

# Diabetes Mellitus i bolesti kože

---

**Peharda, Vesna; Brajac, Ines; Kaštelan, Marija; Saftić, Marina; Gruber, Franjo**

Source / Izvornik: **Medicina, 1999, 35, 45 - 92**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:176897>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## DIABETES MELLITUS I BOLESTI KOŽE

### DIABETES MELLITUS AND SKIN DISEASES

Vesna Peharda, Ines Brajac, Marija Kaštelan, Marina Saftić, Franjo Gruber

#### SAŽETAK

Nakon kratkog povijesnog pregleda iznesena je klasifikacija te opisane karakteristike pojedinih dermatozata koje se često javljaju tijekom dijabetesa tipa I i tipa II, uz prikaz suvremenih postavki o njihovoj patogenezi. Prepoznavanje tih dermatozata često omogućuje dijagnosticiranje dijabetesa, njegovo liječenje, te prevenciju oštećenja drugih organa. Spomenuti su i rijetki sindromi povezani s dijabetesom te nuspojave koje se javljaju na koži tijekom terapije dijabetesa.

**KLJUČNE RIJEČI:** dijabetička dermopatija, mikroangiopatija, nuspojave na lijekove, šećerna bolest.

#### ABSTRACT

Following a short review of history, the authors give a classification of skin diseases associated with diabetes mellitus Type I and II together with the current concepts on the pathogenesis of these clinical entities. Recognition of these skin diseases allows diagnosis of diabetes, its treatment, and prevention of disorders in other organs. Some rare syndromes associated with diabetes and drug reactions to the use of antidiabetics are also mentioned.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, dermopathia diabetica, microangiopathy, drug reactions.

#### DIABETES MELLITUS I BOLESTI KOŽE

Kada govorimo o dijabetesu melitusu, mislimo na skup bolesti čija je osobina povišena razina glukoze u krvi. Hiperglikemija označava nedostatak sekrecije inzulina, poremećaj u njegovoj strukturi ili smanjenje njegova djelovanja na receptore, odnosno poslije-receptorsku razinu. Dijabetes može biti primaran ili sekundaran, kada je uzrokovan drugim bolestima ili lijekovima. Uobičajena je podjela primarnog dijabetesa (prema Himsworthu) u tip I tj. dijabetes ovisan o inzulinu i tip II dijabetes neovisan o inzulinu. Dijabetes tipa I u dvije trećine slučajeva nastaje prije 20. godine života, često je nasljedan i povezan s antigenima sustava HLA (DR3/DR4). Pri tom obliku bolesti, protutijela su usmjerena prema beta stanicama Langerhansovih otočića. Često se pojavljuje ketoza.<sup>1,2</sup> Dijabetes tipa II (dijabetes neovisan o inzulinu) ima približno 90 % bolesnika, javlja se u kasnijoj životnoj dobi, obično bez ketoacidoze. U

nastanku tog tipa bolesti osim nasljeđa ulogu igraju pretilost te promjena ili nedostatak inzulinskih receptora na stanicama.<sup>3</sup> Dijabetes u trudnica predstavlja poseban oblik bolesti, a javlja se u približno 3 % trudnica u drugoj polovici trudnoće. Nakon porođaja obično nestaje, ali se tijekom života može ponovo pojaviti.

Zbog svog položaja, koža predstavlja organ na koji utječu mnogobrojni čimbenici okoline, ali se na njoj mogu opaziti i mnogobrojni poremećaji unutarnjih organa. Zato se s pravom tvrdi da ona predstavlja ogledalo unutarnjih zbivanja. Oštećenja funkcije žlijezda s unutarnjim izlučivanjem često izazivaju poremećaje u funkciji i strukturi kože, te njezinih privjesaka.

U ovom preglednom radu opisat ćemo promjene na koži koje se javljaju u bolesnika s dijabetesom. Poznavanje tih promjena (dermadromi) od izuzetnog je značenja za liječnike jer im omogućuje ne samo dijagnosticiranje šećerne bolesti, već i odgovarajuće liječenje nekih dermatozata, koje u bolesnika s dijabetesom imaju teži tijek. Od velikog je značenja i za primjenu preventivnih mjera s ciljem izbjegavanja težih oštećenja kože i drugih organa (gangrena, infarkt miokarda, insuficijencija bubrega, cerebrovaskularni inzult, sljepoća i dr.) povezanih s tom bolešću.

