

DIABETES MELLITUS: MANIFESTACIONES CUTANEAS ESTUDIO CLINICO DESCRIPTIVO

Dr. Fernando Rivas*
Dra. Amalia Panzarelli**

Rivas F, Panzarelli A. Diabetes Mellitus: Manifestaciones Cutáneas. (**Estudio Clínico Descriptivo**). Derm Venez 1994; 33: 123 - 128

RESUMEN

Muchas de las manifestaciones cutáneas de la Diabetes Mellitus (DM) pueden ser un indicador temprano de complicaciones, por lo que un adecuado reconocimiento permitiría un tratamiento racional y a tiempo que evitaría manejos agresivos disminuiría las secuelas y por ende la morbilidad potencial para estos pacientes.

Motivados por ello y ante la escasez de investigaciones clínicas nacionales sobre el tema, realizamos este trabajo descriptivo sobre las diferentes manifestaciones cutáneas en Dm.

Se evaluaron 111 pacientes con Dm, de ellos 79 (71,18%) presentaron lesiones cutáneas. De este grupo, 73 (92,4%) eran diabéticos tipo II y 6 (7,6%) tipo I. Los trastornos cutáneos más frecuentes fueron las infecciones: micóticas (tiña pedis y unguis pedis) y las piodermitis, seguidas por manifestaciones inespecíficas y los trastornos vasculonerviosos, con gran prevalencia la dermatopatía diabética (62,29%).

Se enfatiza la importancia del diagnóstico precoz, el conocimiento más realista de la enfermedad por parte de los pacientes y la necesidad de mejorar los cuidados higiénicos, los cuales en la población examinada no eran ideales.

Palabras Claves: Diabetes Mellitus/Trastornos cutáneos.

ABSTRACT

Most of the cutaneous manifestations of Diabetes Mellitus can be an early indication of complications; therefore, their adequate recognition should allow rational treatment, which, used opportunely, could avoid aggressive measures, decreasing sequelae and, therefore, potential morbidity for these patients.

Due to the above, and in view of the scarcity of native clinical research on this subject, we decided to carry out this descriptive on the various cutaneous manifestations of DM.

We evaluated 111 patients with DM, 79 of them (71.18%) with cutaneous lesions. Of this group, 73(92.4%) were diabetics type II and 6 (7.6%) type I. The most frequent cutaneous disorders were infections: mycosis (tinea pedis and unguis pedis) and pyodermitis, followed by non-specific manifestations and the vascular-nervous disorders with great prevalence of diabetic dermopathies (62.29%).

We emphasize the great importance of an early diagnosis, a more realistic knowledge of the disease by the patients, and the need of improving hygienic measures, which in the population examined, were not ideal.

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad relativamente frecuente, con índices de prevalencia estimados entre un 3 y un 6% de la población y aumenta con rapidez.⁽¹⁾ Es una enfermedad compleja donde puede producirse afectación extensa de todos los sistemas orgánicos, la piel no escapa a ello, lo cual no es sorprendente, ya que es un tejido amplio y de metabolismo activo que de-

pende de combustibles orgánicos (glucosa, insulina, entre otros) para poder llevar una actividad biosintética adecuada.⁽²⁾

La DM constituye un problema de salud pública a nivel mundial por su magnitud, transcendencia vulnerabilidad y por las serias repercusiones económicas que genera.⁽³⁾ Los datos de morbilidad no son fidedignos debido a que no es una enfermedad de denuncia obligatoria. Las encuestas de prevalencia más cercanas a la realidad en el país, nos da un 4% por lo que podemos inferir que en Venezuela hay un aproximado de 800.000 diabéticos, ubicándose en el octavo lugar como causa de muerte, con

una tasa de mortalidad de 14,5% por 100.000 habitantes para 1990.⁽⁴⁾ La mortalidad afecta principalmente las edades productivas del individuo, por lo cual los programas tienen prioridad en los menores de 30 años.⁽⁵⁾ La hospitalización por DM alcanza un promedio de estancia de 20 días que junto con los cuidados multidisciplinarios que requiere el paciente, representa un costo anual que pesa mucho sobre el estado financiero de la nación.⁽⁵⁾

Desde hace varias décadas la asociación entre DM y piel ha sido notoria y cada día mejor conocida a medida que se ha ido profundizando en las patofisiología de la enfermedad y sus compli-

(*) Internista. Hospital Dr. José Ignacio Baldó (El Algodonal) Caracas.

