

PIEL Y DIABETES MELLITUS

Dra. Erika Páez C.*

Páez C E. **Piel y diabetes mellitus**. Derm Venez 1993; Vol. 31, Supl. N° 1: 40-46.

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrinológica común, y sus manifestaciones cutáneas son frecuentemente vistas en la práctica dermatológica. En ocasiones la manifestación más prominente e inicial del paciente está relacionada con alteraciones en piel y el dermatólogo sería el médico consultante. En este artículo se revisa el espectro de signos y síntomas dermatológicos de la diabetes mellitus, con especial énfasis en aquellas manifestaciones recientemente discutidas en la literatura.

SUMMARY

Diabetes mellitus is a common endocrinologic disease, and the cutaneous manifestations of it are frequently encountered by the practicing dermatologist. In some instances the initial and most prominent complaints of the patient are related to alterations in the skin, and thus the dermatologist will at times be the physician consulted. This article reviews the spectrum of dermatologic signs and symptoms of diabetes mellitus, with special emphasis on those manifestations newly discussed in the literature.

PIEL Y DIABETES MELLITUS

La piel sufre las consecuencias de los trastornos metabólicos agudos y alteraciones degenerativas crónicas de la Diabetes Mellitus (DM). Anormalidades en el tejido conectivo de pacientes diabéticos han sido descritas,¹ diversos estudios, establecen una relación entre la diabetes y la maduración precoz del tejido conectivo.^{1,2}

En un estudio realizado por Collier y colaboradores,³ determinaron el grosor de la piel en 66 pacientes con diabetes mellitus insulino depen-

diente (DMID) y lo correlacionaron con:

- a) Duración de la DM
- b) Control de glicemia
- c) Complicaciones

Confirmando que el grosor de la piel está incrementado en pacientes con DMID y correlacionado con la duración de la enfermedad y control metabólico, pero no así con las complicaciones de la DM.

Hanna y colaboradores,⁴ describieron la apariencia al microscopio de luz de la piel gruesa en pacientes diabéticos, encontrando un incremento en el tamaño de los haces de colágeno y distribución desorganiza

da, pero se preservan los espacios entre los haces. Ultraestructuralmente se evidenció un incremento en el número de fibras colágenas, lo cual soporta los estudios bioquímicos que establecen la presencia de anomalías en el metabolismo del colágeno en pacientes diabéticos, que se atribuyen a la acumulación de productos finales en la glucosilación avanzada.

CLASIFICACION DE LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS EN DM

Organizando las lesiones cutáneas según su distribución anatómica regional (ver Tabla N° 1), el médico puede facilitar su identificación.

* Dermatólogo. Instituto de Biomedicina.

TABLA N° 1

DISTRIBUCION ANATOMICA REGIONAL DE LAS ENFERMEDADES DERMATOLOGICAS RELACIONADAS CON DIABETES

Cabeza	Piernas
Xantelasma	Lipodistrofia por insulina
Mucormicosis	Xantomas tuberosos
Rubeosis	Necrobiosis lipoidea
Erisipelas	Manchas pretibiales diabéticas
Cuello y parte superior de la espalda	Angiopatia
Excrecencias cutáneas	Ampollas diabéticas
Acantosis nigricans	Xantomas eruptivos
Antrax	Enfermedad de Kyrle
Escleredema diabético	Sarcoma de Kaposi
Areas intertriginosas	Rubeosis
Infecciones micóticas	Tinea pedis
Acantosis nigricans	Ulceras neuropáticas de los pies
Excrecencias cutáneas	Areas expuestas al sol
Eritrasma	Granuloma anular
Brazos	Alergia provocada por hipoglucemiantes orales
Enfermedad de Kyrle	Generalizada
Xantomas tuberosos	Vitiligo
Lipodistrofia por insulina	Piel amarilla
Pioderma	Granuloma anular diseminado
Rubeosis	Excoriaciones pruríticas

MANIFESTACIONES CUTANEAS DE ANORMALIDADES NEUROLOGICAS EN DM

Los diabéticos no son conscientes de las lesiones repetidas ni de los traumatismos menores sobre sus pies, lo que predispone a la formación de úlceras. Además de reducción de la barrera cutánea protectora facilita la infección en el pie diabético, la cual puede ser producida por una gran variedad de bacterias. Cocos gram positivos aerobios son los patógenos más frecuentes que infectan individualmente, esto es verdadero en pacientes que no han requerido hospitalización o tratamientos con antibióticos. Bacilos aerobios gram negativo y anaerobios obligados pueden ser aislados en pacientes con úlceras crónicas, tratamientos previos u hospitalizados con infecciones severas. En estos casos el número de gérmenes suele ser entre 3 a 5.