Ustanova: Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka  
Prispjelo: 3. ožujka 1999.  
Prihvaćeno: 1. listopada 1999.  
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Franjo Gruber,  
Katedra za dermatovenerologiju,  
Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

Teža oštećenja kože, kao što je gangrena stopala, opisana su već u Bibliji (Ljetopisi II. 16), a istraživanja o povezanosti dermatoza s poremećajem ugljikohidrata počela su tek u našem stoljeću. Godine 1905. poznati dermatolog Jadassohn iznio je podatke o povezanosti raznih dermatoza s dijabetesom.<sup>4</sup> U kasnijoj praksi i istraživanjima to je potvrđeno, a o tome svjedoči opsežna stručna literatura i nekoliko monografija.<sup>5,6</sup> Svaki treći bolesnik s dijabetesom ima kliničke manifestacije na koži koje su posredno ili neposredno povezane s hiperglikemijom.<sup>7</sup> Zbog načina življenja i produljenog životnog vijeka danas češće opažamo dermatoze u dijabetičara. Prema našim saznanjima, kao i podacima drugih autora, približno 2 % bolesnika na dermatološkim klinikama ima promjene na koži povezane s dijabetesom.<sup>8-10</sup> Uobičajeno je da se pojedine dermatoze javljaju tek nekoliko godina nakon pojave dijabetesa, dok neke mogu i prethoditi. Njihovo značenje varira, od estetskih problema do stanja opasnog za život.

Biokemijskim ispitivanjima utvrđeno je da razina glukoze u koži iznosi otprilike polovicu koncentracije glukoze u krvi. U bolesnika s dijabetesom razina glukoze u koži se povećava, iako to nije pravilo.<sup>7</sup>

Patogeneza dermatoza povezanih s dijabetesom samo je djelomično razjašnjena. Ipak, povećanje razine šećera u koži te nastanak ireverzibilnih kompleksa glukoze i proteina imaju važnu ulogu u pojavi promjena na koži.<sup>11</sup> Naime, metabolički i energetski procesi u stanicama su poremećeni, pa su one osjetljivije na različite podražaje. Keratinociti u epidermisu brzo se obnavljaju, ali su u dijabetičara zbog izloženosti čimbenicima okoliša izrazito podložni promjenama. U dermisu nastaju kompleksi glukoze s kolagenom što usporava njegovu razgradnju, i predstavlja uvod u sklerozaciju kože.<sup>11</sup> Istraživanjima je utvrđeno da brži rast fibroblasta *in vitro* korelira s bržim napredovanjem bolesti. Navedeni proces vezanja proteina i glukoze odvija se oko krvnih žila, a to ima za posljedicu fizikalno-kemijske promjene svojstava proteina i zadebljanje bazalne membrane, povećanjem sadržaja kolagena u njima i zadebljanje stijenke. U žilama dolazi do povećanja razine alkohola sorbitola, što je uz promjene u vaza nervorum razlog pojavi neuropatije. Nedostatak inzulina nema za posljedicu samo poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata, već i značajne promjene u metabolizmu proteina, lipida (dolazi do smanjenja hidrolize VLDL) elektrolita i tekućina.<sup>12</sup>

Spomenuti procesi razlog su nastanka dijabetičke angiopatije (obuhvaća dijabetičku mikroangiopatiju i makroangiopatiju), i polineuropatije. Te i ostale promjene (smanjena fagocitoza, kemotaksija leukocita) smanjuju otpornost organizma prema mikroorganizmima te povećavaju sklonost bakterijskim i gljivičnim infekcijama. Klasifikacija dijabetičkih dermatoza temelji se na spomenutim patološkim zbivanjima, i/ili na kliničko-morfološkim kriterijima, lokalizaciji lezija, te na patogenetskim mehanizmima.<sup>13-15</sup> Valja naglasiti da postoje i genodermatoze povezane s dijabetesom, a nisu rijetke ni promjene kože u svezi s terapijom dijabetesa (tablica 1). Treba istaknuti da u patogenezi pojedinih kliničkih entiteta često istodobno sudjeluje nekoliko

čimbenika (npr. u nastanku ulcus perforansa imaju ulogu mikroangiopatija i neuropatija), ponekad mehanizmi nisu poznati, pa spomenuta podjela predstavlja samo grubi pu-tokaz.

