروپاتی محيطي، اشکال ساختاری پا، اختلال عروق محيطي، سیگاری بودن و سابقه قبلی زخم پا یا قطع عضو در بیمار.

هر دو درصد افزایش در HbA1c خطر ایجاد زخم در اندام تحتانی را به میزان ۱/۶ برابر و خطر قطع عضو را ۱/۵ برابر افزایش می‌دهد(۵۶).

به ترتیب درمان زخم‌های دیابتی پیش‌گیری از بروز آن‌ها در افراد در معرض خطر از طریق شناسایی و آزموش آن‌ها است. اقدام‌های ارتقیابی برای کاهش فشارهای پوستی

لیپوهیرتروفی که به صورت ندولهای نرم درمال ظاهر می‌شود در افراد بالغ نظیر لیپوم بوده، در نواحی تزریق مکرر انسولین ایجاد می‌شود و ممکن است نوعی پاسخ به اثر لیپوزنیک انسولین باشد^(۴). امکان دارد نواحی تزریق مزمن کاهش حس پیدا کنند. تعویض محل تزریق می‌تواند از لیپوهیرتروفی جلوگیری کند و آن را بهبود بخشد. از عوارض دیگر تزریق انسولین می‌توان به کلوبنید، پاپولهای هیرکراتوتیک، پورپورا و پیگماناتاسیون موضعی اشاره کرد^(۴۶).

عوامل هیپوگلیسمیک خوراکی

اغلب واکنش‌های پوستی گزارش شده با داروهای خوراکی هیپوگلیسمیک به علت سولفونیل اوره‌های نسل اول مانند کلرپروپامید و تولبوتامید ایجاد می‌شوند. یک تا پنج درصد از بیمارانی که از سولفونیل اوره‌ها استفاده می‌کنند طی ۲ ماه اول درمان واکنش پوستی نشان می‌دهند که بیش از همه به صورت بشورات ماکولوپاپولار است و غالباً به رغم ادامه‌ی درمان ناپدید می‌شود^(۴). سایر واکنش‌های دارویی پوستی گزارش شده عبارتند از: اریتم رُنرالیزه، کهیر، حساسیت به نور، بشورات لیکتوئیدی، اریتم مولتی فرم، درماتیت اکسفولیاتیو و اریتم ندوژوم^(۵۹).

کلرپروپامید در ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد، واکنش شبه دیسولفیرام ایجاد می‌کند که به شکل گرگرفتن، سردرد، تاکی کاردی و تنگی نفس است که حدود ۱۵ دقیقه پس از مصرف الكل روی می‌دهد و به تدریج طی چند ساعت بهبود می‌یابد^(۲۷).

همراه با سولفونیل اوره‌های نسل دوم نظیر گلیبوراید، گلیپیزاد و گلی مپیراید نیز واکنش‌های پوستی مشاهده شده‌اند. شایع ترین واکنش‌های پوستی همراه با گلیبوراید عبارت از اریتم، اگزاتم، حساسیت به نور، خارش و کهیر است. همین طور واکنش‌های مشابهی نیز با متفورمین گزارش شده است^(۵۹).

افتاد(۱۷). ممکن است در پاسخ به ناخالصی ترکیبات انسولین، پروتئین‌های خوکی یا گاوی، پلیپپتیدهای اضافی مانند پروانسولین، نگه دارنده‌هایی چون پارابین، افزودنی هایی چون روی یا حتی به خود مولکول انسولین واکنش‌های آлерژیک ایجاد شوند. یک مورد گزارش از واکنش آлерژیک به لاتکس موجود در سرنگ انسولین گزارش شده است^(۵۷). انسولین خالص شده یا نوترکیب باعث کاهش شیوع آлерژی تا ۰/۱ الی ۰/۲ درصد می‌شود^(۴). در این حالات ممکن است نیازی به درمان نباشد چرا که احتمال بهبود خود به خود وجود دارد. باید تکنیک تزریق انسولین توسط بیمار مرور شود تا از تزریق نشدن به داخل درم مطمئن شویم. درمان انتخابی این حالت، انتخاب یک انسولین خالص شده است. واکنش‌های آлерژیک سیستمیک به انسولین به شکل کهیر رُنرالیزه و به ندرت آنافیلاکسی تظاهر می‌یابد^(۱).

ممکن است لیپوآتروفی و لیپوهیرتروفی (لیپوستروفی) در یک بیمار به صورت هم زمان وجود داشته باشد. ۶ تا ۲۴ ماه بعد از شروع انسولین، لیپوآتروفی به صورت نواحی فرو رفته مدور در پوست محل تزریق؛ و در موارد کمی حتی دور از محل تزریق رخ می‌دهد. این حالت بیشتر در کودکان و در نواحی دارای ذخیره چربی مانند ران دیده می‌شود^(۲۷). علت این حالت می‌تواند خاصیت لیپولیتیک انسولین یا یک پروسه التهابی ناشی از کمپلکس اینمی توأم با آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی باشد. علل مطرح دیگر ترومای سرمایی ناشی از تزریق انسولین سرد، ترومای مکانیکی ناشی از زاویه اشتباہ تزریق، اثر الكل موضعی حین تزریق و تولید فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا است^(۵۹). به دنبال تعویض محل تزریق انسولین به ندرت بهبود خود به خودی رخ می‌دهد. استفاده از انسولین خالص شده یا نوترکیب انسانی باعث کاهش لیپوآتروفی می‌شود^(۸).