(**) Dermatólogo. Hospital Dr. José Ignacio Baldó (El Algodonal). Caracas.

caciones. Se estima que el 30% de los pacientes con DM desarrollarán desordenes cutáneos que pueden ser un indicador temprano en diabéticos no diagnosticados o bien complicaciones en fase avanzada de la enfermedad, en este último caso, generalmente los problemas ameritan un manejo más agresivo.¹⁶

Los trastornos cutáneos son numerosos y de variada naturaleza:^(2, 7, 8)

INESPECIFICOS: Piel Diabética, prurito localizado o generalizado, rubeosis, acrocordones.

INFECCIOSOS: Piodermitis, dermatofitosis, candidiasis, eritrasma.

DISMETABOLICOS: Necrobiosis lipoídica, xantomas eruptivos, carotenosis, lipodistrofias.

VACULONERVIOSOS: Dermopatia diabética, anhidrosis, distrofia ungueal, úlceras neuropáticas (mal perforante), gangrena, ampolla diabética.

ASOCIACIONES: Porfiria cutánea tarda, acantosis nigricans, esclerodermia, vitiligo, purpura pigmentaria, defluviu capilar, liquen plano, granuloma anular, escleredema del adulto, hemocromatosis, proteinosis lipoídica, psoriasis.

REACCIONES A MEDICAMENTOS: Hipoglicemiantes orales e insulina. Urticaria, prurito, fotosensibilización, eritema multiforme, erupciones liquenoides, lipodistrofias, angioedema, shock anafiláctico (muy raro, menos del 0,2%).

Los trabajos publicados en la última década sobre asociaciones específicas de patologías cutáneas y DM son relativamente escasos y algunos contradictorios. Así pues, la prevalencia de trastornos cutáneos como la dermatopatía diabética puede alcanzar hasta un 50% de frecuencia en pacientes diabéticos y un 20% en personas de edad avanzada no necesariamente diabéticos, con test de tolerancia a la glucosa normal.^(8, 9)

Cambios dismetabólicos como Necrobiosis lipoídica (NI) se ha asociado fuertemente a DM o a una historia familiar de intolerancia a la glucosa en hasta un 42% sin embargo, la prevalencia de NI es baja en DM, estimándose en tres por mil.⁽¹⁰⁾ Por otra parte, hay eviden-

cias que sugieren que la NI y el control de la glicemia no están relacionados y que son necesarios otros factores para la aparición de la misma.⁽¹¹⁾

Alteraciones como cambios esclerodermiformes se reportan hasta en un 51% en DM, encontrándose una correlación significativa entre otros hallazgos y la duración de la diabetes.⁽¹²⁾

Cambios inespecíficos pero descritos comunmente como la rubeosis facial puede llegar hasta un 50% de frecuencia para algunos autores.⁽¹²⁾

Llama la atención los diferentes porcentajes, tan variables para las mismas manifestaciones cutáneas según los diferentes autores, bien estemos hablando de asociaciones, prevalencia o incidencia; teniendo la impresión de que al menos en nuestro medio parecieran seguir patrones de comportamiento diferentes, el problema es que han habido pocas investigaciones clínicas locales que nos avalen o descarten la incidencia o prevalencia de las diferentes manifestaciones cutáneas en DM, así como su interrelación con las otras complicaciones, tipo y duración de la enfermedad, información valiosa que nos permitiría estar alertas en el abordaje diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes diabéticos, ya que si bien en muchos casos se ha llegado al diagnóstico antes de que aparezcan algunos signos cutáneos, hay situaciones en las que el diagnóstico de la enfermedad metabólica se va facilitando en buena medida por el examen minucioso del tegumento; lo cual contribuiría a evitar las complicaciones y por ende manejos agresivos que van íntimamente ligados al aumento de la morbimortalidad.

Tomando en cuenta estas observaciones, realizamos este trabajo descriptivo sobre las diferentes manifestaciones cutáneas en pacientes con DM.