#### Dermatoze povezane s mikroangiopatijom

Pri mikroangiopatiji u arteriolama i kapilarama dolazi do nagomilavanja glikoproteina (PAS pozitivan) što ima za posljedicu zadebljanje bazalne membrane i nabreklost endotelnih stanica. Važne su promjene na retini, a pregled fundusa važan je za dijagnozu te angiopatije. Dermatoze povezane s mikroangiopatijom tipično su lokalizirane na potkoljenicama, te za dijagnozu može koristiti biopsija kože.<sup>16</sup>

Dermopatija diabetica: određena je smeđe pigmentiranim, atrofičnim makulama veličine 5 do 10 mm, ovalnog nepravilnog oblika, koje su predilekcijski lokalizirane na koži pretibijalne regije (u angloameričkoj literaturi i naziv shin spots). Lezije se češće opažaju u bolesnika s dijabetesom tipa II, te u muškaraca. Vjerojatno u nastanku lezija, osim promjena na malim krvnim žilama, određenu ulogu ima i neuropatija. Histološki se pri toj dermatozi opaža atrofijska epidermisa, a u dermisu depoziti hemosiderina i ekstravazati eritrocita. Kapilare imaju zadebljane stijenke. To je vjerojatno najčešća mikroangiopatija, i njezina je učestalost približno oko 15 do 20 %.<sup>17</sup> Treba je razlikovati od traumatskih oštećenja koja se u toj regiji vide u nogometšaša.

Necrobiosis lipoidica: javlja se također na prednjim stranama potkoljenica u obliku sklerotičnih žutih ploča s ljubičastim rubom. Na tim okruglastim ili policikličnim lezijama mogu se opaziti teleangiektazije, a ponekad promjena i ulcerira.<sup>18,19</sup> Nekrobioza se javlja u 1 % dijabetičara, a češća je u žena. Većinom se vidi pri blažim oblicima bolesti, ili u ranoj fazi dijabetesa. Histološki postoje vaskulitičke promjene s posljedičnom degeneracijom kolagena i nestankom kožnih privjesaka. Imunofluorescentne studije pokazuju postojanje C3, fibrina i imunoglobulina u stijenkama krvnih žila, što govori u prilog određenih imunoloških zbivanja.

Bullosis diabetica: predstavlja pojavu mjehura veličine lješnjaka, bez upalne baze, lokaliziranih najčešće na koži prstiju nogu, na stopalu, potkoljenici, a rjeđe na šakama. Takve solitarne ili multiple lezije obično traju nekoliko tjedana, a sadržaj mjehura je serozan ili hemoragičan. Promjene regrediraju bez ožiljaka, iako mogu recidivirati.<sup>9</sup> Mjehuri mogu biti intraepidermalni, rijetko subepidermalni, te ih valja razlikovati od mjehura kad se radi o autoimunim i drugim stečenim buloznim dermatozama. Na materijalu Klinike, ta dermatoza bila je uočena u 2,2 % slučajeva.<sup>10</sup>

Rubeosis diabetica: predstavlja pojavu eritema na obrazima u bolesnika s dijabetesom tipa II. Ponekad se opaža eritema palmare i plantare. Suprotno tome, u mlađih dijabetičara koža lica je blijeda.

Granuloma anulare: predstavlja okruglaste ili prstenaste ploče boje kože s lagano eleviranim rubom. Ta dermatoza najčešće se javlja na distalnim dijelovima

**Tablica 1.** Promjene na koži pridružene dijabetesu  
*Table 1. Changes on the skin associated with diabetes*

<i>Mikroangiopatija</i>	<i>Makroangiopatija</i>
-dermatopatia diabetica	-ulcera
-necrobiosis lipoidica	-gangrena
-bullosis diabetica	
-rubeosis diabetica	
-erythema palmare	
-granuloma anulare	
<i>Dijabetička neuropatija</i>	<i>Infekcije</i>
-smanjena osjetljivost	-piodermije
-burning feet	-kandidoza
-anhidroza	-herpes zoster
-svrbež	
<i>Poremećaji metabolizma</i>	<i>Zadebljanje kože</i>
-ksantelazme	-cheiropathia diabetica
-ksantomi	-scleredema diutinum
-lipodistrofija	-pseudoacanthosis
<i>Asocirani sindromi</i>	<i>Medikamentozni osipi</i>

ekstremiteta. S dijabetesom je češće povezana pri generaliziranom obliku. Histološki se u dermisu mogu opaziti mala žarišta degeneracije kolagena opkoljena histiocitima.

