

دیابت و پوست

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

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 شایع‌ترین بیماری اندوکراین است که با هیپرگلیسمی در اثر نقص ترشح انسولین (IDDM)، اختلال عملکرد انسولین یا هر دو (NIDDM) مشخص می‌شود. در این مقاله بر تظاهرات جلدی دیابت مروری شده است. تظاهرات پوستی دیابت در قالب چهار رگروه 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.

تظاهرات 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. تظاهرات 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، تظاهرات پوستی، عوارض پوستی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۵): ۳۹۴-۴۰۷

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

پوستی شایع‌تر و ضایعه‌ها خود ایمنی پوستی در نوع I رایج‌تر است (۴). ایکتیوز اکتسابی شایع‌ترین تظاهر پوستی در بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع I است. در مجموع بروز تظاهرات جلدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I به مدت زمان بیماری و همچنین به بروز عوارض میکروواسکولار بستگی دارد (۵). 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).

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

۱- بیماری‌های پوستی در رابطه با دیابت

دیابت شیرین (DM)، شایع‌ترین بیماری اندوکراین و در ۹۰ درصد موارد از نوع غیروابسته به انسولین (نوع II) می‌باشد (۱). این بیماری شامل گروهی از بیماری‌های متابولیک است که با هیپرگلیسمی 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 تظاهرات پوستی تقریباً در حدود دو سوم بیماران مبتلا به دیابت نوع I و II بروز می‌کند. تظاهرات پوستی در اثر عوارض میکرو واسکولار دیابت، اختلال بهبود زخم و سایر مکانیسم‌های ناشناخته روی می‌دهد (۳). هر چند در مجموع بروز تظاهرات پوستی در نوع I و II دیابت تفاوتی نمی‌کند ولی در نوع II بروز عفونت‌های

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 تمامی مقاله‌های مرتبط با تظاهرات و عوارض پوستی دیابت در Medline و EMBASE، بدون در نظر گرفتن محدودیت 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 ابتلا 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 lipidica

در ۰/۳ تا ۱/۶ درصد دیابتی‌ها دیده می‌شود (۴). یازده 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 ابتلا به DM بررسی و پی‌گیری شوند. به طور کلی عقیده عمومی بر این است که کنترل دیابت روی سیر NL تأثیری ندارد. در زنان، ابتلا به 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 اریتما تو، با حدودی نامنظم و حاشیه‌ای برآمده مشخص می‌شود که به

تدریج بزرگ‌تر شده و رنگی زرد - قهوه‌ای که سطحی تلانژکتانیک و فرورفته پیدا می‌کند. به طور کلاسیک NL به صورت دو طرفه در ناحیه قدام 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 باتروما یا خود به خود، زخمی و دردناک شود. در ۱۳ تا ۱۹ درصد موارد، بعد از ۶ تا ۱۲ سال، پس‌رفت خود به خودی دیده می‌شود، ولی اسکار آتروفیک برجای 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 سارکوئیدوز و گرانولوم آنولار وجود دارد (۱۲).

از نظر اتیولوژیک، ممکن است NL به خاطر تغییرهای میکروآزئوپاتیک شامل افزایش ضخامت لایه بازال و دیوار مویرگ‌ها مخصوصاً در نواحی قدام ساق ایجاد شود. این یافته‌ها در NL مناطق دیگر بدن کم‌تر دیده می‌شوند و این به این معنا است که برای بروز NL وجود میکروآزئوپاتی 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 غیر آنزیمی، نقابص کلاژن و تجمع پلاکتی، اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها و نارسایی عروقی.

در بافت‌شناسی در درم کلاژن دژنره که با هیستوسیت‌هایی با نمای نردبانی احاطه شده‌ی همراه با ارتشاح لنفوسیتی، پلاسماسل و سلول ژانت ناشی از جسم خارجی دیده می‌شود، درمان شامل استروئید موضعی قوی

کلاژن در درم فوقانی و میانی، هیستوسیت‌های با نمای نردبانی دورباندهای کلاژن و موسین فراوان در درم است (۱). هر چند نوع لوکالیزه GA اغلب بدون اسکار بهبود می‌یابد اما نوع ژنرالیزه سیر طولانی‌تری دارد و به ندرت بهبود خود به خودی دارد. موفقیت درمانی با استروئید موضعی، سیستمیک و داخل ضایعه، ایزوترتینوئین، کلرامبوسیل، فریز کردن، کلرپروپامید، داپسون، داروهای ضد مالاریا و PUVA گزارش شده است (۱۹).

