

TİP II DİYABETLİ HASTALARDA DERİ BULGULARININ VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE HbA1c İLE İLİŞKİSİ

ASSOCIATION OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS WITH BODY MASS INDEX AND HbA1c LEVELS IN TYPE II DIABETES MELLITUS PATIENTS

Nazlı ŞENSOY¹, Gülsüm GENÇOĞLAN²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Afyon.

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by disturbance of the carbohydrate and lipid metabolism. At least 30% of the diabetic patients have any type of cutaneous manifestation during the course of disease. Some skin conditions are specific to diabetes mellitus however, while most of them may also occur in nondiabetics. In this study, we aimed to investigate the type and frequency of skin lesions in type II diabetic patients, as well as their correlation with glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and body mass index (BMI). One hundred nine type II diabetic outpatients were evaluated for their HbA1c levels, BMI and cutaneous manifestations. At least one skin condition was observed in 74.3% of the patients. Fungal infections (66 patients, 60.6%), xerosis (58 patients, 53.2%), skin tags (43 patients, 39.4%) and plantar hyperkeratosis (40 patients, 36.7%) were the mostly observed ones. There was no correlation between skin lesions and age, sex, HbA1c levels and duration of diabetes. Only plantar hyperkeratosis was correlated with BMI ($p=0.01$). A type II diabetes mellitus is related with obesity and insuline resistance, we observed that plantar hyperkeratosis, skin tags and fungal infections in relation to these situations were frequent in our study group. There was no correlation between HbA1c levels and skin findings. Though many dermatosis related with DM were related, there is no diagnostic skin finding and those seen in diabetics are also observed in nondiabetics. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4):213-217).

Özet

Diyabetes mellitus (DM) karbonhidrat ve yağ metabolizması bozuklukları ile karakterize, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik hastaların %30'undan fazlasında, hastalıkları süresince herhangi bir deri bulgusuna rastlanır. Bazı deri lezyonları diyabete özgün olmakla birlikte, çoğu deri bulgusu diyabetik olmayanlarda da görülebilmektedir. Bu çalışmada, Tip II diyabetli hastalarda cilt lezyonlarının tipi ve sıklığı ile bunların glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Tip II diyabetli 109 hasta, HbA1c düzeyleri, VKİ ve dermatolojik bulgular açısından değerlendirildi. Hastaların %74,3'de en az bir deri bulgusu saptandı. Mantar enfeksiyonları (66 hasta, %60,6), deri kuruluğu (58 hasta, %53,2), skin tag (43 hasta, %39,4) ve plantar hiperkeratoz (40 hasta, %36,7) en sık gözlenenlerdi. Deri bulguları ile yaş, cinsiyet, HbA1c düzeyleri ve diyabet süresi arasında bir ilişki saptanmadı. Deri bulguları içinde sadece plantar hiperkeratoz VKİ ile korele idi ($p=0,01$). Tip II DM obezite ve insülin rezistansı ile daha çok birlikte olduğundan bizim çalışma grubumuzda bu durumla ilişkili olarak plantar hiperkeratoz, skin tag ve mantar enfeksiyonlarına rastlandı. HbA1c düzeyleri ile deri bulguları arasında korelasyon saptanmadı. DM'la birlikte çok sayıda dermatoz bildirilmişse de, bu hastalık için patognomonik olan herhangi bir deri bulgusu bulunmamakta ve diyabetiklerde bildirilen deri belirtilerinin hepsi diyabetik olmayanlarda da görülebilmektedir. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4):213-217).

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), pankreastan salgılanan insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği nedeniyle ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize bir metabolizma hastalığıdır. Dünya nüfusunun %4'ünde görülen DM, tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [1]. Tip I DM, genellikle erken yaşta ve aniden ortaya çıkar, insülin eksikliği ve ketoasidoza yatkınlık ile karakterizedir. Daha yaşlı popülasyonda görülen ve uzun süre asemptomatik seyredebilen Tip II DM ise insülin duyarlılığı ve obezite ile ilişkilidir [2]. Diyabetik hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça insülin direnci artmakta ve

hipergliseminin regülasyonu güçleşmektedir. Artan glukoz, hemoglobin ve kollajen gibi protein yapılarını glikozilemektedir.