1.- Clasificación del Pie Diabético:

Wagner⁸ propuso un sistema de clasificación, para el compromiso o daño observado en el pie diabético:

- Grado 0: presencia de deformidad ósea o de hiperqueratosis localizada (callos), que aumentan la posibilidad de una úlcera.
- Grado 1: ulceración que compromete únicamente la dermis.
- Grado 2: ulceración que compromete tendones o cápsulas articulares o ambas.
- Grado 3: ulceración que se extiende hasta el hueso y por lo general causa osteomielitis.
- Grado 4: gangrena localizada.
- Grado 5: gangrena que afecta gran parte del pie.

Sin embargo para un mejor entendimiento de dichas manifestaciones se clasificarán de acuerdo a su relación con la DM:⁵

- Manifestaciones cutáneas de anomalías vasculares en DM.
- Manifestaciones cutáneas de anomalías neurológicas en DM.
- Infecciones cutáneas en DM.
- Signos cutáneos usualmente asociados a DM.
- Signos cutáneos menos distintivos asociados a DM.
- Manifestaciones cutáneas consecuencia del tratamiento.
- Manifestaciones orales, ungueales y alteraciones del pelo en DM.

MANIFESTACIONES CUTANEAS DE ANORMALIDADES VASCULARES EN DM

Se describen dos manifestaciones cutáneas en diabéticos que son consecuencia del daño vascular:

- Eritema tipo erisipela: Consiste en áreas eritematosas localizadas en región anterior, posterior, lateral de piernas y dorso del pie; bien demarcadas asociadas a lesiones purpúricas que ocasionalmente evolucionan a una necrosis franca y destrucción del hueso subyacente. Se asocia a insuficiencia de pequeños vasos.
- Gangrena: Caracterizada por necrosis tisular, secundaria a una perfusión inadecuada, ocurre con más frecuencia a nivel del pie y en individuos mayores de 40 años. La gangrena es cincuenta veces más frecuente en diabéticos que no diabéticos.

Se deben considerar 3 factores en el tratamiento de las úlceras del pie diabético: circulación, presión, e infección.

Para combatir la insuficiencia arterial se recomienda eliminar hábitos tabáquicos, programas de ejercicio, terapia medicamentosa (bloqueadores de los canales del calcio, pentoxifilina) e incluso cirugías de revascularización. Para eliminar la presión el uso de muletas o caminadores, férulas o botas de yeso (no para úlcera isquémica) y reposo total.

El control de la infección debe ser inmediato. La terapia empírica puede iniciarse con antibióticos orales como: dicloxacilina, cefalexina, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina más ácido clavulánico, ciprofloxacina, ofloxacina o clindamicina. Si el paciente amerita tratamiento parenteral se recomienda: Amoxicilina más clindamicina, ampicilina-sulbactam, cefoxitin, ceftizoxime o imipenem. El tratamiento efectivo y definitivo se basa en el cultivo y antibiograma y la respuesta al tratamiento empírico.¹

INFECCIONES CUTANEAS

Es un hecho comúnmente aceptado que la diabetes predispone a la adquisición de infecciones así como también que las infecciones complican el tratamiento y aumentan los requerimientos de insulina.

Entre las infecciones más frecuentes se describen:

1.- Bacterianas:

- a) Infección por cocos gram positivos: la infección por estafilococo es la causa más común de pioderma en diabéticos, puede manifestarse como foliculitis, furúnculo, ectima, carbúnculo, celulitis. Las celulitis y erisipela por estreptococo también son frecuentes en pacientes diabéticos.

- b) Eritrasma: ocurre comúnmente en diabéticos sobre todo si está asociado a obesidad.
- c) Infección necrotizante de tejidos blandos: producida por organismos aeróbicos y anaeróbicos, se caracteriza por necrosis extensa de la piel y tejido celular subcutáneo (fascitis), o músculo subyacente (miositis). Poco frecuentes pero importantes por su alta mortalidad.
- d) Otitis externa maligna: producida principalmente por *Pseudomona Auriginosa* y se observa casi exclusivamente en diabéticos de edad avanzada.