درموباتی دیابتی (Diabetic Dermopathy (DD)

شایع‌ترین تظاهر پوستی DM است که هفت تا ۷۰ درصد دیابتی‌ها را درگیر 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 اکستانسور زانو به پایین است که کم‌کم به سمت ماکول‌های آتروفیه هیپرپیگمانته با پوسته اندک می‌رود. ممکن است ضایعه‌ها در ساعد، ران و قوزک خارجی هم دیده شوند و این امکان وجود دارد که با پدیدار شدن ضایعه‌های جدید، ضایعه‌های قدیمی‌تر از بین بروند (۱).

در بافت‌شناسی، اپیدرم نازک با عروق درم پاپی ضخیم، مواد دارای خاصیت افزایش رنگ‌پذیری با PAS و مقاومت به دیاستاز همراه ارتشاح لنفوهیستوسیتی خفیف دور عروق دیده می‌شود. معمولاً در بافت، رسوب هموسیدرین نیز مشاهده می‌شود (۱).

با یا بدون پانسمان بسته، استروئید داخل ضایعه در حاشیه فعال ضایعه و به ندرت استروئید سیستمیک است. PUVA موضعی، سیکلوسپورین، نیکوتین‌امید با دوز بالا، کلوفازیمین، پنتوکسی‌فیلین، آسپیرین و دی‌پیریدامول و رتینوئید موضعی، هم آزمایش شده‌اند و نتایج مختلفی از آن‌ها به دست آمده است (۱۳-۱۵). تلاش برای اکسیژون موضعی و گرفت اغلب با عود همراه است. درمان با لیزر برای کاهش تلائزکتازی، بهبود ظاهر و کاهش احتمال خون‌ریزی با تروما مؤثر بوده است (۱۶). بنزوییل پراکسید در موارد اولسره مفید واقع می‌شود (۸).

گرانوم آنولار (Granuloma Annulare (GA)

هنوز ارتباط 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). تحقیق‌های مختلفی نشان داده‌اند که GA ژنرالیزه، مخصوصاً در سالمندان با DM همراهی دارد (۱۷)، ولی هیچ مطالعه‌ای به طور قطع تاییدکننده این مسأله 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 شایع‌تری مشاهده می‌شود و این بیماران سیری مزمن و عودکننده از GA را تجربه می‌کنند (۱۸). هیچ تئوری 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 پاتوژنیک دیگر که مطرح شده‌اند شامل عوامل ایمنی، اختلال متابولیسم کلسیم، منیزیم یا کربوهیدرات‌ها، میکروآنژیوپاتی، نارسایی عروقی، اشعه فرابنفش همراه با نورویپاتی هستند. با توجه به تشخیص افتراقی‌های متعددی که برای تاول دیابتی‌ها مطرح است می‌توان گفت این تشخیص با رد تشخیص‌های دیگری چون بیماری‌های خود ایمنی تاولی، پورفیری، اریتم مولتی‌فرم و تهیه کشت از ضایعه‌ها برای رد عوامل عفونی مطرح می‌شود. تاول‌ها طی ۲ تا ۵ هفته بهبود می‌یابند ولی ممکن است در همان مکان یا محل دیگری عود کنند (۱).

آکانتوز نیگریکانس (AN)

Acanthosis Nigrans

از نظر بالینی به صورت پلاک‌های هیپرپیگمانته مخملی در چین‌ها مخصوصاً گردن و آگریلا تظاهر می‌یابد. در وضعیت‌های مقاومت به انسولین شامل دیابت تیپ ۲، چاقی و لیپو دیستروپی کامل دیده می‌شود (۱). پاتوژنز در این موارد ممکن است اتصال انسولین با رسپتور فاکتور رشد شبه انسولینی روی کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های درمال باشد (۲۶).

در مطالعه‌ای روی ۲۲۳ بیمار مبتلا به AN، حدود ۵۰٪ 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 (کارسر معده)، عوارض داروهایی مثل اسیدنیکوتینیک و کورتیکواستروئیدها و استروژن‌ها مثل دی اتیل استیل بسترول یسا همراه 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، هیپرکراتوز و آکانتوز وجود دارد. به علت ضخامت اپی‌تلیوم حاوی کراتین رنگ تیره است (۶). هر چند

افزایش ضایعه‌ها روی زواید استخوانی می‌تواند بیان‌گر ارتباط ضایعات با تروما مخصوصاً در افراد دیابتی دچار نورویپاتی باشد (۲۰).