Diabetes Mellitus, vücudun hemen tüm sistemleri gibi deriyi de etkilemektedir. Hastalığın seyri esnasında hastalarda %30-70 oranında deri belirtileri görülmektedir [3]. Diyabete bağlı mikroanjiopatinin deri ve mukozaları da etkilemesi ile bu oran daha da artmaktadır. Kutanöz enfeksiyonlar, tırnak distrofisi, skin tag ve akantozis nigrikans en sık gözlenen deri bulgularıdır. Deri bulguları, henüz diyabet tanısı almamış hastalarda hekime başvuru nedeni olabildiğinden tanı için büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğinde takip edilen Tip II diyabetli hastalarda HbA1c düzeyleri ve VKİ ile dermatolojik bulgular arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2007 ile Nisan 2008 tarihleri arasında Aile Hekimliği polikliniğine başvuran DM'lu ardışık 109 hasta araştırma kapsamına alındı. Hastalar önce metabolik durum ve diyabet komplikasyonları açısından değerlendirildiler. Vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri saptandı. Vücut kitle indeksi için eşik değer 30 ve HbA1c düzeyi için eşik değer %6.5 olarak kabul edildi. Daha sonra dermatolojik muayeneleri aynı dermatolog tarafından gerçekleştirildi ve gözlenen tüm deri bulguları kaydedildi. Klinik olarak mantar enfeksiyonu düşünülen hastalarda mikolojik inceleme yapıldı.

Çalışmanın etik kurulu onayı alındı. Uygulama aşamasında, aile hekimliği polikliniğine başvuran hastalara, araştırma hakkında bilgilendirme yapılarak katılmak isteyenlerden aydınlatılmış onam formları aracılığıyla izin alındı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 15.00 istatistik programı kullanıldı. Saptanan deri bulguları ile HbA1c düzeyi, VKİ ve diyabet komplikasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ki-kare ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süreleri, VKİ, diyabetik komplikasyonlar ve HbA1c değerleri Tablo 1'de yer almaktadır. Hasta grubunun %42'sinde VKİ normalin üstündeydi. Vücut kitle indeksi yüksek olan hastaların çoğunluğunu istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde erkek hastalar oluşturmaktaydı. Seksenüç hastada (%76.1) hipertansiyon mevcuttu, bunların 51'i kadın 32'si ise erkek hastalardan oluşmaktaydı. Koroner arter hastalığı ise 21 hastada (%19.3) saptandı, bu hastaların 9'u kadın, 12'si erkekti. Hastalarımızın 4'ünde (%3.7) nefropati, 3'ünde (%2.8) retinopati, ve 4 'ünde (%3.7'sinde) nöropati saptandı.

VKİ yüksek olan hastalarda ek olarak hipertansiyon ve koroner arter hastalığı insidansının arttığı görüldü, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). HbA1c düzeyi, %6.5'in üzerinde olan hastalarda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı prevalansı artmıştı, ancak bu durum sadece hipertansiyon açısından anlamlı idi ($p<0.05$).

Dermatolojik muayene sonunda saptanan deri bulgularına bakıldığında en sık gözlenenler

sırasıyla mantar enfeksiyonları, kuruluk, molluskum pendulum, plantar hiperkeratoz ve tırnak distrofisi idi. Mantar enfeksiyonu grubunda 37 hastada (%33.9) onikomikoz, 53 hastada (%48.6) tinea pedis saptandı. Üç hastada nekrobiyozis lipoidika, birer hastada akantozis nigrikans, psoriasis, diyabetik dermopati, prurigo nodularis ve vitiligo bulunmaktaydı. Hastalarımızın hiçbirinde diyabetik ayak, diyabetik bül, ksantalezma, oral kandidiazis, bakteriyel ya da viral deri enfeksiyonu gözlenmedi. Tablo 2'de hastalarda bulunan deri bulguları ve oranları izlenmektedir.

HbA1c düzeyleri %6.5'dan az ya da çok oluşuna göre iki gruba ayrıldığında ve bu gruplar deri bulgularıyla karşılaştırıldığında hiç bir deri bulgusu açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. VKİ 30'dan az ya da çok oluşuna göre iki gruba ayrıldı. Bu gruplar deri bulguları açısından karşılaştırıldığında mantar enfeksiyonları, skin tag ve plantar hiperkeratoz obez grupta daha fazlaydı, ancak sadece planter hiperkeratoz için bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Hipertansiyonu olan hastalarda tırnak distrofisi, mantar enfeksiyonu, plantar hiperkeratoz ve kuruluk istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla gözlendi (Tablo 3). Hastaların yaşları, cinsleri ve diyabet süresi ile deri belirtileri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tartışma

