

## دیابت و پوست

دکتر محبوبه سادات حسینی<sup>۱</sup>، دکتر امیر هوشمنگ احسانی<sup>۲</sup>، دکتر سیاوش طوسی<sup>۳</sup>، دکتر رضا محمود رباطی<sup>۴</sup>

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

تظاهرهای 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. تظاهرهای 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 ۱۳۹۴؛ دوره ۸ (۵)

دریافت مقاله ۱۶/۴/۲۰ | اعلام قبولی: ۱۶/۵/۶

پوستی شایع تر و ضایعه‌ها خود اینمی پوستی در نوع I رایج‌تر است<sup>(۱)</sup>. ایکتیوز اکتسابی شایع‌ترین تظاهر پوستی در بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع I است. در مجموع بروز تظاهرهای جلدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I به مدت زمان بیماری و همچنین به بروز عوارض میکروواسکولار بستگی دارد<sup>(۲)</sup>. 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<sup>(۲)</sup>.

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

۱- بیماری‌های پوستی در رابطه با دیابت

دیابت شیرین (DM)، شایع‌ترین بیماری اندوکرین و در ۹۰ درصد موارد از نوع غیروابسته به انسولین (نوع II) می‌باشد<sup>(۱)</sup>. 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<sup>(۲)</sup>. بروز تظاهرات پوستی تقریباً در حدود دو سوم بیماران مبتلا به دیابت نوع I و II بروز می‌کند. تظاهرهای پوستی در اثر عوارض میکروواسکولار دیابت، اختلال بهبود زخم و سایر مکانیسم‌های ناشناخته روی می‌دهد<sup>(۳)</sup>. هر چند در مجموع بروز تظاهرهای پوستی در نوع I و II دیابت تفاوتی نمی‌کند ولی در نوع II بروز عفونت‌های

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

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

تدریج بزرگتر شده و رنگی زرد - قهقهه‌ای که سطحی تلائذکاتیک 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 در دنگ نیست و به حس pinprick و لمس سطحی، غیرحساس است، اما امکان دارد با تروما یا خود به خود، زخمی و در دنگ شود. در ۱۳ تا ۱۹ درصد موارد، بعد از ۶ تا ۱۲ سال، پس رفت خود به خودی دیده می‌شود، ولی اسکار آتروفیک بر جایی می‌ماند(۹). ایجاد زخم، جدی ترین 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 بازا 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: اندازه تریت ابلیتران، واسکولیت به واسطه اینمی و فاکتورهای اینمی دیگر، افزایش حساسیت تأخیری، گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی، نقایص کلائز و تجمع پلاکتی، اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها و نارسایی عروقی.

در بافت‌شناسی در درم کلائز دُزره که با هیستوسیت‌هایی با نمای نزدبانی احاطه شده همراه با ارتباخ لنفوسيتی، 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 تمامی مقاله‌های مرتبط با تظاهرها و عوارض پوستی دیابت در EMBASE و Medline و TA تاریخ اول فوریه ۲۰۰۵ مژوی 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 ۱/۶ تا ۰/۳ 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 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 (متوجه 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 دوربیندهای 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. موفقیت درمانی با استروئید موضعی، سیستمیک و داخل ضایعه، ایزوترینوئین، کلرامبوسیل، فریز کردن، کلرپروپامید، 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 اکستانسور زانو به پایین است که کم کم به سمت ماکول‌های آتروفیه هیپرپیگماته با پوسته اندک می‌رود. ممکن است ضایعه‌ها در ساعده، ران و قوز که خارجی هم دیده شوند و این امکان وجود دارد که با پدیدارشدن ضایعه‌های جدید، ضایعه‌های قدمی ترازین بروند (۱).