در مورد ارتباط تغییرات میکروآنژیوپاتیک DD با رتینوپاتی و نورویپاتی نظرهای متناقضی وجود دارد. در یک جمع بندی می‌توان گفت به نفع و ضرر نقش میکروآنژیوپاتی در ایجاد DD شواهد متعددی وجود دارد (۲۱، ۲۰). 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 diabeticorum, 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 نورویپاتی 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 بیش‌تر پشت و کناره‌های ساق و پشت پا 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. دو نوع تاول شرح داده شده است که نوع شایع‌تر، اسکار نمی‌گذارد و به واقع شکافی داخل اپیدرمی 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، جداشدگی داخل و زیر اپی‌تلیالی بدون آکانتولیز مشاهده می‌شود (۲۴). پاتوژنز ضایعه به طور قطع 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 تروما عامل پاتوژنیک

اپی‌درم ثانویه به خارا شدن می‌شود و اختلال خون‌رسانی ناشی از واسکولوپاتی دیابتی، زمینه را برای نکروز لوکالیزه درم و بیرون زدن بافت‌های مرده از ورای اپی‌درم فراهم می‌کند (۳۰). ضایعه‌ها در نواحی تروما بیش‌تر دیده می‌شوند. به نظر می‌رسد میکروآنژیوپاتی نیز در ایجاد ضایعه‌ها دخیل باشد (۳۲).

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

لیکن پلان (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 ۰/۵۵ درصد تا ۵/۷ درصد دیابتی‌ها مشاهده شده است. در یک گزارش، در دیابت نوع I، در ۵/۷۵ درصد LP دهانی دیده شده است که به طور معنی‌داری بالاتر از جمعیت عمومی است ولی اختلاف معنی‌داری در شیوع LP دهانی در دیابت نوع II با جمعیت عمومی پیدا نشده است (۳۶).

برخی مؤلفان بر این باورند که آن‌چه 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 پایین آورنده قندخون باشد (۳۷).

ضایعه‌ها غالباً علامتی 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 Dermatitis (APD)

مشخصه این بیماری‌ها از بین رفتن 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 خارش‌دار ۲ تا ۱۰ میلی‌متری، هیپرکراتوتیک، گنبدی، اغلب ناف‌دار روی اکستانسور اندام‌ها، تنه و پشت دست و با شیوع کم‌تری در صورت هستند (۱۷).

در بافت‌شناسی، کانال‌های ترانس اپی‌درمال پر از کراتین، دبری هسته‌ای پیکنوئیک، سلول‌های التهابی، الاستین و کلاژن به یک اپی‌درم آکانتوتیک رسوخ یافته است. با پیش‌رفت بیماری، الاستین ناپدید و کلاژن موجود به رنگ بازوفیلیک 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).

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

می‌شود و سپس به دیگر انگشتان گسترش می‌یابد. محدودیت حرکت، اول در حرکت‌های فعال دست ولی بعد در حرکت‌های پاسیو، دیده می‌شود. محدودیت فلکسیون در مراحل انتهایی قابل ملاحظه خواهد بود. مفاصل، مستقیماً گرفتار نیستند و سفتی عمدتاً به علت حضور غیرطبیعی کلاژن در بافت‌های 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 پاپول‌های متعدد، گروهی کوچکی هستند که در سطح اکستانسور انگشتان یا نزدیک *knuckles* یا دور ناخن ظاهر می‌شوند. سندرم دوپویرترن ممکن است روی سندرم دست دیابتی سوار شود (۴۰).

در اغلب پژوهش‌ها بین سندرم دست دیابتی با کنترل دراز مدت قند خون در دیابتی‌ها ارتباطی مشاهده نشده است و نظرات در مورد ارتباط سندرم دست دیابتی با طول مدت دیابت متناقض است. مؤلفان متعددی بر این باورند که سندرم دست دیابتی یک شاخص عوارض میکروواسکولر دیابت نظیر رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی است (۴۱ و ۴۲).