MATERIALES Y METODOS

Se evaluaron 111 (ciento once) pacientes al azar, que acudieron al Hospital Dr. "José Ignacio Baldó" (HJIB) durante el lapso Febrero-Noviembre/1993, 103 procedentes de la consulta externa del Centro Nacional de Diabetes y 8 hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna y Cirugía General.

Esta muestra simple al azar, representó el 23,2% de un total de 475 pacientes diabéticos que acudieron a este Centro durante 1993 (primera consulta y sucesiva).

Los criterios de elegibilidad se fundamentaron en ser pacientes diabéticos conocidos y registrados como tal en dicho Centro y a los de recién diagnóstico que reunieran los requisitos diagnósticos tipo I y II, según Data Group National Diabetes (tabla 1).⁽¹³⁾

Al entrar en protocolo rendían interrogatorio relativo a identificación personal, tiempo de diagnóstico, enfermedades concomitantes, complicaciones. Luego se les practicaba examen físico completo, fundoscopia directa para valorar la presencia de retinopatía proliferativa si habían signos como neovascularización en la superficie de la retina o hacia el vitreo.

En esta primera consulta se les practicaba biopsia a aquellas lesiones cutáneas que así lo ameritaran, rotulándose correctamente para estudio histopatológico convencional y manteniéndose en formaldehído al 10% hasta ser procesado por el Servicio de Anatomía Patológica del HJIB por un mismo patólogo.

Por otra parte, en aquellas lesiones que así lo ameritaran, se tomaban dos muestras de placas ungueales afectadas, escamas interdigitales o de cualquier otra lesión sospechosa para examen micológico, una para examen directo colocándose entre lámina y laminilla aclarándose con KOH para ser revisado de inmediato en el microscopio de luz y otra se colocaba en tubo de ensayo rotulándose correctamente y enviándose al Servicio de Bacteriología del HJIB para cultivo micológico. Veinte muestras se enviaron al laboratorio de micología del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas como control. Se tomaban también muestras para cultivo bacteriano en aquellas lesiones que así lo requerían, siendo conservadas en medios culturette hasta ser procesadas por el Servicio de Bacteriología del HJIB.

También se les realizaron pruebas de función renal (proteinuria y depuración de creatinina) a pacientes con afecciones cutáneas (21%) y sin afecciones cutáneas (25%) las cuales fueron pro-

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LAS DIABETES MELLITUS Y OTROS GRADOS DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA. (13) modificada.

I. DIABETES MELLITUS

- a.- Tipo I. Insulino Dependiente (DMID)
- b.- Tipo II. No insulino dependiente (DMNID)
 - 1.- No obeso
 - 2.- Obeso
- c.- Asociada a otros síndromes.
 - 1.- Enfermedad pancreática
 - 2.- Enfermedad endocrina
 - 3.- Drogas
 - 4.- Alteraciones en los receptores de insulina
 - 5.- Síndromes genéticos raros

II. INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

- 1.- No obeso
- 2.- Obeso

III. DIABETES GESTACIONAL

IV. CLASES DE ALTO RIESGO ESTADÍSTICO

- 1.- Alteraciones previas de la tolerancia a la glucosa
- 2.- Alteraciones potenciales de la tolerancia a la glucosa

cesadas en el laboratorio central de HJIB. La función renal se catalogó anormal por la presencia de proteinuria mayor de 150 mgs% en 24 horas y/o depuración de creatinina por encima o por debajo de los valores normales (98 -156 cc/min y 95 - 160 cc/min. para hombres y mujeres respectivamente).

En pacientes con menos de un año de diagnóstico de la enfermedad, previo consentimiento y colaboración, se realizó biopsia del músculo cuádriceps, con aguja trucut, para examen histológico convencional, siendo revisadas por el mismo patólogo que examinó las biopsias cutáneas.

RESULTADOS

El procesamiento de datos se realizó calculando medidas de frecuencia relativa con representación de tablas, cuadros y gráficos.

Se examinaron (111) pacientes diabéticos en edades comprendidas entre 20 y 75 años. De ellos, 79 (71,18%) presentaron lesiones cutáneas correspondiendo un 62.02% al sexo femenino y 37.97% al sexo masculino. Del grupo que presentaban lesiones cutáneas, 73 (92,4%) eran diabéticos tipo II y sólo 6 (7,6%) tipo I, clasificados siguiendo las normas del Data Group (tabla 1).