Diabetes mellitusda deri bulguları sık olarak gözlenmekte ve diyabetin komplikasyonları arasında üçüncü sırayı almaktadır [4]. Diyabetiklerde görülen deri komplikasyonlarının patogenezinde en önemli rol serbest deri glukozunun artışıdır. Sağlıklı bireylerde %60 mg olan serbest deri glukozu ciddi diyabetik olgularda %150-200 mg'a kadar çıkabilmektedir [5]. Hücre içinde glukozun kullanılmasını sağlayan insülin eksikliği nedeniyle diyabetik deride hücre içi glukoz miktarı da artmıştır [6]. Glukoz düzeyinin artışı ile enzimatik olarak glukozillenmiş kollajenin çapraz bağlanması ve fibril oluşumu inhibe olmaktadır. Bunun yanısıra diyabetik mikroanjiopati, nöropati, ateroskleroz ve immün değişiklikler de deri komplikasyonlarına yol açarlar [1,4,5].

Deri bulguları çeşitli şekillerde sınıflandırılmakla birlikte, en pratik sınıflama şu şekildedir [7]:

1. Diyabetin akut metabolik düzensizlikleri ile ilişkili deri belirtileri; enfeksiyonlar (bakteriyel enfeksiyonlar, kandida ve dermatofit enfeksiyonları), erüptif ksantomatozis, karotenozis'dir. Tüm diyabetiklerde kutanöz enfeksiyonların görülme sıklığı %20-50 olarak bildirilmesine karşın [8,9], bölgenin subtropik

bölge olması ve sosyo-kültürel yaşam biçimi nedeniyle bizim hasta grubumuzda başta tinea pedis olmak üzere mantar infeksiyonlarına %60.6 oranında rastlanmıştır. Mantar enfeksiyonları olan hastalarda VKİ ve HbA1c düzeyleri yüksek bulunmasına karşın bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımızda erüptif ksantomatozis ve karotenemiye rastlanmamıştır. Diyabetes mellitusda kutanöz infeksiyonların insidansı kan glukoz düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Mikrosirkülasyonun bozulması ve özellikle de ketozis diyabetli hastalarda hücrel immunitenin bozulmasına neden olmaktadır [10]. Bu nedenle kan glukoz düzeylerinin iyi kontrol edilemediği tip II DM hastalarında kutanöz infeksiyonlar daha sık görülmektedir.

2. Diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonları ile ilişkili deri belirtileri; diyabetik dermopati, büllöz lezyonlar, eritematöz belirtiler, diyabetik kalın deri (skleredema diyabetikorum), diyabetik ayak, pigmente purpurik dermatoz ve tırnak distrofileridir. Bu komplikasyonlar daha çok mikroanjyopati ile ilişkilidir [7]. Hasta grubumuzda %22.9 oranında tırnak distrofisine ve %0.9 oranında diyabetik dermopatiye rastlandı. Hastalarımızın hiçbirinde diyabetik ayak enfeksiyonu, diyabetik bül ya da skleredema diyabetikorum gibi dejeneratif komplikasyonlara rastlanmadı.

3. Diyabette sık görülen fakat akut metabolik bozukluklar veya kronik dejeneratif komplikasyonlar ile ilişkili olmayan deri hastalıkları; nekrobiyotik hastalıklar (nekrobiyozis lipoidika, granuloma anulare), akantozis nigrikans, vitiligo ve perforan dermatozlardır [7]. Akantozis nigrikans yüksek insülin düzeyleri (insülin rezistansı, tip 2 diyabet ve obezite) ile ilişkili olup, tip II diyabetli 216 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %31'inde tanı sırasında saptanmıştır [11]. Bizim çalışmamızda da benzer bir oran tespit edilmiştir. Vitiligo normal populasyonda %0.7-1 oranında görülürken, Dawber ve arkadaşları bu oranı diyabetli hastalarda %4.8 olarak bildirmişlerdir [12]. Ancak 2000 vitiligolu hastada yapılan bir çalışmada bu hastalarda diyabet sıklığı %3.1 olarak belirlenmiştir [13]. Lokalize granuloma anulare ile diyabet arasında yapılan birçok çalışmada ilişki bulunamamakla birlikte, jeneralize granuloma anularesi olan hastaların %21'inde diyabet saptanmıştır [14]. Nekrobiyozis lipoidika %0.3 gibi nadir görülen bir tablo olmasına karşın diyabetle ilişkisi net olarak ortaya konmuştur. Muller ve Winkelmann nekrobiyozis lipoidikalı 171 hasta ile yaptıkları çalışmada; bu hastalardan %65'inde diyabet, henüz diyabet tanısı almamış olanların %42'sinde bozulmuş oral glukoz

tolerans testi, normal glukoz tolerans testi sonuçları olan hastaların ise %55'inde ailede glukoz intoleransı öyküsü belirlemişlerdir [15]. Nekrobiyozis lipoidikalı hastalarda diyabet prevalansı yüksek olmasına rağmen kendisi nispeten nadir görülen bir dermatozdur. Bizim hasta grubumuzda, akantozis nigrikans ve vitiligo birer hastada, nekrobiyozis lipoidika ise üç hastada görüldü.