مشخصه اسکلرودرمای دیابتی اندوراسیون غیر گوده‌گذار منتشر پوست با از بین رفتن خطوط پوستی روی پشت، گردن و شانه توأم است که در موارد اندکی به صورت، بازوها، سینه و شکم نیز گسترش می‌یابد (۸). هر چند اغلب، بدون علامت است ولی امکان دارد در موارد شدید و طول کشیده با ناراحتی در گردن و درد پشت همراه باشد که این موارد بیش‌تر در مردان چاق که NIDDM بد کنترل شده دارند دیده می‌شود (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- دیابتی‌ها معمولاً یک افزایش ضخامت بدون علامت پوست دارند.

۲- *Diabetic hand syndrome* (سندرم محدودیت تحرک مفصلی، کایروآرتروپاتی، *waxy skin and stiff joints*، سندرم شبه اسکلرودرما، اسکلروداکتیلی دیابتی) که شامل تغییرات شبه اسکلرودرما در پوست انگشتان همراه محدودیت حرکت مفصلی است (۱).

۳- *Diabetic scleroderma*

اشکال در DTS، شامل کلاژن غیرطبیعی است که به علت گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی تسریع می‌شود یا هیپرگلیسمی ایجاد می‌کند، این گلیکوزیلاسیون به تولید کلاژنی منجر می‌شود که با هم باندهای پایدار تشکیل می‌دهند و به کلاژناز مقاومت و در نتیجه در بافت‌ها تجمع می‌یابند (۱).

تئوری‌های دیگر عملکرد انسولین به عنوان یک فاکتور رشد در تولید بیش از حد کلاژن، کاهش فشار اکسیژن موضعی به خاطر میکروآرتروپاتی و تحریک سنتز کلاژن و گلیکوز آمینو گلیکان و سیله فیرو بلاست‌ها هستند (۳۸). به طور معمول ضخامت پوست بر اساس سن، جنس و منطقه آناتومیک متفاوت است ولی در مجموع معمولاً تا ۲۰ سالگی افزایش می‌یابد و از آن پس شروع به کاهش می‌کند. در مطالعه‌های متعددی، در مبتلایان به دیابت وابسته به انسولین در مقایسه با گروه کنترل همسان از لحاظ جنس و سن افزایش ضخامت پوست ساعد نشان داده شده است (۳۹).

سندرم دست دیابتی در دیابت غیر وابسته به انسولین هم مانند دیابت وابسته به انسولین گزارش شده و شیوعی معادل ۸ تا ۵۰ درصد برای آن ذکر کرده‌اند. این سندرم با سفتی مفاصل PIP, MCP معمولاً در انگشت پنجم شروع

می‌شوند، ضایعه‌های اولیه حاوی تری گلیسیرید به طور پیش‌رونده‌ای در حین بهبود، مملو از کلسترول می‌شود (۴۴،۴۵). گزارتهای منتشر 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). اریتم در افراد دارای موهای بلوند و قرمز به علت کاهش ملانین پوست واضح‌تر است. امکان دارد رنگ قرمز ناشی از میکروآنژیوپاتی، افزایش حساسیت به نور خورشید یا دهیدراتاسیون باشد (۴۶،۴۷). کنترل دقیق‌تر گلوکز ممکن است منجر به بهبود ظاهر بیمار شود (۴).

Yellow skin

در کاروتنمی رنگ زرد پوست در نواحی با فعالیت زیاد سبزه و نواحی دارای لایه شاخی ضخیم مثل کف دست و پایش‌تر به چشم می‌خورد و خلاف هیپرلیپوپروتینمی، در ملتحمه تغییر رنگ نشان نمی‌دهد. در گزارش‌های اولیه کاروتنمی 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 کاروتن به ویتامین A در کبد دیابتی‌ها از دیگر علل ایجاد کاروتنمی در دیابت است (۲۷). در یک مطالعه، سطوح کاروتن افراد دیابتی مبتلا به پوست زرد طبیعی بود (۱۷). در واقع ممکن است در دیابت، کاروتن به طور غیرعادی در پوست تجمع یابد ولی به نظر می‌رسد علت رنگ زرد پوست، تجمع کلان گلیکوزیده در درم باشد (۴۷).