در بافت‌شناسی، اپiderم نازک با عروق درم پاپی ضخیم، مواد دارای خاصیت افزایش رنگ پذیری با PAS و مقاومت به دیاستاز همراه ارتشاح لغوه‌هیستوستی 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، سیکلولسپورین، نیکوتین امید با دوز بالا، کلوفازیمین، پتوکسی فیلین، آسپرین و دی‌پیرید امول 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 با لیزر برای کاهش تلائٹکتازی، 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 لوكاليزه 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 لوکاليزه شایع‌ترین شکل GA است که اغلب در کودکان و افراد بالغ جوان بروز می‌کند (۱۰). تحقیقات مختلفی نشان داده‌اند که GA ژنرالیزه، مخصوصاً در سالمندان با DM همراهی دارد (۱۷)، ولی هیچ مطالعه‌ای به طور قطع تایید‌کننده این مسئله نبوده است. به رغم این تنافض‌ها منطقی است که همه بیماران مبتلا به GA ژنرالیزه از نظر بی‌تحملی به گلوکز آزمایش شوند. با وجود تنافض‌های موجود، اغلب محققان بر این عقیده هستند که DM در بیماران مبتلا به GA با شروع در بزرگسالی و انواع ژنرالیزه و پروفوران آن به طور شایع تری مشاهده می‌شود و این بیماران سیری مزمن و عود‌کننده از GA را تجربه می‌کنند (۱۸). هیچ تصوری که مورد توافق عمومی باشد در مورد علست 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 فرابنتش همراه با نوروپاتی هستند. با توجه به تشخیص افتراقی‌های 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 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 Nigricans

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

در مطالعه‌ای روی ۲۲۳ بیمار مبتلا به AN، حدود ۷۵٪ بیماران در ده پنجم عمر شان 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 کورتیکواستروئیدها و استروئن‌ها مثل دی‌ایتل استیل بسترون یا 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، هیپرکراتوزو آکانتوز وجود دارد. به علت ضخامت اپی‌تیلیوم 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 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 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 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 اپی‌تیلیالی بدون آکانتولیز مشاهده می‌شود(۲۴). پاتولوژی 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 ترومما عامل پاتولوژیک

اپی درم ثانویه به خاراندن می‌شود و اختلال خون رسانی ناشی از واسکولوپاتی دیابتی، زمینه را برای نکروز لوکالیزه درم و بیرون زدن بافت‌های مرده از ورای اپی درم فراهم می‌کند (۳۰). ضایعه‌ها در نواحی ترومما بیشتر دیده می‌شوند. به نظر می‌رسد میکروآژیوپاتی 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 موضعی، رتینوئید موضعی و سیستمیک، UVB، PUVA، 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 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 بینا 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 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 Performing Dermatosis (APD)

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

elastosis perforans serpiginosa ۱

reactive perforating collagenosis ۲

Kytle's disease ۳

perforating folliculitis ۴

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، گنبده، اغلب ناف‌دار روی اکستنسور اندام‌ها، تن و پشت دست و با شیوع کمتری در صورت هستند (۱۷).

در بافت‌شناسی، کانال‌های ترانس اپی‌درمال پر از کراتین، دبری هسته‌ای پیکتوئیک، سلول‌های التهابی، الاستین و کلائز به یک اپی‌درم آکانتوتیک رسوخ یافته است. با پیش‌رفت بیماری، الاستین ناپدید و کلائز موجود به رنگ بازووفیلیک و به شکل یک plug با همودیالیز 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 پاتوژنز بیماری این است که اختلال‌های متابولیک ناشی از نارسایی مزمن کلیه و دیابت موجب تخریب بافت همبند درم سطحی می‌شود تصوری 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، دیده می شود. محدودیت فلکسیون در مراحل انتهایی قابل ملاحظه خواهد بود. مفاصل، مستقیماً گرفتار نیستند و سفتی عمدتاً به علت حضور غیرطبیعی کلازن در بافت های اطراف مفصلی است<sup>(۷)</sup>.

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 اکستانسور انگشتان یا نزدیک knuckles یا دور ناخن ظاهر می شوند. سندروم دوبویترن ممکن است روی سندروم دست دیابتی سوار شود<sup>(۴۰)</sup>. 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<sup>(۴۱) و (۴۲)</sup>.

مشخصه اسکلرودرمای دیابتی اندوراسیون غیر گوده گذار متشر 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 می یابد<sup>(۸)</sup>. 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 می شود<sup>(۱)</sup>. اسکلرودرمای دیابتی یک یماری همراه با دیابت طولانی مدت است و با چاقی همراهی دارد. اغلب بیماران به دیابت نوع ۲ مبتلا هستند<sup>(۱۰)</sup>. هر چند اسکلرودرمای دیابتی در

### ضخیم شدن پوست (DTS)

#### Diabetic Thick Skin

سه نوع DTS شناخته شده است:

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

### Diabetic hand syndrome (سندروم محدودیت حرکت مفصلی)

waxy skin and stiff joints، سندروم شبه اسکلرودرم، اسکلروداکتیلی دیابتی که شامل تغییرات شبه اسکلرودرم در پوست انگشتان همراه محدودیت حرکت مفصلی است<sup>(۱)</sup>.