El mayor número de afecciones cutáneas, 71 (89,8%) se observaron a partir de la quinta década de la vida, en diabéticos tipo II y a predominio del sexo femenino.

De 79 pacientes que presentaron afecciones cutáneas desglosadas por años de evolución de su DM, 31 (36,7%) correspondieron a diabéticos que no tenían más de 5 años de diagnóstico de su enfermedad, conformando el grupo mayoritario, disminuyendo el número de afecciones cutáneas encontradas a me-

didada que se avanza en años de evolución de la enfermedad metabólica (cuadro 1).

CUADRO 1

LESIONES CUTÁNEAS SEGÚN AÑOS DE EVOLUCIÓN Y TIPO DE DM		
AÑOS DE EVOLUCION	TIPO I	TIPO II
00 - 05	4	25
06 - 10	4	15
11 - 20		18
16 - 20		8
20 Y MAS	1	7
TOTAL	6	73

Las enfermedades asociadas fueron, en un 62% cardiovasculares, Insuficiencia Vascular Periférica en un 28,9%, Obesidad, Enfermedades Reumáticas, Trastornos Gastrointestinales y Enfermedades Pulmonares en un total de 9,1%.

De acuerdo a la etiología de las diferentes afecciones cutáneas observadas, se apreció una elevada incidencia de infecciones, seguidas de manifestaciones inespecíficas, vasculonerviosas, asociaciones, dismetabólicas y medicamentosas (Gráfico 1).

En relación a los resultados histológicos, ellos fueron cotejados con los diagnósticos clínicos encontrándose una correlación clínico-patológica en el 71,4%, diez de catorce biopsia de piel tomadas (Tabla 2).

En cuanto a la presencia de Retinopatía proliferativa, esta se evidenció en ocho pacientes (7,2%) teniendo estrecha relación con el tipo de DM (más frecuente en el tipo I), tiempo de evolución (más de 10 años de diagnóstico), todos tenían lesiones cutáneas.

De 25 pacientes que presentaron criterios para hablar de Nefropatía 18 (72%) no tenían lesiones en piel mientras que 17 (68%) si las presentaban, lo cual nos evidenció que no había correlación significativa entre las manifestaciones cutáneas y la presencia de afectación renal por diabetes.

TABLA 2

MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA DM CORRELACION CLINICOPATOLOGICA	
DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO HISTOLOGICO
1.- Vasculitis	Ampolla diabética
2.- Dermopatía d	Dermopatía d
3.- Dermopatía d	Dermopatía d
4.- Dermopatía d	Dermopatía d
5.- Dermopatía d	Dermatitis vascular pigmentada
6.- Dermopatía d	Dermopatía d
7.- Dermopatía d	Dermopatía d
8.- Dermopatía d	Dermopatía d
9.- Hiperplasia sebácea extensa en cara	Hiperplasia sebácea
10.- Dermopatía d	Dermatopía d
11.- Dermatotía d	Dermatitis vascular pigmentada
12.- Vasculitis	Perivasculitis linfocítica
13.- Nódulo fibrótico	Nódulo fibrótico
14.- Dermatotía d	Hiperqueratosis

DISCUSION

Muchas de las manifestaciones cutáneas de la DM pueden ser un indicador temprano de complicaciones, por lo que su adecuado reconocimiento permitiría un tratamiento racional y a tiempo, que evitaría manejos agresivos, disminución de las secuelas y por ende de la morbilidad potencial que representan las diferentes complicaciones para estos pacientes.

El hecho de que las mayorías de las manifestaciones cutáneas se presentaron en diabéticos que no tenían más de cinco años de diagnóstico, creemos sea debido a que la mayoría de la muestra la conformaban personas de edad avanzada a los cuales no se les realizó un diagnóstico precoz, lo que recalca la importancia del mismo.

De acuerdo a la etiología de las diferentes afecciones cutáneas observadas (Gráfico 1) la alta incidencia de infecciones ha sido reconocida desde hace muchos años (2,7,8) atribuyéndose mayormente a diabéticos mal controlados o no diagnosticados, lo cual no era la situación en nuestros pacientes y a pesar de que parecen encontrarse con más fre-

cuencia en DM, no se sabe con certeza si estas personas son más susceptibles a las infecciones o menos capaces de combatirlas una vez establecidas.⁽⁹⁾ Pensamos que también reviste particular importancia en la incidencia de estos

problemas, los cuidados higiénicos básicos, los cuales en la población examinada no eran ideales, probablemente debido a ingresos económicos bajos, vivienda inadecuada, bajo nivel de instrucción y desconocimiento cabal de la enfermedad, factores presentes en la mayoría de los pacientes examinados.