سایر موارد

ویتیلیگو، سندرم ورنر، سودوگزانوما الاستیکوم، لیپوید پروتئینوزیس، سارکوم کاپوسی (۱۷)، پورپورای پیگمانته، clear cell syringoma (۱)، درماتیت هرپتی فرم (۲۷)

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

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

گزانتموم

گزانتموم منتشر به صورت پاپول‌های مجزای زرد رنگ کوچک در زمینه‌ی اریتماتوز، روی باسن، زانو و آرنج که به صورت ناگهانی ظاهر می‌شوند بروز می‌کند (۴). اغلب همراه با فنومن کوبنر است و امکان دارد خارش دار یا حساس باشد. ممکن است گزانتموم‌های متعدد با هم یکی شوند و به صورت گزانتموم توبروس تظاهر یابند. گزانتموم‌های منتشر همراه با افزایش لیپوپروتئین‌های حاوی تری گلیسیرید (شیلومیکرون، VLDL) ظاهر می‌شوند. تغییرات چربی ممکن است ناشی از هیپرتری گلیسیریدمی 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 گزانتموم متعدد عمدتاً بدون علامت است ولی تشخیص دقیق آن حائز اهمیت است چرا که این ضایعه‌ها اغلب اولین نشانه هیپرتری گلیسیریدمی شدید و دیابت درمان نشده هستند. در بافت‌شناسی، هیستوسیت‌های کف‌آلود حاوی چربی همراه با ارتشاح مخلوط لنفوسیت و نوتروفیل در درم تجمع می‌یابند. کنترل دیابت یا هیپرلیپیدمی زمینه‌ای به از بین رفتن گزانتموم منجر می‌شود. از آن جایی که تری گلیسیریدها در گزانتموم متعدد راحت‌تر از کلسترول جابه‌جا

اوتیت خارجی بدخیم عفونت ناشایع و مرگ بار مجرای گوش خارجی با احتمال درگیری استخوان جمجمه و قسمت داخل جمجمه است. اغلب علت آن پسودومونا است و شست و شوی گوش با آب بیش تر ممکن است نقشی اتیولوژیک داشته باشد (۴۹). در حدود ۷۰ تا ۹۴ درصد بیماران مبتلا به اوتیت 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 ترک دار تظاهر می‌یابد. در مورد ایجاد استوماتیت انگولار افزایش غلظت گلوکز بزاق را مسوول می‌دانند (۴۷).

پارونیشی کاندیدایی عودکننده به صورت چین ناخن اریتماتو و متورم و جدا شدن ناخن از حاشیه‌ها و در نتیجه دیستروپی ناخنی تظاهر می‌یابد و تشخیص آن با وجود شودهیف و اسپوره‌های کاندیدا در نمونه هیدروکسید پتاسیم امکان‌پذیر 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 (بیش تر 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 درگیر می‌کند که حالت اخیر همراه با خارش شدید و ولو است. امکان دارد در مردان مسن ختنه نشده دیابتی، بالانیت و فیموزیس روی دهد. در مورد ارتباط افزایش شیوع درماتوفیتوز با سطح گلوکز خون، نظریه‌های متناقضی موجود است (۵۲ و ۵۱). در یکی از پژوهش‌ها نشان داده شده است که میزان عفونت درماتوفیتی ناخن، انگشتان پا در

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

۲- عفونت‌های پوستی همراه با دیابت

عفونت‌های پوستی در ۲۰ تا ۵۰ 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، هیپویدروز، اختلال عروقی محیطی، نورروپاتی دیابتی، کاهش فاگوسیتوز و فعالیت کشتن سلول‌ها، اختلال چسبندگی لکوسیتی و تأخیر در کموتاکسی در افراد دیابتی باشد (۱۴ و ۸ و ۷). تحقیق‌های اخیر نشان می‌دهد که عملکرد و پاسخ سلول‌های T پوستی به چالش آنتی‌ژنی در افراد مبتلا به دیابت شیرین کاهش یافته است (۴۸).