### Diabetic scleroderma

اشکال در DTS، شامل کلازن غیرطبیعی است که به علت گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی تسریع می شود یا هیپر گلیسمی ایجاد می کند، این گلیکوزیلاسیون به تولید کلازنی منجر می شود که با هم باندهای پایداری تشکیل می دهند و به کلازناز مقاومند و در نتیجه در بافت ها تجمع می یابند<sup>(۱)</sup>.

ثوری های دیگر عملکرد انسولین به عنوان یک فاکتور رشد در تولید بیش از حد کلازن، کاهش فشار اکسیژن موضعی به خاطر میکرو آنژیوپاتی و تحریک سنتر کلازن و گلیکوز آمینو گلیکان و سیله فیربلاست ها هستند<sup>(۳۸)</sup>. 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 وابسته به انسولین در مقایسه با گروه کنترل همسان از لحاظ جنس و سن افزایش ضخامت پوست ساعد نشان داده شده است<sup>(۳۹)</sup>.

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

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

### Rubeosis facei

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 دقیق تر گلوکز ممکن است منجر به بهبود ظاهر بیمار شود(۴).

### Yellow skin

در کاروتئمی رنگ زرد پوست در نواحی با فعالیت زیاد سپاهه و نواحی دارای لایه شاخی ضخیم مثل کف دست و پاییش تر به چشم می‌خورد و خلاف هیپریلی روینمی، در متوجه تغییر رنگ نشان نمی‌دهد. در گزارش‌های اولیه کاروتئمی 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 کاروتئمی در دیابت است(۲۷). در یک مطالعه، سطوح کاروتون 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 کلائز گلیکوزیله در درم باشد(۴۷).

### سایر موارد

ویتیلیگو، سندرم ورنر، سودو گزاناتوم الاستیکوم، لیپوئید پروتئینوزیس، سارکوم کاپوسی(۱۷)، پورپورای پیگماته، clear cell syringoma(۱)، درماتیت هرپتی فرم(۲۷)

۲/۵ تا ۱۴ درصد دیابتی‌ها دیله 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. استروئید قوی موضعی یا داخل ضایعه، کنترل شدید گلوکز با پمپ انسولین، پنی‌سیلامین، انسولین داخل ضایعه، Bath-PUVA، متورکسات با دوز کم، پروستاگلاندین E<sub>1</sub> و پنتوکسی فیلین موقتی‌های درمانی محدودی به همراه داشته‌اند(۴۳).

### گزاناتوم

گزاناتوم منتشر به صورت پاپول‌های مجرای زرد رنگ کوچک در زمینه اریتماتو، روی باسن، زانو و آرنج که به صورت ناگهانی ظاهر می‌شوند بروز می‌کند(۴). اغلب همراه با فتومن کوبنراست و امکان دارد خارش دار یا حساس باشد. ممکن است گزاناتوم‌های متعدد با هم یکی شوند و به صورت گزاناتوم توپروس ظاهر یابند. گزاناتوم‌های منتشر همراه با افزایش لیپوپروتئین‌های حاوی تری گلیسیرید (شیلومیکرون، VLDL) ظاهر می‌شوند. تغییرات چربی ممکن است ناشی از هیپرتري 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 گزاناتوم متعدد عمدتاً بدون علامت است ولی شخص دقیق آن حائز اهمیت است چرا که این ضایعه‌ها اغلب اولین نشانه هیپرتري گلیسیریدمی شدید و دیابت درمان نشده هستند. در بافت‌شناسی، هیستیوسمیت‌های کف‌آلود حاوی چربی همراه با ارتشاج مخلوط لنفوسيت و نوتروفیل در درم تجمع می‌یابند. کنترل دیابت یا هیپرلیپیدمی زمینه‌ای به از بین رفتن گزاناتوم منجر می‌شود. از آن جایی که تری گلیسیریدها در گزاناتوم متعدد راحت‌تر از کلسترول جایه جا

اویت خارجی بدخیم عفونت ناشایع و مرگبار 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 بیشتر ممکن است نقشی اتوولوژیک 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 تظاهر 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 تظاهر 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 درگیر 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 درماتوفیتوز با سطح گلوکز خون، نظریه‌های متناقضی موجود است (۵۱ و ۵۲). 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 Lawrence-Seip و partial lipoatrophy ممکن است به طور ثانویه با دیابت همراه باشند (۱).