جدول شماره ۱- وضعیت‌های پوستی مرتبط با دیابت

کد	نام مرض	درصد فراوانی در دیابتی‌ها	عارضه در دیابتی‌ها
۱/۶ تا ۰/۳	نکروبیوزیس لیونیدیکا	۰/۳	پلاک اریتماتو با حدود نامنظم و حاشیه برآمده که به تدریج بزرگتر با نمایی نزدیانی احاطه شده می‌شود و رنگی زرد-قهوه‌ای همراه با فرورفتگی پیدا می‌کند
۳۹ تا ۳۳	گرانولوم آنولار	نامعلوم	پابول‌های قرمز تا ارغوانی گنبدی ساعد، مج دست، ساق و مج پا شکل با آرایش حلقوی
۰/۵	تاول دیابتی	-	پابول یا پلاک‌های متعدد قرمز که کم کم به سمت ماکول‌های آتروفیه رنگ‌بندیری با PAS و مقاومت به دیاستاز هیبریگمانه با پوسته انداک می‌رود
۵۰	آکانتوز نیگریکانس	-	باشت و کناره‌های ساق و پشت پا چین‌ها مخصوصاً پایلوماتوز، هیبرکراتوز و آکانتوز گردن و آگزیلا
۵/۷ تا ۰/۵۵	Acquired perforating dermatosis	نامعلوم	شاپعه‌های ندولر و پابولر خارش‌دار هیبرکراتوتیک، گنبدی و اغلب تن و پشت دست ناف‌دار
۱۴ تا ۲/۵	اسکلرودرمای دیابتی	۰/۵	اندوراسیون غیرگوده گذران منشر توأم باز بین رفتن ملاحظه ضخامت درم، افزایش ماستسل‌ها، تجمع هیالورونیک اسید پاشنه پاشن، زانو و آرنج
۱۵	گرانتوما Yellow skin	نامعلوم	پابول‌های مجرای زرد رنگ کوچک همراه با ارتئاخ مخلوط در درم نواحی دارای لایه تجمع کلازن گلیکوزیله در درم شاخی ضخیم مثل کف دست و پا

References

- 1-Ferringer T, Miller OF. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Dermatol Clin 2002; 20: 483-92.
- 2-Jobbour SA, Miller JL. Endocrinopathies and the skin. Int J Dermatol 2000; 39: 88-99.
- 3-Nern K. Dermatologic conditions associated with diabetes. Current Diabetes Reports 2002; 2: 53-59.

- 4-Paron NG, Labert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Prim Care* 2000; 27: 371-83.
- 5-Yosipovitch G, Karp M, Hodak E, et al. The prevalence of cutaneous manifestation in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21: 506-09.
- 6-Stuart CA, Gilkison CG, Smith MM, et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998; 37: 73-80.
- 7-Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1994; 33: 605-17.
- 8-Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 25: 463-72.
- 9-Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 519-31.
- 10-Jennifer L, Olerud B, Olerud J. Diabetes Mellitus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 2003: 1651-62.
- 11-Imtiaz KE, Khaledi AA. Squamous cell carcinoma developing in necrobiosis lipoidica. *Diabet Med* 2001; 18: 325.
- 12-Crosby DL, Woodley DT, Leonard DD. Concomitant granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Dermatologica* 1991; 183: 225.
- 13-Boyd AS. Tretinoin treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Diabetes Care* 1999; 22: 1753-54.
- 14-Goodfield MJD, Millard LG. The skin in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 575-78.
- 15-Smith K. Ulcerating necrobiosis lipoidica resolving in response to cyclosporin-A. *Dermatol Online J* 1997; 3: 2.
- 16-Bello YM, Phillips TJ. Necrobiosis lipoidica. *Post Grad Med* 2001; 109: 93-94.
- 17-Huntley AC. The cutaneous manifestations of DM. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 427-55.
- 18-Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996; 193: 364.
- 19-Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare. Clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 39-44.
- 20-Melin H. An atrophic circumscribed skin lesion in the lower extremities of diabetics. *Acta Med Scand* 1964; 176: 9-75.
- 21-Shemer A, Bergmar R, Linn S, et al. Diabetic dermopathy and internal complications in DM. *Int J Dermatol* 1998; 37: 113-15.
- 22-Danowski TS, Sabeh G, Sarver ME, et al. Shin spots and diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1966; 92: 106.
- 23-Derighetti M, Hohl D, Kragenbuhl BH, et al. Bullous diabeticorum in a newly discovered type 2 DM. *Dermatology* 2000; 200: 366-67.
- 24-Weismann K. Metabolic and nutritional disorders. Skin disorders in diabetes mellitus. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 2004: 57.106-57.109.