عفونت‌های باکتریال

عفونت‌های پیودرمایی مانند زردزخم، فولیکولیت، کورک و کفگیرک، اکتیما و باد سرخ ممکن است در افراد دیابتی شدیدتر و گسترده‌تر از افراد عادی باشند. امکان دارد عفونت زخم‌های پا در این افراد سریعاً به سمت گانگرن و قطع عضو پیش‌رفت کند. عفونت سودومونایی فضای بین انگشتان از لحاظ بالینی شبیه درماتوفیتوز 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 ضروری‌اند. به رغم اقدام‌های پیش‌گیرانه مناسب، باز هم ایجاد زخم و عفونت پا شایع است. زخم عفونی، تشخیصی بالینی است و نتیجه کشت سطحی از اکثر این گونه زخم‌های دیابتی پاتوژن‌های متعددی را شامل کوکسی‌های گرم مثبت و گرم منفی و عوامل بی‌هوازی نشان خواهد داد. پس از دبریدمان، 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، دبریدمان، 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 فوقانی گردنی می‌شوند. علت این امر می‌تواند دژنره شدن آکسونی یا رشد نابه‌جای رشته‌های عصبی باشد. این حالت ممکن است پس از پیوند کلیه بهبود یابد. درمان، شامل مصرف آنتی‌کولینرژیک‌های خوراکی، کلونیدین و گیلکوپیرولات 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 خارش‌دار در محل تزریق ممکن است بلافاصله در عرض ۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت از تزریق، ایجاد شود یا ۴ ساعت یا بیش‌تر به تعویق

بیماران دیابتی ۲/۷۷ برابر افراد غیردیابتی است. علاوه بر این، بیماری عروق محیطی یک نشانگر بارز 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 آن‌جا که ماسراسیون و شکاف‌های پوستی می‌توانند به عنوان محلی برای ورود باکتری‌های عامل عفونت‌های خطرناکی چون سلولیت عمل کنند، در دیابتی‌ها، تیناپدیس باید همواره و به جدیت درمان شود (۱).

۳- علایم پوستی عوارض 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 ۱۴ تا ۲۴ درصد بیماران مبتلا به دیابت که دچار زخم پا هستند در نهایت تحت عمل قطع عضو قرار می‌گیرند (۵۴). نوروپاتی محیطی (۷۰-۶۰ درصد)، ایسکمی عروق محیطی (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: مذکربودن، دیابت بیش از ده سال، نوروپاتی محیطی، اشکال ساختاری پا، اختلال عروق محیطی، 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).

به‌ترین درمان زخم‌های دیابتی پیش‌گیری از بروز آن‌ها در افراد در معرض خطر از طریق شناسایی و آزمون آن‌ها است. اقدام‌های ارتوپدی برای کاهش فشارهای پوستی

لیپوهیپرتروفی که به صورت ندول‌های نرم درمال ظاهر می‌شود در افراد بالغ نظیر لیوم بوده، در نواحی تزریق مکرر انسولین ایجاد می‌شود و ممکن است نوعی پاسخ به اثر لیپوژنیک انسولین باشد (۴). امکان دارد نواحی تزریق مزمن کاهش حس پیدا کنند. تعویض محل تزریق می‌تواند از لیپوهیپرتروفی جلوگیری کند و آن را بهبود بخشد. از عوارض دیگر تزریق انسولین می‌توان به کلونید، پاپول‌های هیپرکراتوتیک، پورپورا و پیگمانتاسیون 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 بثورات ماکولوپاپولار است و غالباً به رغم ادامه‌ی درمان ناپدید می‌شود (۴). سایر واکنش‌های دارویی پوستی گزارش شده عبارتند از: اریتم ژنرالیزه، کهیر، حساسیت به نور، بثورات لیکنوئیدی، اریتم مولتی‌فرم، درماتیت اگسفلویاتو و اریتم ندوزوم (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 الکل روی می‌دهد و به تدریج طی چند ساعت بهبود می‌یابد (۲۷).

همراه با سولفونیل اوره‌های نسل دوم نظیر گلی‌بوراید، گلی‌پیزاید و گلی‌مپیراید نیز واکنش‌های پوستی مشاهده شده‌اند. شایع‌ترین واکنش‌های پوستی همراه با گلی‌بوراید عبارت از اریتم، اگزاتم، حساسیت به نور، خارش و کهیر است. همین‌طور واکنش‌های مشابهی نیز با متفورمین گزارش شده است (۵۹).

افتد (۱۷). ممکن است در پاسخ به ناخالصی ترکیبات انسولین، پروتئین‌های خوکی یا گاوی، پلی‌پپتیدهای اضافی مانند پروانسولین، نگه‌دارنده‌هایی چون پارابن، افزودنی‌هایی چون روی یا حتی به خود مولکول انسولین واکنش‌های آلرژیک ایجاد شوند. یک مورد گزارش از واکنش آلرژیک به لاتکس موجود در سرنگ انسولین گزارش شده است (۵۷). انسولین خالص شده یا نو ترکیب باعث کاهش شیوع آلرژی 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 آلرژیک سیستمیک به انسولین به شکل کهیر ژنرالیزه و به ندرت آنافیلاکسی تظاهر می‌یابد (۱).