#### Dijabetička makroangiopatija

Pri dijabetičnoj makroangiopatiji zahvaćene su i veće krvne žile. Radi se o aterosklerozi često praćenoj kalcifikacijama medije (Mönckenbergova bolest) pretežno distalnih arterija, što izaziva promjene na koži donjih ekstremiteta.<sup>20</sup> Taj tip angiopatije javlja se u dijabetičara jedan do dva desetljeća prije negoli u zdravoj populaciji, te zahvaća podjednako oba spola. Zbog loše opskrbljenosti tkiva krvlju i kisikom javlja se hipoksija koja dovodi do oštećenja. Koža postaje hladna, suha, sjajna i atrofična, uz gubitak dlaka. Na stopalima se često opažaju tilomi, dok su nokti zadebljani, žućkaste boje. Može postojati klaudikacija, a puls perifernih arterija je slab ili ga se ne osjeća.<sup>21</sup> S vremenom se mogu pojaviti nekroze i ulceracije.

Gangrena: javlja se nakon malih trauma oko noktiju, ili u predjelu kalkaneusa. U početku postoji ljubičasta mrlja ili mjehur koji prelazi u esharu. Kasnije proces može zahvatiti čitavo stopalo i potkoljenicu. Bolest može biti jednostrana ili obostrana. Gangrena se vidi pedesetak puta češće u dijabetičara negoli u zdravih osoba.<sup>21</sup>

Ulceracije: javljaju se često oko kičice ili na stražnjoj strani potkoljenice. Promjene su bolne i teško zacjeljuju. U nastanku ulkusa, osim promjena na žilama, određenu ulogu ima i neuropatija te trauma. Ulkusi se javljaju češće pri dijabetesu tipa I. Rane lako nastaju a zbog neuropatije teško zacjeljuju. Eksperimentalnim radovima na dijabetičkim miševima utvrđeno je da je uzrok tome slabija

ekspresija inzulina sličnog čimbenika rasta.<sup>22</sup> Na epitelnim stanicama i granulacijskom tkivu. Na materijalu Klinike više od 30 % dijabetičara imalo je dermatoze povezane s dijabetičnom angiopatijom.

#### Dijabetička neuropatija

Zahvaća autonomni nervni sustav, osjetne i motorne živce. Najčešće se javlja u obliku distalne polineuropatije s parestezijama, neosjetljivošću (posebice na toplinu i vibracije), hiperestezijama, a katkada s bolovima, posebice noću, lokaliziranim na donjim te ponekad i na gornjim ekstremitetima.<sup>23</sup> Spomenuto je da promjene u žilcima (aksoni, schwanove ovojnice) nastaju zbog metaboličkih promjena (npr. povišenje sorbitola koji se sintetizira iz glukoze),<sup>12</sup> ili zbog mikroangiopatije. Istraživanja su pokazala da je u koži dijabetičara broj živčanih vlaknaca smanjen, a dolazi i do promjene u njihovoj strukturi.<sup>23</sup> Novije studije upućuju na to da je u žilcima smanjena reaktivnost za supstanciju P, VIP (vazoaktivni intestinalni polipeptid), ali se ne zna da li je to povezano sa smanjenjem njihove sinteze, poremećajem u usklađivanju ili s povećanom razgradnjom.