Dentro de los problemas infecciosos, las micosis (tiñas) y las piodermis resultaron las más frecuentes desde el punto de vista clínico (Gráfico 2). Las tiñas en su mayoría (42 casos) se localizaban en las extremidades inferiores: tiña unguis y pedis y si bien la mayoría de los exámenes directos de escamas y uñas provenientes de las lesiones arrojaron la presencia de hifas, no hubo correlación con los cultivos micológicos; pensamos que sea debido a errores en la conservación, traslado y procesamiento de las muestras, sin embargo, es bien conocido que los dermatofitos más implicados en la etiología de estas tiñas incluyen las especies *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*.^(14, 15)

Las afecciones inespecíficas no tuvieron mayor diferencia en cuanto a prevalencia que las reportadas en la población general (Gráfico 3).

En relación a los trastornos vasculonerviosos, hubo gran prevalencia de Dermopatía diabética (Gráfico 4) lo cual

GRAFICO 1

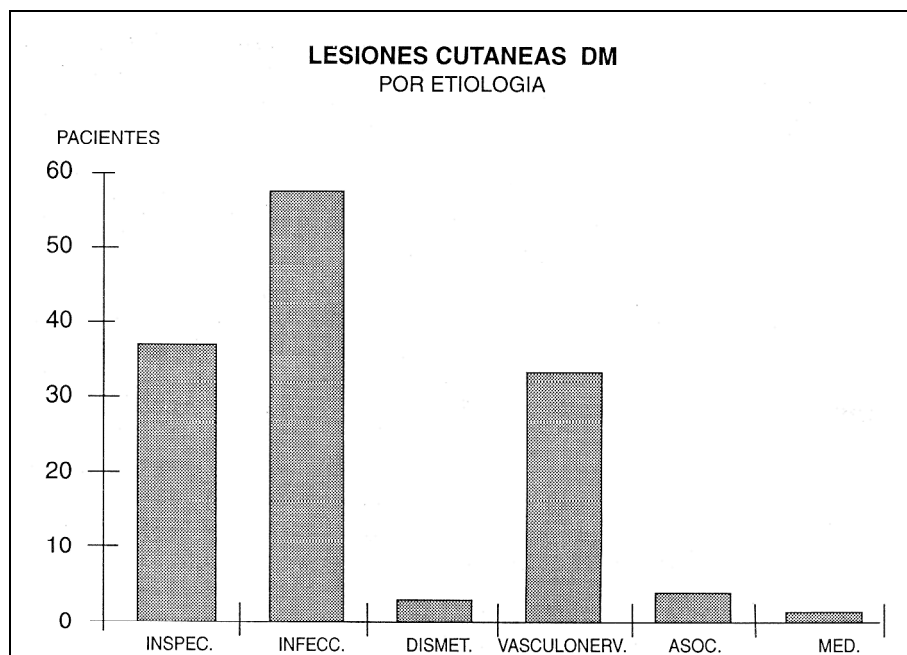
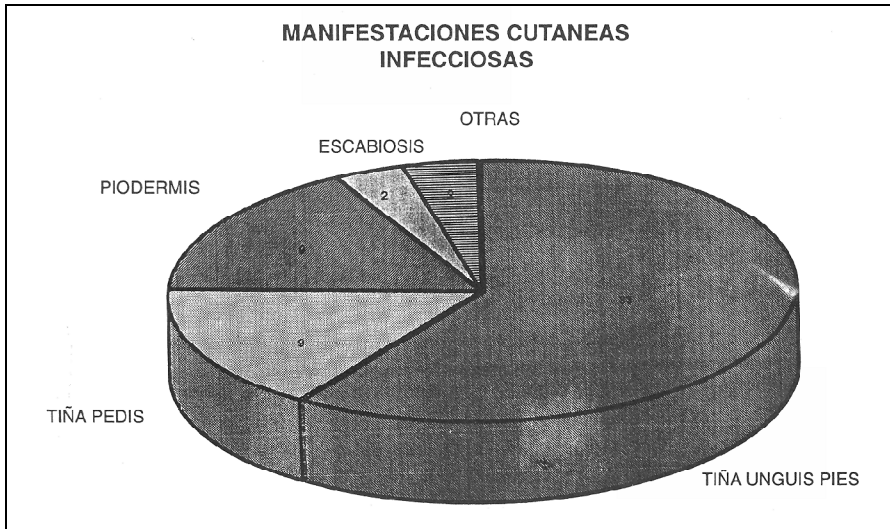