2.- Micóticas:

- a) Candidiasis: entre las manifestaciones cutáneas de candidiasis se encuentran la candidiasis oral, paroniquia candidiásica, vulvovaginitis candidiásica (particularmente después de un período de glucosuria), balanitis candidiásica (poco frecuente, pero puede ser la manifestación inicial de diabetes, sobre todo en ancianos).
- b) Tiñas: muy común en pacientes diabéticos, pero algunos estudios reportan que la frecuencia de esta infección no está incrementada en la DM.⁸
- c) Zigomicosis: micosis profunda, asociada a pacientes inmunosuprimidos y diabéticos, que afecta la región orbitario, sinusal u orofaríngea produciendo eritema, necrosis y posteriormente gangrena.

SIGNOS CUTANEOS USUALMENTE ASOCIADOS CON DIABETES MELLITUS

En esta sección se incluyen algunos signos o enfermedades cutáneas que parecen ser el resultado de

la diabetes mellitus o que han sido frecuentemente asociados a la misma:

- 1.- Necrobiosis lipoídica diabetorum: Tiene una frecuencia promedio de 0,3% en diabéticos, con una proporción hombre-mujer 3:1 y se presenta en individuos menores de 40 años. En el 85% de los casos se localiza en la superficie anterior y lateral del 1/3 inferior de la pierna y en un 15% en miembros superiores, cara, abdomen o manos. El proceso comienza con un nódulo pequeño, sobrelevado, rojo oscuro, con un borde netamente delimitado; progresivamente aumentan de tamaño con lentitud, y adquiere un contorno irregular, color pardo amarillento excepto en el borde, y además las lesiones coalescen hasta ocupar toda la región tibial. El curso de las lesiones es crónico y en ocasiones pueden ulcerarse. Numerosos tratamientos han sido utilizados, como corticoesteroides tópicos e intralesionales, aspirina, dipiridamol, pentoxifilina e incluso cirugía; pero han sido poco satisfactorios.⁹

Su etiología aún permanece incierta, aunque la hipótesis aceptada en la actualidad es que se trata de una vasculitis.⁹

- 2.- Dermopatía diabética o manchas pretibiales: Se considera como la manifestación cutánea más común en la DM, pero no es específica de ella. Está presente en pacientes mayores de 30 años, con una proporción hombre-mujer de 2:1. La distribución es asimétrica y bilateral, se localiza en el área pretibial aunque también puede estar presente en antebrazos, superficie anterior de los muslos y superficie lateral de los pies. Se inicia con pápulas o vesículas aisladas o en grupos, asintomáticas, redondas u ovoides, de color rojo opaco, menores de 1 cm de diámetro. Posteriormente se transforman en erosiones superficiales cubiertas

con una escama fina, que sanan espontáneamente resultando máculas hiperpigmentadas y atróficas (ver Figura N° 1). Desaparecen en el transcurso de 1 a 2 años, sin embargo, la aparición constante de nuevas lesiones dan la impresión de un curso estacionario. Usualmente el tratamiento no es necesario. Su origen sigue en discusión, aunque su frecuente asociación con neuropatía y microangiopatía, indican una base neurovascular.

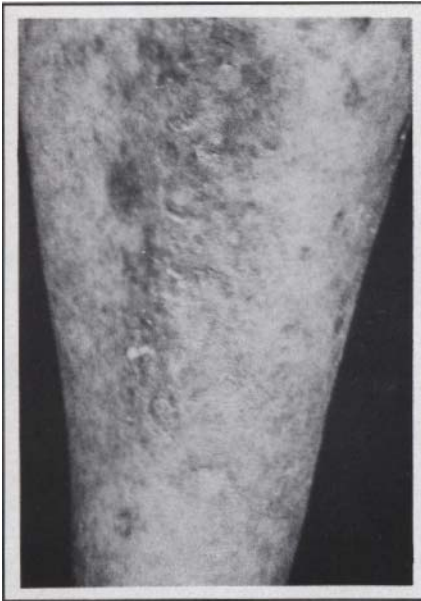


Foto N° 1: Erosiones superficiales cubiertas con escamas finas y máculas hiperpigmentadas y atróficas en región pretibial. (Dermatopatía Diabética).