Oštećenje živaca u bolesnika s dijabetesom često je razlog pojavi neuropatske artropatije (Charcotov zglobo) s karakterističnom oteklinom i deformacijom skočnog zgloba uz smanjenu pokretljivost.<sup>23,24</sup> Koža iznad oštećenog zgloba je topla. Bolest se javlja u starijoj životnoj dobi, a često se vide kalusi i klavusi te ulceracije. Dijabetičko stopalo označavaju promjene na stopalu koje nastaju zbog neuropatije, angiopatije te infekcije, što je čest razlog hospitalizacije ili čak amputacije stopala dijabetičara.<sup>21</sup>

Sindrom Burning feet karakterizira pečenje stopala, posebice noću. Bolesnici se često žale na impotenciju i smanjenje libida koje nastaje zbog oštećenja živaca, ali i angiopatije. Na donjim ekstremitetima opaža se često anhidroza ili hipohidroza zbog poremećaja autonomnih živaca. Suprotno tome, na licu se može pojaviti kompenzatorna hiperhidroza, posebno poslije jela (znak Watkina). Poznato je da dijabetičari u hiperglikemijskoj komi imaju suhu kožu, a u hipoglikemijskoj komi imaju vlažnu kožu.

Česta pojava u dijabetičara je svrbež, koji može biti lokaliziran, najčešće u predjelu anogenitalne regije, na nogama ili generaliziran. Već godine 1927. Greenwood je ispitao učestalost svrbeža u skupini od 500 dijabetičara; u 17 dijabetičara svrbež je bio lokaliziran, najčešće u predjelu vulve, a u 16 bolesnika bio je generaliziran.<sup>25</sup> Razlog svrbežu mogu biti gljivične infekcije kože, polineuropatija, suhoća kože i dr.<sup>26</sup> Zbog smanjenog znojenja i rada lojnica, ta je promjena poznata kao xerosis diabetica. Ta asteatoza opaža se osobito u bolesnika koji se prečesto peru ili zimi kad je vlažnost zraka smanjena.

Prurigo diabetica karakteriziraju ekskoriirane papule, koje jako svrbe, a lokalizirane su na ekstenzornim stranama gornjih ekstremiteta i trupu.<sup>27</sup> Treba ga razlikovati od drugih oblika pruriga.<sup>28</sup>

## Infekcije kože u dijabetičara

Često infekcije kože u bolesnika omogućavaju dijagnozu dijabetesa. Na materijalu naše Klinike približno 25 % bolesnika s dijabetesom imalo je piodermiju ili dermatomikozu.<sup>8</sup>

Mikrobiološka flora kože bolesnika s dijabetesom ne razlikuje se bitno od flore na koži zdravih osoba, ali se zbog smanjene količine lipida na površini rjeđe izoliraju propionibacterium i korinebakterije.<sup>29,30</sup>

Bolesnici s dijabetesom skloni su čestim i teškim infekcijama kože, iako ima i suprotnih mišljenja.<sup>29,31</sup> Piodermije su pretežno izazvane gram pozitivnim kokcima, u prvom redu stafilokokima, streptokokima, a ponekad i piocianusom. Česte su gljivične infekcije izazvane kvasnicom Candidom albicans. U bolesnika se opaža intertriginozna kandidoza s eritematoznim ploham uz svrbež i pečenje u predjelima povećane vlažnosti i temperature pri trenju. Češće se mogu vidjeti u debljih osoba. Uobičajen je i stomatitis, glossitis, perleche (stomatitis anguli oris) zbog povišenja glukoze u slini. Nije rijetka i interdigitalna kandidoza, u muškaraca balanitis i fimozis,<sup>31</sup> a u žena vulvovaginitis, osobito u slučaju glikozurije, te druge dermatoze izazvane tom kvasnicom. Peer i sur. su utvrdili vaginalnu kandidozu u 12,8 % bolesnica s dijabetesom.<sup>32</sup> Ponekad se u dijabetičara vidi i proširena pitirijaza verzikolor, izazvana kvasnicom pityrosporum orbiculare. Češće se javljaju i onihomikoze, te dermatofitije ingvinalne regije, dok mikoze šaka nisu učestalije negoli u zdravih osoba.<sup>33</sup> Dijagnoza se postavlja na temelju mikroskopskog pregleda i kulture gljive na Sabouraudovoj podlozi.