### ۲- عفونت‌های پوستی همراه با دیابت

عفونت‌های پوستی در ۵۰ تا ۲۰ 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، هیپوهیدروز، اختلال عروقی محیطی، سوروباتی دیابتی، کاهش فاگوسیتوز و فعالیت کشنن سلول‌ها، اختلال چسبندگی لکوسیتی و تأخیر در کموتاکسی در افراد دیابتی باشد (۱۶ و ۱۷). تحقیق‌های اخیر نشان می‌دهد که عملکرد و پاسخ سلول‌های T پوستی به چالش آتنی‌زنی در افراد مبتلا به دیابت شیرین کاهش یافته است (۴۸).

### عفونت‌های باکتریال

عفونت‌های پیودرمایی مانند زردخشم، 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 شایع تر 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 پاتولوژی‌های متعددی را شامل کوکسی‌های گرم مثبت و گرم منفی و عوامل بی‌هوایی 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 گردند می‌شوند. علت این امر می‌تواند دژنره شدن آکسونی یا رشد نابه جای 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 بلا فاصله 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 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 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(۵۲) 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 (۶۰-۷۰ درصد)، ایسکمی عروق محیطی (۱۵-۲۰ درصد) یا ترکیبی از نوروپاتی و بیماری عروقی (۱۵-۲۰ درصد) می‌توانند به عنوان علت زمینه‌ای زخم‌های پای دیابتی عمل کنند(۵۵). عوامل خطر در ایجاد زخم پا یا قطع عضو عبارتند از: مذکوربودن، 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 آزموش آن‌ها است. اقدام‌های ارتوپدی برای کاهش فشارهای پوستی

لیپوهیرتروفی که به صورت ندول‌های نرم در مال ظاهر می‌شود در افراد بالغ نظیر لپیوم بوده، در نواحی تزریق مکرر انسولین ایجاد می‌شود و ممکن است نوعی پاسخ به اثر لیپوژنیک انسولین باشد<sup>(۴)</sup>. 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 کلوبئید، پاپول‌های هیرکراتوتیک، پورپورا و پیگماناتاسیون موضعی اشاره کرد<sup>(۴۶)</sup>.

### 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 ماقولوپاپولار است و غالباً به رغم ادامه‌ی درمان ناپدید می‌شود<sup>(۴)</sup>. سایر واکنش‌های دارویی پوستی گزارش شده عبارتند از: اریتم ژنرالیزه، کهیر، حساسیت به نور، بثورات لیکنوئیدی، اریتم مولتی فرم، درماتیت اکسفولیاتیو و اریتم ندوژوم<sup>(۵۹)</sup>. کلرپروپامید در ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد، واکنش شبه دی‌سولفیرام ایجاد می‌کند که به شکل گرگفتن، 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<sup>(۲۷)</sup>.

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، اگزانتم، حساسیت به نور، خارش و کهیر است. همین طور واکنش‌های مشابهی نیز با متفورمین گزارش شده است<sup>(۵۹)</sup>.

افتاد<sup>(۱۷)</sup>. ممکن است در پاسخ به ناخالصی ترکیبات انسولین، پروتئین‌های خوکی یا گاوی، پلیپیتیدهای اضافی مانند پروانسولین، نگه دارنده‌هایی چون پارابن، افزودنی هایی 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<sup>(۵۷)</sup>. انسولین خالص شده یا نوترکیب باعث کاهش شیع آلرژی تا ۰/۱۰ درصد می‌شود<sup>(۴)</sup>. 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<sup>(۱)</sup>.

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<sup>(۲۷)</sup>. علت این حالت می‌تواند خاصیت لیپولیتیک انسولین یا یک پروسه التهابی ناشی از کمپلکس اینمنی 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 حين تزریق و تولید فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا است<sup>(۵۹)</sup>. 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<sup>(۸)</sup>.