GRAFICO 2



es un problema degenerativo descrito hasta en un 50% de los diabéticos⁽⁸⁾ y su presencia suele acompañarse de indicios de microangiopatía significativa en otras partes del organismo como microaneurismas retinianos, nefropatía y neuropatía.^(2, 7, 8, 9) Clínicamente son placas atróficas hiperpigmentadas y escamosas, asintomáticas que se localizan principalmente en la cara anterior de las piernas y a pesar de su semejanza con cicatrices rara vez es posible detectar antecedentes traumáticos⁽⁷⁾ Histopatológicamente se aprecia un infiltrado inflamatorio perivascular a predominio de

polimorfonucleares con capilares engrosados y pigmento hemosiderínico en dermis⁽¹⁶⁾ lo cual fue un hallazgo frecuente en nuestros pacientes (fig. 1).

Nos llamó la atención la baja incidencia de pie diabético en la muestra examinada, lo cual en la práctica diaria pareciera ser mayor, esto probablemente sea debido a que la mayoría de esta patología ingresa directamente a los servicios de hospitalización, de todos modos, los pocos casos vistos eran extensos, multicomplejados y terminaron en amputación (4 casos). Creemos que es un problema de particular importan-

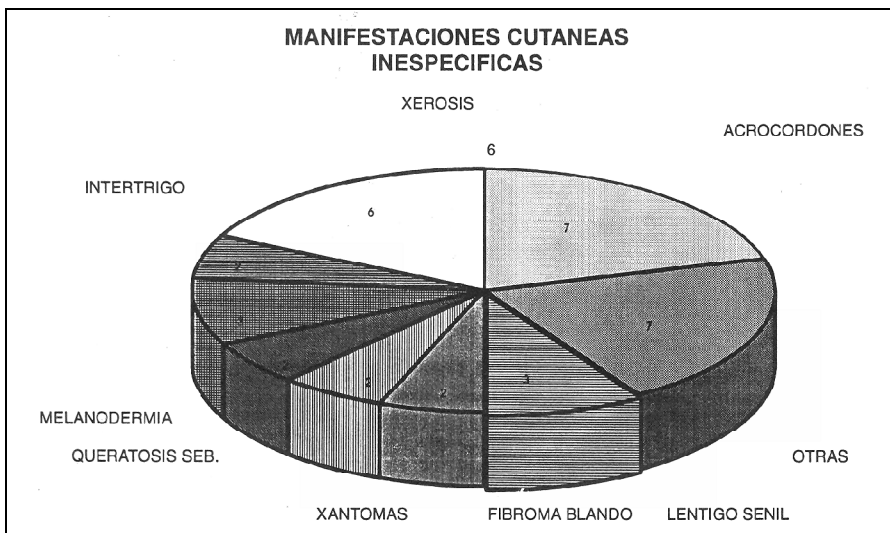
cia en nuestro medio y se desarrolla a pesar de la educación del paciente y de los cuidados profesionales, con el agravante que una vez establecido conlleva generalmente a hospitalizaciones prolongadas, amputaciones e incapacidad progresiva. Resultaría un tópico de interés para trabajos clínicos futuros en especial si hay reportes de que el problema aumentará en las décadas por venir, a medida que la población continúe envejeciendo.⁽¹⁷⁾

Las reacciones medicamentosas siguen relacionándose con la falta de rotación en la colocación de la insulina⁽¹⁸⁾ solo observamos un caso en un joven paciente diabético tipo I consistente en dos nódulos fibróticos o nódulos lipohipertróficos en abdomen.

En relación a los resultados histológicos y debido a la alta correlación clínico patológica, consideramos que las biopsias de piel deben reservarse para casos donde se planteen dudas diagnósticas o como parte de estudios específicos.