Razlog sklonosti infekcijama nije sasvim jasan. Smatra se da u dijabetičara dolazi do poremećaja lokalnog i općeg imuniteta, do smanjenja aktivnosti lizozima, kemotaksije i fagocitoze leukocita.<sup>19</sup> Zbog zadebljanja stijenke fagociti teže prolaze kroz stijenke kapilara. Vjerojatno je nedostatak inzulina razlog smanjenja njihove funkcije. Lakšem nastanku i širenju infekcije pogoduje tkivna hipoksija zbog mikroangiopatije, kao i čest svrbež koji izaziva grebenje i mikrotraume kože. Od piodermija najčešće se opažaju furunkuli, karbunkuli, folikulitisi, ektima i erizipel, koji je obično težeg tijeka, hemoragičan ili nekrotičan, te flegmone. Povećana učestalost javljanja tih dermatoza upućuje na potrebu kontrole šećera u krvi u bolesnika. Sljedeća piodermija je eritrazma, koja se češće opaža u gornjoj femoralnoj regiji i skrotumu, a izaziva je corynebacterium minutissimum. Tešku infekciju vanjskog uha obično uzrokuju pseudomonas aeruginosa, koja može zahvatiti i VII kranijalni živac, a tijekom može biti fatalan.<sup>34</sup> Ponekad nastaju i infekcije prstiju na nogama i noktiju (za dijagnozu se ovdje može koristiti Woodova svjetiljka).

U dijabetičara nisu rijetke virusne infekcije: herpes simplex, zoster i bradavice. Binazzi i sur. utvrdili su u 36 % dijabetičara starijih od 50 godina koji su preboljeli herpes zoster,<sup>35</sup> da je tijek bolesti bio teži, često s nekrotičnim lezijama.

## Dismetaboličke dermatoze

Spomenuto je da poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata i nedostatak inzulina utječu na lipide i proteine. U 0,1 % dijabetičara opažaju se eruptivni ksantomi,<sup>35</sup> a koje smo i mi uočili u 2 % naših bolesnika.<sup>8</sup> Javljaju se u obliku žućkastih papula veličine 2 do 4 mm, lokaliziranih pretežno na glutealnoj regiji, na dorzumu šaka i na ekstenzornim stranama ekstremiteta. Papule mogu biti opkoljene crvenim haloom, mogu svrbjeti, a vide se češće u bolesnika s dijabetesom tipa I. Regulacija šećera u krvi može dovesti do nestanka lezija.

Prije se često u dijabetičara opažala karotinodermija, osobito dlanova i stopala, vjerojatno zbog dijete bogate karotinom.

Lipodistrofije: karakteristika im je nedostatak potkožnog masnog tkiva. Mogu biti nasljedne, kao u slučaju sindroma Seip-Lawrence, koji se nasljeđuje recesivno, a pri kojem se u drugom desetljeću života javlja dijabetes i ciroza jetre, ili stečene npr. nakon injekcije inzulina, kad je lipodistrofija lokalizirana. Juvenilne, benigne oblike akantosis nigrikansa često prati hiperglikemija.

## Zadebljanje kože u dijabetičara

Ultrazvučnom dijagnostikom utvrđeno je da je koža bolesnika s dijabetesom deblja negoli u zdravih osoba.<sup>36</sup> U mladih dijabetičara može se vidjeti zadebljanje kože na šakama i prstima uz smanjenu pokretljivost (cheiropathia diabetica); koža poprima voštani izgled i postaje sklerotična.<sup>37</sup>

Skleredema adutorum: bolest je prvi opisao Buschke nakon neke infekcije respiratornog trakta, a 1969. Binkley je opisao skleredema diutinum, što je često povezano s dijabetesom.<sup>38</sup> U tih se bolesnika vidi tvrdi edem lokaliziran pretežno na glavi, vratu i ramenima. Može biti zahvaćen i jezik, pa nastaju poteškoće s gutanjem. U dermisu se može zapaziti taloženje glikozaminoglikana i glikozacija kolagena.

Pri pseudoacanthosis nigricans vidi se zadebljana tamna koža u predjelu velikih pregiba. Stanje treba razlikovati od malignog oblika bolesti, koji je paraneoplastična dermatoza i obično se javlja u bolesnika s karcinomom abdominalnih organa.<sup>39</sup> Smatra se da promjene nastaju zbog djelovanja autoprotutijela usmjerenih protiv staničnih receptora za inzulin.<sup>40</sup> Sindromi povezani s dijabetesom

Pri tim rijetkim sindromima dijabetesu su pridružene razne kožne promjene i simptomi drugih organa:<sup>41</sup>

- pri Achard-Thiersovu sindromu uz hiperglikemiju vidimo hirsutizam, akne, pretilost, hipertenziju i amenoreju;

- pri Cushingovu sindromu uz hiperglikemiju vide se facies lunata, striae distense, eckhimoses;

- pri Flynn-Airdovu sindromu postoji atrofija kože, gluhoća i katarakta;

- pri Morgagnievu sindromu vide se hipertrichoza, adlipositas i hyperostosis frontalis interna;

- pri Wernerovu sindromu (progeria adultorum) postoji uz hiperglikemiju scleropticodermia, canities, alopecia, juvenilna katarakta, hipogonadizam.