- 25-Bernsiein JE, Levino LE, Medenica M. Reduced threshold to suction induced blister formation in insulin dependent diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 790-91.
- 26-Cruz PD. Excess insulin binding to insulin like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 82-85.
- 27-Sibbald RG, Schachter RK. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1984; 23: 567-84.
- 28-Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1.
- 29-Sherertz EF. Improved acanthosis nigricans with lipodystrophic diabetes during dietary fish oil supplementation. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1094-96.
- 30-Farrell AM. Acquired perforating dermatoses in renal and diabetic patients. *Lancet* 1997; 349: 895-96.
- 31-Maurice PDL, Nerl G. Acquired perforating dermatoses and diabetic neuropathy: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 291-94.
- 32-Kawakami TK, Saito R. Acquired reactive perforating collagenosis associated with diabetes mellitus: eight cases that meet Faver's criteria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 521-24.
- 33-Albrecht M, Banaczy L, Dinya E, et al. Occurance of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 364-66.
- 34-Christensen F, Holstrup P, Wiberg-Jorgensen F, et al. Glucose tolerance in patients with oral lichen planus. *J Oral pathol* 1977; 6: 143-51.
- 35-Bussell SN, Smales FC, Sutton RBO, et al. Glucose intolerance in patients with lesions of the oral mucosa. *Br Dent J* 1979; 140: 186-88.
- 36-Petron Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, et al. Prevalence of oral lichen planus in diabetes according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998; 4: 37-40.
- 37-Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 273-77.
- 38-Ikeda Y, Snehiro T, Abe T, et al. Severe diabetic scleroderma with extension to the extremities and effective treatment using prostaglandin E. *Intern Med* 1998; 37: 861-64.
- 39-Hanna W, Friesen D, Bombardier C, et al. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 546-53.
- 40-Libecco JF. Finger pebbles and diabetes: a case with broad involvement of the dorsal fingers and hands. *Arch Dermatol* 2001; 137: 510-11.
- 41-Brik R, Berant M, Vardi P. The scleroderma-like syndrome of IDDM. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7: 120-28.
- 42-Jennings AM, Milner PC, Ward JD. Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1989; 6: 43-47.
- 43-Seyger MMB, Vanden Hoogen FHJ, DeMare S, et al. A patient with a severe scleroderma diabetorum partially responding to low dose methotrexate. *Dermatology* 1999; 198: 177-79.

- 44-Parker F. Evidence for the chylomicron origin of lipids accumulating in diabetic eruptive xanthomas: a correlative lipid biomedical histochemical and electron microscopic study. *J Clin Invest* 1970; 49: 2172.
- 45-Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 1.
- 46-Kurwa A, Roberts P, Whitehead R. Concurrence of bullous and atrophic skin lesions in diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1971; 103: 670-75.
- 47-Huntley AC. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9: 161-76.
- 48-Joshi N, Captu GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infection in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906.
- 49-Rubin J, Yu VL, Kamerer DB, Waqener M. Aural irrigation with water: a potential pathogenic mechanism for inducency malignant external otitis? *Ann Otol Rhinal Laryngol* 1990; 150: 452-54.
- 50-Olerud JE. Diabetes and the skin. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A (eds). *Diabetes mellitus*. New York: McGraw-Hill; 2003; 895.
- 51-Gupta AK, Konnikov N, Macdonald P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicenter survey. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665-71.
- 52-Romano C, Massai L, Asta F, et al. Prevalence of dermatophytic skin and nail infections in diabetic patients. *Mycoses* 2001; 44: 83-86.
- 53-Reiber GE. The epidemiology of diabetic focal problems. *Diabet Med* 1996; 13: 6.
- 54-American Diabetes Association: Consensus development conference on diabetic foot wound cares. *Diabetes Care* 1999; 22: 1354.
- 55-Miller OF. Ambulatory care of the diabetic wonnd. *Wounds* 2000; 12: 90-94.
- 56-Van der Linden J, Sinnige HAW, Vanden Derpel MA. Gustatory sweating and diabetes. *Neth J Med* 2000; 56: 159-62.
- 57-Towse A, O'Brien M, Twarog F, et al. Local reaction secondary to insulin injection: a potential role for latex antigens in insulin vials and syringes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1195-97.
- 58-Murao S, Hirata K, Ishida T, et al. Lipoatrophy induced by human recombinant insulin injection. *Intern Med* 1998; 37: 1031-33.
- 59-Litt JZ. *Drug eruption reference manual*. New York: Parthenon Publishing ; 2000.