Glikolizasyona uğramış serum proteinleri ve glikolizasyona uğramış hemoglobin, glisemi kontrolünün indikatörleri olarak kullanılır [2,3]. Glukozillenen proteinler arasında HbA1c'nin yanısıra kollajen de bulunmaktadır [3,7]. Kapiller bazal membranın komponentleri kollajen (daha çok tip IV), kondroitin, heparan sülfat ve laminin olup diyabette en fazla etkilenen proteinler kollajen tip IV ve laminindir. Yüksek glukoz değerleri aynı zamanda damar endotelinde hasarlanmaya da yol açar ve endotel bağımlı nitrik oksit salınımı azalır. Nitrik oksit vazodilatasyona neden olarak mikrovasküler dolaşımı düzenler. Nitrik oksit seviyesinin azalması mikrovasküler dolaşımın bozulmasıyla sonuçlanır. Glisemik kontrolü iyi olmayan, HbA1c düzeyleri yüksek olan hastalarda diyabetle ilişkili deri belirtilerine daha sık rastlanması beklenir [7]. Ancak bizim hasta grubumuzda HbA1c ile deri bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diyabetiklerde kollajenin glikolizasyonu ile kollajenin çözünebilirliği azalmakta, anormal çapraz bağlar oluşmakta ve immunojenitesi artmaktadır [3,16], zaten yaşla birlikte deride kollajen miktarında da azalma olması nedeniyle teorik olarak diyabet süresi arttıkça diyabetik dermopati, nekrobiyozis lipoidika ve deri lezyonlarının görülme sıklığının da artması beklenir [3,7,17], ancak biz hasta grubumuzda hastalık süresi ile deri belirtileri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Diyabetik dermopati ve diyabetik ülserler gibi deri bulguları çoğu zaman diyabetik retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikroanjyopatik komplikasyonlarla korele bulunmuşlardır [3,7]. Bizim hasta grubumuzda nefropati, retinopati ve nöropati az sayıda hastada saptandığından bu ilişki gösterilememiş olabilir.

Hasta grubumuzda VKİ ortalaması normalin üzerinde saptandı. Diyabet regülasyonunun daha güç olduğu obez hastalarda deri bulgularına daha fazla rastlanması beklenebilir [18]. Hasta grubumuzda VKİ yüksek olanlarda plantar hiperkeratoz görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Bu durumun ayaklara binen yükün artmasına sekonder olarak geliştiği düşünülmüştür.

Bazı deri hastalıkları diyabette sık görülmesine karşın, diyabetle bu dermatozlar arasındaki

ilişkinin patogenezini açıklamak güçtür. Diyabette görülen deri lezyonlarının her birinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Üstelik dermatolojik bir çalışmadaki yüksek seçilmiş hasta grubundan çıkarılan sonuçlar genel diyabetes mellitusu olan popülasyona uygulanamamaktadır. Örneğin 'diyabetik ayak' DM'lu hastalarda iyi bilinen bir komplikasyon olmasına karşın biz hasta grubumuzdaki hastaların hiç birinde diyabetik ayak tablosuna rastlamadık. Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonların hasta grubumuzda az görülmesinin bir diğer nedeni de, çalışma grubumuzun Aile Hekimliği polikliniğinde takip edilen hastalardan oluşması olabilir. Çünkü daha problemleri ya da komplike tedavi gerektiren

hastalar endokrinoloji polikliniği olan merkezlere yönlendirilmektedirler. Tip II DM obezite ve insülin rezistansı ile daha çok birlikte olduğundan bizim çalışma grubumuzda bu durumla ilişkili olarak plantar hiperkeratoz, skin tag ve mantar enfeksiyonlarına rastlandı. HbA1c düzeyleri ile deri bulguları arasında korelasyon saptanmadı.