3.- Contractura articular y piel cerúlea: Uno de cada tres pacientes con diabetes juvenil tiene contractura articular (frecuentemente la interfalángica proximal), además uno de cada tres pacientes ya sea tipo I o II, tiene la piel sobre el dorso de las manos, gruesa indurada, de aspecto cerúleo, lo cual limita la extensión de la mano. Estos cambios cutáneos se han asociado con alteraciones en el metabolismo del colágeno y se ha sugerido que el incremento de la glicosilación puede alterar las uniones cruza-

das del colágeno en la dermis.⁷⁰ No existe tratamiento específico, pero se ha observado mejoría con un buen control de la glicemia.

4.- Granuloma anular diseminado (GAD): Consiste en pápulas pequeñas, firmes, asintomáticas de color piel o eritematosas, que se disponen en forma anular o circinada, se presenta como una erupción simétrica que compromete tórax y miembros superiores. Por lo común remite espontáneamente, pero puede ser necesario tratamiento que incluye esteroides sistémicos.

En general los estudios realizados con GAD y pruebas de provocación sí revelan una mayor incidencia de intolerancia glucosada, por lo que es conveniente en casos de GA atípico, realizar pruebas para el descarte de diabetes.⁶

5.- Ampollas diabéticas (Bullosis Diabeticorum): Manifestación infrecuente pero característica de la DM, se caracteriza por la formación espontánea de ampollas levemente dolorosas, generalmente en pies y a veces en manos que se desarrolla sobre una base no inflamatoria, de contenido claro y estéril que sanan espontáneamente sin dejar cicatriz en un período de 2 a 5 semanas. Afecta a diabéticos de larga data, de ambos sexos con edades comprendidas entre 17 y 79 años. No existe tratamiento específico.

Su origen es desconocido, pero se especula mucho acerca de su asociación con la microangiopatía y neuropatía diabética.

6.- Piel amarilla: Se manifiesta como una coloración amarillenta localizada en palmas, plantas, axilas y pliegues nasolabiales; debido al acúmulo de caroteno en áreas con alta actividad de glándulas sebáceas o con estrato córneo grueso. El tratamiento consiste en reducir de la dieta los alimen-

tos con alto contenido de caroteno.

7.- Xantomas eruptivos: En los diabéticos aparecen en forma súbita, como pequeñas pápulas dispuestas en grupos, blandas de color amarillo-naranja, circunscritas por un halo eritematoso que se localizan en las superficies extensoras y glúteos, que aparecen o desaparecen de acuerdo a las fluctuaciones de los triglicéridos plasmáticos (ver Figura N° 2).



Foto N° 2: Depósitos de lípidos en grupos localizados en dedos (Xantomas).

8.- Acanthosis Nigricans (AN): Son placas papilomatosas simétricas y aterciopeladas de color gris pardo con un incremento de los pliegues cutáneos, que se localizan a nivel de axilas, base del cuello, región inguinal, hueco antecubital. La AN se ha asociado con una diversidad de patologías, pero su interés se ha incrementado por dos síndromes que la combina con resistencia a la insulina:

a) Síndromes tipo A: que predomina en mujeres jóvenes, principalmente negras. Apa-

rece durante la infancia y se caracteriza clínicamente por acantosis nigricans generalizada y signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, engrosamiento clitoral, hábitos masculinos, crecimiento acelerado). Los hallazgos de laboratorio consisten en niveles elevados de insulina sérica, y testosterona sérica.

- b) Síndrome tipo B: está presente en mujeres con edad promedio de 39 años, negras. Clínicamente se describe acantosis nigricans de severidad variable y enfermedades inmune asociadas. Los hallazgos de laboratorio son hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, anticuerpos contra el receptor de insulina, testosterona sérica elevada (sin signos de virilización), también pueden estar presentes hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares positivos.

Niveles elevados de insulina sérica, parecen contribuir al desarrollo de acantosis nigricans, evidencias para esta hipótesis incluyen las siguientes observaciones: la presencia de cultivos de queratinocitos y fibroblastos humanos de receptores de insulina clásicos y receptores para el factor de crecimiento tipo insulina.¹¹

- 9.- Escleredema diabético: El término de escleredema se refiere a una induración cutánea marcada, sin fovea y engrosamiento de la piel. Esta entidad ocurre después de una infección, especialmente estreptocócica (escleredema de Buschke) o en adultos obesos con DMID.