Ovamo spada i glukagonoma sindrom, pri kojem opažamo nekrolitički eritem u tijeku tumora alfa stanica gušterače.

## Promjene na koži povezane s terapijom dijabetesa

U liječenju šećerne bolesti primjenjuju se mnogi lijekovi koji snižuju hiperglikemiju. Peroralno se primjenjuju biguanidi i derivati sulfonilureje. Derivati sulfo namida prve generacije kao klorpropamid, tolbutamid i tolazamid ili druge generacije kao glipizid mogu u približno 4 % bolesnika izazvati alergijske manifestacije na koži. Opisani su angioedem, urtikarija, makulopapulozni osipi, fiksni eritem, bulozne promjene, fotodermatitis, eritodermija i svrbež. Spomenute nuspojave ponekad prati povišena temperatura, artralgijske i dr. Pri primjeni klorpropamida uz uporabu alkohola u nekih se bolesnika na licu naglo pojavi eritem (flushing).<sup>41</sup>

Pri primjeni inzulina primjećena je lipodistrofija, lokalizirani eritem, edemi, svrbež, keloidi, te purpura ili egzantem. Poznato je da se u mnogih dijabetičara liječenih inulinom stvaraju IgG protutijela usmjerena protiv lijeka, bez kliničkih simptoma. U bolesnika s alergijskim manifestacijama na lijek i pozitivnim alergijskim kožnim testom često se mogu utvrditi IgE antitijela.<sup>42</sup>

Učestalost nuspojava ovisi o porijeklu inzulina: humani, svinjski, bovini (posljednji najčešće uzrokuje alergije jer se razlikuje od humanog u tri aminokiseline), ili o dodatku protamina.<sup>42,43</sup> Treba spomenuti da terapija može izazvati i hipoglikemiju, pa se javlja difuzno znojenje.

Na kraju možemo reći da poznavanje spomenutih dermatoza ima veliko praktično značenje jer omogućuje prepoznavanje dijabetesa, odgovarajuće liječenje i dermatoza i dijabetesa, te prevenciju težih oštećenja drugih organa.

## LITERATURA

- Wilson K, Eisenbarth GS. Immunopathogenesis and immunotherapy of type 1 diabetes: Annu Rev Med 1990;41:497-508.
- Overbach D, Gabbay KH. The search for IDDM susceptibility genes: the next generation. Diabetes 1996;45:544-51.
- Metelko Ž, Pavlič-Renar I, Ročić B i sur. Dijagnostika i liječenje inzulinske neovisne oblike šećerne bolesti. Medicus 1997;6:157-73.
- Jadassohn J. Hautkrankheiten bei Stoffwechsanomalien. Verhandl V Intern Dermatol Kongress. Berlin. 1905, II.
- Salamon T. Diabetes mellitus i bolesti kože. Sarajevo: Svjetlost, 1973.
- Strumia R. La patologia dermatologica del diabetico. AEMMEDI Dossier 1992;4:69-81.
- Gilgor RS, Lazarus GS. Skin manifestations of diabetes mellitus. U: Rifkin, Raskin ur: Diabetes mellitus, Bowie, 1981, V:313.