Diabetes mellitusla birlikte çok sayıda dermatoz bildirilmişse de, bu hastalık için patognomonik olan herhangi bir deri bulgusu bulunmamakta ve diyabetiklerde bildirilen deri belirtilerinin hepsi diyabetik olmayanlarda da görülebilmektedir [3]. Yine de hastanın hekime başvuru nedeni olabilmesi nedeniyle, deri bulguları diyabet tanısında önemli rol oynamaktadır [3,14,15].

Tablo 1. Hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri

Yaş	29 - 78 yıl	ort. 56.98±9.54 yıl
Kadın	n= 63	%57.8
Erkek	n= 46	%42.2
DM süresi	0 - 384 ay	ort. 89.29±78.59 ay
VKİ	22.65 - 59.38 kg/m2	ort. 33.30± 5.88 kg/m2
HbA1c	4.50 - 11.50	ort. 7.06±1.44
Nefropati	n= 4	%3.7
Retinopati	n= 3	%2.8
Nöropati	n= 4	%3.7
HT	n= 83	%76.1
KAH	n= 21	%19.3

Tablo 2. Hastalarda deri bulguları ve görülme oranları

Deri bulgusu	Hasta sayısı	%
Mantar enfeksiyonu	66	60.6
Kuruluk	58	53.2
Skin tag	43	39.4
Plantar hiperkeratoz	40	36.7
Tırnak distrofisi	25	22.9
Nekrobiyozis lipoidika	3	2.8
Akantozis nigrikans	1	0.9
Vitiligo	1	0.9
Prurigo nodularis	1	0.9
Palmoplantar psoriasis	1	0.9
Diyabetik dermopati	1	0.9

Tablo 3. Deri lezyonlarının VKİ ve HbA1c ile ilişkisi

Deri lezyonu	HbA1c > 6.5	HbA1c <6.5	VKİ > 30	VKİ <30
Tırnak distrofisi	21	4	16	9
Mantar enfeksiyonu	52	14	43	23
Plantar hiperkeratoz	27	13	34	6*
Kuruluk	44	14	41	17
Akantozis nigrikans	1	0	1	0
Skin tag	34	9	34	9
Nekrobiyozis lipoidika	3	0	1	2

*P=0,001, ki-kare testi

Kaynaklar

1. Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Primary Care 2000; 27(2): 371- 83.
2. Draznin MB. Type 2 diabetes. Adolesc Med State Art Rev. 2008;19(3):498-506.
3. Lowitt MH, Dover JS. Skin finding of diabetes mellitus. eds:Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. In Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed. New York: Lippincot Williams&Wilkins; 2008: 1049-1058.
4. Terzi E, Peksarı Y. [Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and diabetic foot] T Klin J Dermatol 2003, 13(1):50-60.

5. Hekimsoy Z, Toprak Ö, Bozdağ KE, Aslan SL. [Cutaneous manifestations of diabetic patients] T Klin J Dermatol 2002; 12(4): 181-4.
6. İşçimen A, Arzuhal N. [Skin manifestations in diabetic patients] Dermatose 2004; 3(1): 18-25.
7. Andrea AK, Andy JC, John EO. Diabetes mellitus and other endocrine disease. eds: Wolf K, Goldshimith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, vol. II, 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2008: 1461-1470.
8. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giorè C, Di Cesare E, Russo G, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlations. Diabetes Research and Clinical Practice 1998; 39(2): 101- 6.
9. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. Diabetes Care 1998; 21(6): 506.
10. Real JT, Valls M, Ascaso P, Basanta ML, Viguer A, Ascaso JF, et al. Risk factors associated to hospitalization in diabetic patients with foot ulcers. Med Clin (Barc) 2001;117(17):641-4.
11. Litorjua P, Piñero-Piloña A, Aviles-Santa L, Raskin P. Prevalence of acanthosis nigricans in newly-diagnosed type 2 diabetes. Endocr Pract 2004;10:101-6.
12. Dawber RP, Bleehen SS, Vallance-Owen J. Vitiligo and diabetes mellitus. Br J Dermatol. 1971; 84: 600.
13. Macaron C, Winter RJ, Traisman HS, Kahan BD, Lasser AE, Green OC. Vitiligo and juvenile diabetes mellitus. Arch Dermatol 1977;113:1515-1517.
14. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 28-39.
15. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. Arch Dermatol. 1966 Mar;93(3):272-281.
16. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. Diabetes. 1975;24:902-904.
17. Eaton RP. The collagen hydration hypothesis: a new paradigm for the secondary complications of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1986;39(10):763-766.
18. Scheen AJ. Treatment of diabetes in patients with severe obesity. Biomed & Pharmacother 2000; 54: 74-79.