Esta induración cutánea se inicia en pacientes diabéticos a nivel de la parte posterior y lateral del cuello. Este edema doloroso gradualmente se propaga hacia la cara, parte anterior del cuello y región superior del tronco. La

piel comprometida es dura no depresible y la separación con la piel normal puede ser neta o mal delimitada. Permanece por un período indefinido sin tendencia a la remisión espontánea. Hasta ahora ningún tratamiento parece útil, se ha ensayado con insulina intralesional, hialuronidasa, triancinolona o solución salina a nivel de las lesiones con poco resultado. Parece que un buen control metabólico más reducción de peso la mejora discretamente.

Se ha especulado que representa las manifestaciones clínicas de un trastorno del metabolismo del colágeno y de los glucosaminoglicanos como consecuencia de una privación de insulina.¹²

SIGNOS CUTANEOS MENOS DISTINTIVOS ASOCIADOS A DM

Los siguientes hallazgos cutáneos han sido observados con cierta frecuencia en pacientes con DM, pero no son distintivos de la misma:

- 1.- Apéndices cutáneos: Están presentes frecuentemente en sujetos normales y su presencia en pacientes diabéticos parece ser coincidental.
- 2.- Rubeosis: Este término se refiere al enrojecimiento facial, así como a la coloración rojiza o rosada en manos y pies observada en algunos pacientes diabéticos, puede ser el resultado de microangiopatía subyacente, sensibilidad actínica o deshidratación.
- 3.- Púrpura pigmentaria: Se ha descrito en diabéticos pero frecuentemente asociado a dermatopatía diabética o eritema tipo erisipela.
- 4.- Edema periférico: La retención aguda de líquido a nivel abdominal y periférico ha sido reportada en diabéticos, sin la presencia de enfermedad cardíaca y hepática, usualmente es un fenómeno temporal que mejora con diuréticos que se desarrolla después de la restauración de un control

de glicemia en diabéticos de ambos sexos.

- 5.- Prurito: Es conocido que la diabetes mellitus es una causa de prurito generalizado. Sin embargo trabajos recientes enfatizan que el prurito generalizado es poco frecuente en diabéticos y raro como síntoma de presentación. Neilly y colaboradores¹³ estudiaron en 300 diabéticos y 100 pacientes no diabéticos (de igual edad y sexo), la presencia de prurito generalizado y localizado. El prurito vulvar fue significativamente mayor y generalmente estaba asociado a un control metabólico inadecuado, otras formas de prurito localizado fue igualmente común en diabéticos y no diabéticos. El prurito generalizado sin causa aparente estuvo presente solo en 8 pacientes diabéticos y no fue más significativo que en los controles.

MANIFESTACIONES CUTANEAS CONSECUENCIA DEL TRATAMIENTO

- 1.- Hipoglicemiantes orales: Estas drogas no están libres de reacciones cutáneas y está descrito que pueden producir urticaria, eritrodermia, erupción morbiliforme, prurito, eritema facial tipo disulfirán, fotosensibilización, eritema multiforme, erupción liquenoide.
- 2.- Insulina: Las reacciones cutáneas por insulina se estima que ocurren en un 5-10% de los pacientes diabéticos y pueden ser locales o sistémicas.

a) Reacciones locales:

Lipodistrofia la cual ocurre frecuentemente en pacientes con insulinas bovina-porcina convencionales pero rara vez con insulinas porcinas altamente purificadas o humanas. Esta entidad está presente en aproximadamente 10-55% de diabéticos, y se describen dos variedades:

* La Lipoatrofia que consiste en una reducción total de tejido graso subcutáneo en el sitio de inyección o cerca de él. Clínicamente se evidencia un área deprimida de la piel normal, que ocurre más frecuentemente en los brazos y muslos de niños y mujeres jóvenes (ver Figura N° 3). Existen algunas evidencias que estas lesiones tienen una patogénesis inmune¹⁴ debido a que la lipoatrofia coincide en un 15% con reacciones alérgicas locales a insulina, que esteroides intralesionales pueden reducir la atrofia y que su incidencia se ha reducido con el desarrollo de insulinas purificadas. En pacientes que desarrollan atrofia a pesar del uso de insulinas purificadas o humana, por razones cosméticas pueden evitar las inyecciones en brazos o muslos y usar áreas del cuerpo que no son expuestas tales como

región abdominal, flancos, glúteos.