- Mohar N, Gruber F, Kučić-Burić J, Kučina M. Koža i dijabetes. Zbor rad VII kongresa dermatologa Jugoslavije, Rijeka 1972:569-78.
- Schirren C. Pankreaserkrankungen. U: Jadassohn J: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk VIII, Berlin: Springer, 1967:622-4.
- Jakac D, Cerne E. Rapporto tra il diabete ed alcune alterazioni cutanee. G It Derm Venereol 1977;112:385-7.
- Hödl S. Skin disorders in diabetes mellitus, A review of the diabetes associated dermatoses and their implications for other disorders. Acta Dermatovenerol APA 1992;1:71-8.
- Mc Phee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. Pathophysiology of disease. II ed Stamford, Appleton-Lange, 1997:423-48.
- Fabrizi G, Spanu S. Patologia cutanea e diabete, Chron Derm 1986;17:585-605.
- Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1994;30:519-31.
- Schlifman AB. Diabetic complications: dermatological disorders. U: Gambert SR ed: Diabetes mellitus in the Elderly. A practical guide. New York: Raven Press, 1990:69-85.
- Alexander K. Diabetische Angiopathien. Dtsch Ärztsbl 1993;90:3216-24.
- Voigtländer V, Maassen D. Dermatologie und Innere Medizin. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1995:76.
- Habif PT. Clinical Dermatology III ed St. Louis: Mosby, 1996:784.
- Dwyer CM, Dick D. Ulceration in necrobiosis lipoidica-a case report and study. Clin Exp Dermatol 1993;18:366-9.
- Božikov V. Makrovaskularna bolest. Medicus 1997;6:215-20.
- Ierardi RP, Shuman CR. Control of vascular disease in patients with diabetes mellitus. Surg Clin North Am 1998;78:385-92.
- Brown DL, Kane CD, Chernausk SD, Greenhalgh DG. Differential expression and localization of insulin-like growth factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and non-diabetic mice. Am J Pathol 1997;151:715-24.
- O'Brien SP, Schwedler M, Kerstein MD. Peripheral neuropathies in diabetes. Surg Clin North Am 1998;78:393-405.
- Simmons RW, Richardson C, Deutsch K. Limited joint mobility of the ankle in diabetic patients with cutaneous sensory deficit. Diabetes Res Clin Pract 1997;37:137-43.
- Greenwood AM. A study of the skin in 500 cases of diabetes. JAMA 1927;89:774-9.
- Mohar N, Gruber F. Neurogene i psihogene manifestacije na koži. U: Dobrić I. ed: Dermatovenerologija, II iz. 1999. Zagreb: Grafoplast, 247-51.
- Šitum M, Poje G, Budimčić D et al. Skin manifestations of diabetes mellitus. Acta Dermatovenerol Cro 1998;5:163-71.
- Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatologie und Venerologie, IV ed. 1996., Berlin: Springer, 896.
- Savin JA. Bacterial infections in diabetes mellitus. Br J Dermatol 1974;91:481-7.
- Binazzi M, Lisi P, Calandra P. Studies on the association between skin disorders and diabetes. Ann It Derm Clin Sper 1978;32:211-34.
- Fabrizi G, Spanu S. Patologia cutanea e diabete, Chron Derm 1986;17:585-605.

32. Peer AK, Hoosen AA, Seedat MA, van den Ende J, Omar MA. Vaginal yeast infections in diabetic women. *S Afr Med J* 1993;83:727-9.
33. Lugo-Somolinos A, Sanchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:408-10.
34. Doroghazi RM. Invasive external otitis. Report of 21 cases and review of the literature. *Am J Med* 1981;71:603-9.
35. Perraud AM. Diabete e cute. *Riv Med Prat* 1985;117:8-22.
36. Huntley AC, Walter RM Jr. Quantitative determination of skin thickness in diabetes mellitus: relationship to disease parameters. *J Med* 1990;21:257-64.
37. Fitzsharles MA, Duby S, Wadell RW, Banks E, Karsh J. Limitation of joint mobility (cheiroarthropathy) in adult noninsulin-dependent diabetic patients. *Ann Rheum Dis* 1984;43:251-7.
38. Binkley GW. Discussion of scleredema adultorum Buschke. *Arch Dermatol* 1969;99:124.
39. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-16.
40. Cruz P Jr, Hud J. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992;98:82-5.
41. Voigtländer V, Maasen D. *Dermatologie und Innere Medizin. Hautveränderungen bei Inneren Krankheiten*. Stuttgart: Hippokrates, 1995:81.
42. Weiss ME, Adkinson NF Jr. Allergy to protamine. *Clin Rev Allergy* 1991;9:339-55.
43. Bircher AJ. *Arzneimittelallergie und Haut*. Stuttgart: Georg Thieme, 1996:143.