Se tomaron dos biopsias de músculos cuádriceps diabéticos con menos de un año de diagnóstico evidenciándose por microscopia de luz cambios discretos a moderados a nivel de capilares caracterizados por engrosamiento de las paredes con obliteración parcial de la luz, lo cual parece ser un problema intrínseco genéticamente determinado y donde la hiperglicemia actuaría como factor permisivo para el desarrollo de complicaciones microvasculares.^(19,20,21) pesar de ser una muestra escasa resultó ser una evaluación cualitativa significativa por lo que creemos que resultaría particularmente interesante realizar trabajos futuros en donde prospectivamente se compruebe la más rápida aparición de complicaciones en pacientes de recién diagnóstico con los cambios histológicos descritos.

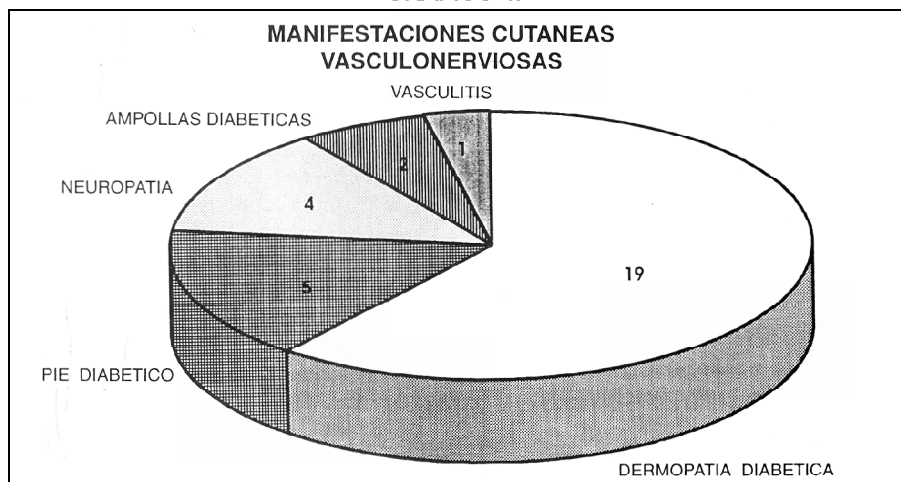
GRAFICO 3



CONCLUSIONES

1.- Se demostró una vez más que el examen dermatológico es importante y necesario en los diabéticos, ya que muchos de los hallazgos cutáneos son indicativos de la presencia de trastornos metabólicos y este examen deben ser

GRAFICO 4.



más minucioso a partir de la quinta década de la vida, grupo etario donde la incidencia de estos trastornos resultó más frecuente.

2.- Se evidenció de nuevo la importancia del diagnóstico precoz y la necesidad de incentivar a la población a través de campañas educativas que les muestren un conocimiento más realista de la enfermedad a fin de estimular la evaluación temprana que evita complicaciones y sus secuelas socio-económicas.

3.- Los trastornos cutáneos más frecuentes fueron los infecciosos: tiñas y piodermitis, muchas de ellas prevenibles si se cumplieran los cuidados higiénicos básicos, los cuales en la población examinada eran deficientes probablemente relacionados con ingresos económicos bajos, vivienda inadecuada, bajo nivel de instrucción y desconocimiento de la enfermedad.

4.- Es indudable que el manejo interdisciplinario garantiza el éxito, evita hospitalizaciones y por ende disminuye la morbilidad.