* La lipohipertrofia es consecuencia de inyecciones de insulina aplicadas repetidamente en un sitio, particularmente en niños o pacientes maculinos. Clínicamente produce nódulos blandos anestésicos, localizados en brazos, abdomen, muslos y glúteos, que están constituidos por tejido adiposo o tejido adiposo-fibroso (ver Figura N° 4). Los niños pueden tomar, como sitio de inyección los nódulos anestésicos, pero la absorción de insulina es errática. Excepto por el defecto cosmético estos nódulos no causan problemas. Rotando el sitio de inyección puede evitarse la formación de nódulos anestésicos y cerca de la mitad de los pacientes mejoran con el cambio a una insulina purificada o humana.

La causa de esta hipertrofia es desconocida, aunque una de las acciones principales de la insulina es la lipogénesis por lo que se plantea que la insulina induce la estimulación del crecimiento del tejido adiposo a nivel local.¹⁴

- Acantosis nigricans: ha sido descrita la presencia de lesiones similares en el sitio de inyección de insulina.¹⁵
- Complicación con las bombas de infusión continua de insulina: esta modalidad de tratamiento puede inducir procesos infecciosos en el sitio de infusión de la insulina lo que constituye una razón para omitir la técnica.

b) Reacciones sistémicas:

Angioedema y shock anafiláctico han sido descrito en menos del 0,2% de los pacientes y ocurren con insulinas no purificadas.

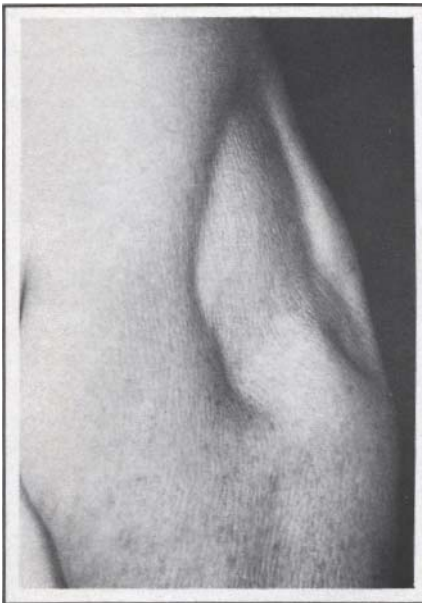


Foto N° 3: Área atrófica localizada en el sitio de inyección de insulina (lipoatrofia).

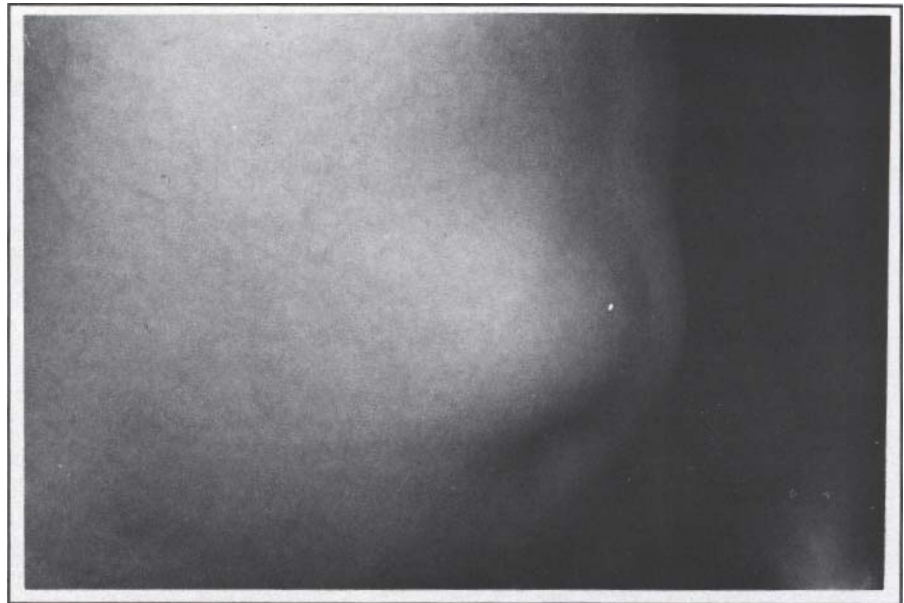


Foto N° 4: Nódulo blando anestésico producido por inyección de insulina repetidamente a nivel de abdomen (Lipohipertrofia).