## جدول شماره ۱- وضعیت‌های پوستی مرتبط با دیابت

عارضه در دیابتی‌ها	درصد فراوانی در دیابتی‌ها	تظاهر بالینی	محل شایع ضایعات	یافته‌های پاتولوژیک
نکروبیوزیس لیونیدیکا	۰/۳ تا ۱/۶	کلاژن دژنره در درم که با هیستوسیت‌های حاشیه برآمده که به تدریج بزرگ‌تر داخلی با نمایی تردبانی احاطه شده می‌شود و رنگی زرد-قهوه‌ای همراه با فرورفتگی پیدا می‌کند	قدام تیبا یا قوزک	پلاک اریتماتو با حدود نامنظم و پاپول‌های قرمز تا ارغوانی گبدهی ساعد، مج دست، دژنرسیون فوکال کلاژن در درم فوقانی و شکل با آرایش حلقوی ساق و مج پا
گرانولوم آنولار	نامعلوم	ساعده، مج دست، دژنرسیون فوکال کلاژن در درم فوقانی و میانی، هیستوسیت‌های با نمایی نزدبانی دور پاندهای کلاژن و موسین فراوان درم	کلاژن دژنره در درم که با هیستوسیت‌های گبدهی ساعد، مج دست، دژنرسیون فوکال کلاژن در درم فوقانی و میانی، هیستوسیت‌های با نمایی نزدبانی دور	پاپول‌های قرمز تا ارغوانی گبدهی ساعد، مج دست، دژنرسیون فوکال کلاژن در درم فوقانی و میانی، هیستوسیت‌های با نمایی نزدبانی دور
درموسیاتی دیابتی	۳۳ تا ۳۹	پاپول یا پلاک‌های متعدد قرمز که سطح اکستنسور اپدرم نازک با عروق درم پاپی ضخیم، کم کم به سمت ماکول‌های آتروفیه زانو به پایین رنگ بدیری با PAS و مقاومت به دیاستاز هیرپیگمانته با پوسته اندک می‌رود	پشت و کناره های شکاف داخل اپدرمی یا جدادشده کی داخل	پاپول یا پلاک‌های متعدد قرمز که سطح اکستنسور اپدرم نازک با عروق درم پاپی ضخیم، کم کم به سمت ماکول‌های آتروفیه زانو به پایین رنگ بدیری با PAS و مقاومت به دیاستاز هیرپیگمانته با پوسته اندک می‌رود
تاول دیابتی آکانتوز نیگریکانس	۰/۵	تاول های بدون درد روی یک زمینه بدون التهاب، به صورت ناگهانی ساق و پشت پا و زبر ابی تیالی بدون آکانتولیز	پشت و کناره های شکاف داخل اپدرمی یا جدادشده کی داخل	پلاک‌های هیرپیگمانته مخلوط پاپیلوماتوز، هیرپرکراتوز و آکانتوز گردن و آگزیلا
نامعلوم Acquired perforating dermatosis	نامعلوم	ضايغه‌های ندولر و پاپولر خارش دار اکستنسور اندام‌ها، هیرپرکراتوزیک، گبدهی و اغلب تن و پشت دست	نافل دار	کانال‌های ترانس ابی درمال پر از کراتین، استین و کلاژن به یک ابی درم آکانتوتیک رسوخ یافته است. کلاژن موجود به رنگ بازو فیلیک و به شکل یک cup-shaped plug مشاهده می‌شود.
لیکن بلان دهانی اسکلرودرمای دیابتی گرانтомا	۰/۵۵ تا ۰/۷	ضايغه‌های سفید رنگ شبکه‌ای مخاط دهان پشت، گردن و شانه باز، زانو و آرنج در زمینه اریتماتو	مخاط دهان	دژنرسیون واکنولار لایه بازال، اجسام کلوبنید اندوراسیون غیرگوده گذرا منتشر توأم با از بین رفت خطوط پوستی پاپول‌های مجزای زرد رنگ کوچک باسن، زانو و آرنج همراه با ارتتاح مخلوط در درم
Yellow skin	۱۵	نواحی دارای لایه تجمع کلاژن گلیکوزیله در درم شاخی ضخیم مثل کف دست و پا	نواحی دارای لایه تجمع کلاژن گلیکوزیله در درم شاخی ضخیم مثل کف دست و پا	نوایی دارای لایه تجمع کلاژن 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. Bullosis diabetorum 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-Bernstein 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. Occurrence 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 biomedial 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 inducility 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.