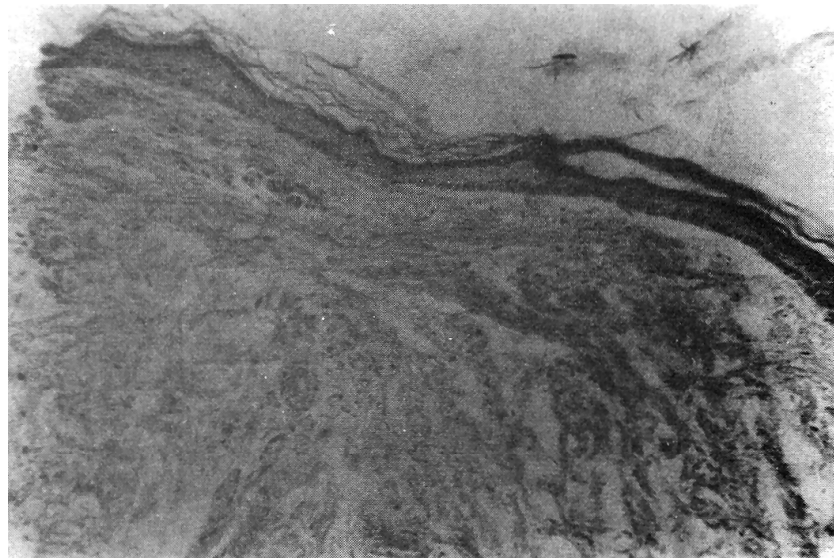


FIGURA 1: Infiltrado inflamatorio perivascular, capilares engrosados y pigmento hemosiderínico en dermis (H—E; x 40).

REFERENCIAS

1. Garber, A.J., Owen, O.E.: Diabetes Mellitus. En: Stein JH, Cline MJ, Daly WJ et al. Medicina Interna. Primera Edición. Tomo II. Barcelona (España). Salvat Editores, 1983: 1883-84.

2. Huntley, A.C.: The Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. J. Am. Acad. Dermatol. 1982; 7: 427-55.
 3. Pensa, T., Salazar, E.: Diabetes Mellitus: Enfoque Multisistémico. Trabajo de Investigación para optar al título de Medicina Inter-

na en el Hospital Dr. José Ignacio Baldó. 1990: 10.
 4. Carrizales, M.: Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Venezuela. Centro Nacional de Diabetes. 1988.
 5. Anselmi, L., Carrizales, M.: Años de vida potencial perdidos entre las edades de 1-70 años en pacientes diabéticos. Centro Nacional de Diabetes. 1985.
 6. Mendoza de Ríos, M., Cortes, A.: Diabetes Mellitus. Editorial Disilimed C.A. Caracas, 1989; 359.
 7. Freinkel, R.K.: Cutaneous manifestations of endocrine disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al, eds. Dermatology in General Medicine. Fourth Edition Volumen II. New York. Mc. Graw-Hill. 1993: 2123-31.
 8. David Fine, Jo., Moschella, S.L.: Diseases of Nutrition and Metabolism. In: Moschella and Hurley. Dermatology. Second Edition. Volumen 2. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1985: 1497-1501.
 9. Huntley, A.C.: Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. Dermatology Clinics 1987; 7 (3): 531-46.
 10. Lowitt, M.H. Dover, J.S.: Necrobiosis lipoidic. J. Am. Acad. Dermatol. 1991; 25: 735-48.
 11. Dandora, P., Freedman, D., Barbers, S.: Glycosilated hemoglobine in patients with necrobiosis lipoidic and granuloma annulare. Clin. Exp. Dermatology. 1981; 6: 299-302.
 12. Buckingham, B. Perejda, A.J.: Sandborg, C., et al.: Skin, Joint and Pulmonary changes in type I Diabetes Mellitus. AJDC 1986; 140: 420-23.
 13. National Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.
 14. Lugo-Somolinos A., Sanchez J.L.: Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 26: 408-10.
 15. Zaias, N.: Onychomycosis. Arch. Dermatol. 1972; 105: 263-79.
 16. Lever, M.F. Schaumburg-Lever, G.: Histopathology of the skin. 7a. Edition. Philadelphia. Jb Lippincott Company. 1990: 228-30.
 17. Goldberg, D., Neu, H.C.: Infections of the diabetic foot. In: Williams and Wilkins. Management of the diabetic foot. MA Brenner editor. Baltimore 1987.
 18. Galloway, J.A., Bressler, R.: Insulin treatment in diabetes. Med. Clin. North. Am. 1978; 62: 663-80.
 19. Kilo, C., Volger, N. Williamson, J.R.: Muscle Capillaries basement membrane changes related to aging and to Diabetes Mellitus. Diabetes 1972; 21: 91-905.
 20. Young, R.J., Macyntere, C.C., Martyn, C.N., et al.: Progression of subclinical polineuropathy in young patients diabetic type I. Diabetologia (E-93) 1986; 29: 156-61.
 21. Pelkonen, R.: Why should we treat hyperglycemia? Ann. Med. 1990; 22: 207-9.