OTRAS MANIFESTACIONES

1.- Manifestaciones orales: La Candidiasis oral con su característica placa blanquecina a nivel de mucosa oral, lengua, encías, paladar, faringe, constituye una manifestación común en pacientes diabéticos. La queilitis angular que consiste en fisuras rojas con o sin ulceraciones, acompañadas de ardor o dolor y que puede ser producida por *Candida Albicans* frecuentemente está asociada a la candidiasis oral. La enfermedad Periodontal que es común en niños diabéticos y se manifiesta con abscesos gingivales, perforaciones subgingivales e incluso pérdida de piezas dentales por destrucción de los tejidos de soporte.

2.- Alteraciones del pelo: La DM es relativamente común en pacientes con alopecia areata y específicamente la DMID es ocasionalmente complicada con alopecia areata. Recientes investigaciones han revelado el rol de los mecanismos autoinmunes en la patogénesis de la DMID y la coexistencia con otras enfermedades autoinmunes.¹⁶

3.- Alteraciones ungueales: La variedad de alteraciones patológicas que ocurren en la DM puede generar cambios que afecta a la uña, estos varían desde una simple onicolisis hasta la destrucción irreversible de la misma. La patología ungueal en la diabetes puede clasificarse en infecciosa, vascular y neuropática como se enumeran a continuación en la Tabla N° 2:

TABLA N° 2	
CLASIFICACION DE CAMBIOS UNGUEALES EN LA DM	
	<p>Infecciosas</p> <p>Paroniquia aguda</p> <p>Líneas de Beau</p> <p>Paroniquia crónica</p> <p>Onicomicosis</p> <p>Vasculares</p> <p>Líneas de Beau</p> <p>Onichauxis</p> <p>Pterigium</p> <p>Pterigium inversus</p> <p>Puntos hemorrágicos</p> <p>Uña amarilla</p> <p>Neuropáticas</p> <p>Trauma</p> <p>Onichauxis</p> <p>Onicogriposis</p>

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Boerl JP, Maquart FX, Guillerv P. Randoux A. Attempts at a biochemical diagnosis of the connective tissue involvement in diabetes mellitus: a review. *Pathol Biol.* 1984; 32: 107-14.
- 2.- Hamlin CR, Kohm RR, Luschin JH. Apparent accelerated again of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1975; 24: 902-4.
- 3.- Collier A, Patrio AW, Bell D. Relationship of skin thickness to duration of diabetes, control glycemc and diabetic complications male IDDM patients. *Diabetes Care.* 1989; 12: 309-12.
- 4.- Hanna W, Fresen D, Bumbeardier C. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16: 546-53.
- 5.- Huntley A, Davis CA. The cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 7: 427-55.
- 6.- Lipsky BA. Foot care in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1991; 14: 18-9.
- 7.- Lipsky BA, Pecoraro RE, Hanley ME, et al. Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1990- 150: 790-7.
- 8.- Alleras 1, Srvt E. Prevalence of pathogenic fungi in the toeweb and toenails of diabetic patients. *Mycopathologia.* 1979; 67: 157-9.
- 9.- Lowit MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 735-48.
- 10.- Diabetic dermopathy. A clinical study. *Cutis.* 1967; 3: 955-8.
- 11.- Rendon MI, Cruz PD, Sontheimer RD. et al. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 461-9.
- 12.- Margolis J, Broadrick B. Escleredema and diabetes mellitus. *J Am Geriat Soc.* 1974; 22: 544-6.
- 13.- Neilly JB, Martín A, Simpson N, et al. Pruritus in diabetes mellitus: Investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care.* 1986; 9: 273-5.
- 14.- Galloway JA, Bressler R. insulin treatment in diabetes. *Med Clin North Am.* 1978; 62: 663-80.
- 15.- Fleming MG, Simon SI. Cutaneous insulin reaction resembling acanthosis nigricans. *Arch Dermatol.* 1986; 122: 1054-6.
- 16.- Aw TC, Cheah JS. Diabetes mellitus presenting with alopecia areata totalis. *Lancet.* 1978; 2: 268.