ممکن است لیپوآتروفی و لیپوهیپرتروفی (لیپویدستروفی) در یک بیمار به صورت هم‌زمان 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 ایمنی توأم با آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی باشد. علل مطرح دیگر ترومای سرمایی ناشی از تزریق انسولین سرد، ترومای مکانیکی ناشی از زاویه اشتباه تزریق، اثر الکل 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 نو ترکیب انسانی باعث کاهش لیپوآتروفی می‌شود (۸).

جدول شماره ۱- وضعیت های پوستی مرتبط با دیابت

عارضه	درصد فراوانی در دیابتی‌ها	تظاهر بالینی	محل شایع ضایعات	یافته‌های پاتولوژیک
نکروبیوزیس لیونیدیکا	۱/۳ تا ۱/۶	پلاک اریماتو با حدود نامنظم و حاشیه برآمده که به تدریج بزرگ‌تر می‌شود و رنگی زرد-قهوه‌ای همراه با فرورفتگی پیدا می‌کند	قدام تپا یا قوزک داخلی	کلاژن دژنره در درم که با هیستوسیت‌های با نمایی نردبانی احاطه شده
گرانولوم آنولار	نامعلوم	پاپول‌های قرمز تا ارغوانی گنبدی شکل با آرایش حلقوی	ساعد، مچ دست، ساق و مچ پا	دژنراسیون فوکال کلاژن در درم فوقانی و میانی، هیستوسیت‌های با نمای نردبانی دور باندهای کلاژن و موسین فراوان درم
درمویاتی دیابتی	۳۳ تا ۳۹	پاپول یا پلاک‌های متعدد قرمز که کم‌کم به سمت ماکول‌های آتروفیه هیپرپیگمانته با پوسته اندک می‌رود	سطح اکستانسور زانو به پایین	اپیدرم نازک با عروق درم پاپی ضخیم، رنگ‌پذیری با PAS و مقاومت به دیاستاز
تاول دیابتی	۰/۵	تاول‌های بدون درد روی یک زمینه بدون التهاب، به صورت ناگهانی	پشت و کناره‌های ساق و پشت پا	شکاف داخل اپیدرمی یا جداشدگی داخل و زیر اپی‌تلیالی بدون آکانتولیز
آکانتوز نیگریکانس	۵۰	پلاک‌های هیپرپیگمانته مخملی	چین‌ها مخصوصاً گردن و آگریلا	پاپیلوماتوز، هیپرکراتوز و آکانتوز
Acquired perforating dermatosis	نامعلوم	ضایعه‌های ندولر و پاپولر خارش‌دار هیپرکراتوتیک، گنبدی و اغلب ناف‌دار	اکستانسور اندام‌ها، تنه و پشت دست	کانال‌های ترانس اپی‌درمال پر از کراتین، الاستین و کلاژن به یک اپی‌درم آکانتوتیک رسوخ یافته است. کلاژن موجود به رنگ بازوفیلیک و به شکل یک cup-shaped plug مشاهده می‌شود.
لیکن پلان دهانی	۵/۷ تا ۰/۵۵	ضایعه‌های سفید رنگ شبکه‌ای	مخاط دهان	دژنراسیون واکوتولار لایه بازال، اجسام کلونید
اسکلرودرمای دیابتی	۲/۵ تا ۱۴	اندوراسیون غیر گوده گذرا منتشر توأم با از بین رفتن خطوط پوستی	پشت، گردن و شانه	افزایش قابل ملاحظه ضخامت درم، افزایش ماست سل‌ها، تجمع هیالورونیک اسید
گزانتوما	نامعلوم	پاپول‌های مجزای زرد رنگ کوچک در زمینه اریماتو	باسن، زانو و آرنج	هیستوسیت‌های کف‌آلود حاوی چربی همراه با ارتشاح مخلوط در درم
Yellow skin	۱۵		نواحی دارای لایه شاخی ضخیم مثل کف دست و پا	تجمع کلاژن گلیکوزیله در درم

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 diabetecorum. *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, Kragenhuhl BH et al. Bullosis diabetecorum 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, Nerld GH. 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 diabeticorum 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 inducible 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 care. *Diabetes Care* 1999; 22: 1354.
- 55-Miller OF. Ambulatory care of the diabetic wound. *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.