

بررسی ضایعات پوستی در بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه

پوست و دیابت بیمارستان سینای تبریز

دکتر فریده گلفروشان^۱، دکتر عفت خدائینی^۲، دکتر شهلا بابائی نژاد^۳، دکتر دلار لاغوثی^۴

^۱استادیار گروه پوست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز E-mail: dr-golfroushan@yahoo.com

^۲دانشیار پوست ^۳استاد یار پوست ^۴پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و هدف: دیابت از نظر بالینی و ژنتیکی گروه ناهمگونی از اختلالات است که با سطوح بالای غیر طبیعی گلوکز در خون مشخص می شود. پوست هم در اثر تغییرات متابولیکی حاد و هم در اثر عوارض دژنراتیو مزمن دیابت درگیر می شود. ضایعات پوستی به طور شایع در بیماران دیابتی دیده شده و به طور عام حدود ۳۰٪ از این بیماران اختلالات پوستی دارند. این مطالعه با هدف بررسی شیوع ضایعات پوستی در بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه پوست و دیابت بیمارستان سینای تبریز طرح ریزی و انجام شد.

روش کار: مطالعه حاضر، یک مطالعه توصیفی-تحلیلی است که در بیماران دیابتی دارای ضایعه پوستی مراجعه کننده به درمانگاه دیابت و پوست بیمارستان سینای تبریز در سال ۱۳۸۲ انجام شد. پرسشنامه ای با متغیرهای از قبیل سن، جنس، شغل، نوع دیابت، مدت دیابت، کنترل قند خون، دریافت درمان منظم، نوع ضایعه و غیره تهیه و برای هر بیمار دارای ضایعه پوستی به طور جداگانه تکمیل شد. ضایعات پوستی ناشی از سوختگی، از مطالعه حاضر حذف شدند. داده های به دست آمده به کمک نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های مجذور کای و فیشر تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: در ۵۰۰ بیمار مبتلا به دیابت، ۸۰ بیمار (۱۶٪) ضایعه پوستی داشتند. ۵۷/۵٪ این بیماران مرد و ۹۱/۲٪ بیماران دیابت نوع II داشتند. متوسط سن بیماران ۱/۵۴ ± ۵۶/۸۶ سال بود و متوسط مدت دیابت ۰/۸۲ ± ۱۰/۸۷ سال به دست آمد. بیشترین گروه سنی دارای ضایعه پوستی، جمعیت بالای ۵۰ سال بودند. زخم نکروتیک ۳۰ مورد (۶٪) و درموپاتی دیابتی ۲۲ مورد (۴/۴٪) شایع ترین ضایعات پوستی در بیماران دیابتی بودند. در حالی که سایر ضایعات مثل عفونت ها، اسکلرودرموتید، ضایعات منگنه ای، زخم نوروپاتیک، دیابتیک بولا، درماتیت و لیکن پلان شایع نبودند. ۹۷/۵٪ بیماران دیابتی دارای ضایعه پوستی کنترل ضعیف قند خون داشتند. میزان زخم پای دیابتی (مجموع زخم نوروپاتیک، نکروتیک، منگنه ای و سلولیت) ۱۲٪ بود که در ۲۱/۶٪ منجر به قطع عضو شده بود.

نتیجه گیری: یافته های مطالعه حاضر نشان داد که میزان ضایعات پوستی در بیماران دیابتی در مقایسه با مطالعات سال های قبل کاهش یافته است که می تواند به علت افزایش دانش و توجه بیماران به بیماری دیابت و عوارض آن باشد.

واژه های کلیدی: ضایعات پوستی، دیابت، درموپاتی دیابتی

دریافت: ۸۴/۵/۲۵ اصلاح نهایی: ۸۵/۱/۲۸ پذیرش: ۸۵/۲/۱۸

مقدمه

استعداد به زخم شدگی پوست و بهبود زخم ها است. ضایعات پوستی حتی ممکن است قبل از تشخیص دیابت

دیابت یکی از شایع ترین بیماری های مزمن متابولیکی است. یکی از شایع ترین تظاهر دیابت افزایش

بیماران بالاتر از ۵۰ سال دیده می‌شود. این ضایعات اغلب روی قدام ساق پا به صورت لکه‌های قرمز ظاهر شده که با اسکارهای قهوه‌ای رنگ خوب می‌شوند. مکانیسم ایجاد این ضایعات تغییر غیر طبیعی عروق خونی کوچک (میکروآنژیوپاتی) است که ارتباطی بین این ضایعات، مدت و شدت دیابت وجود ندارد [۲، ۹-۵].

اسکلرودرموئید سفتی و جمع شدگی خفیف انگشتان است که در موارد طول کشیده دیابت دیده می‌شود [۱۰، ۶، ۵، ۳]. نوروپاتی محیطی در دیابت همراه با سایر عوارض مثل آنژیوپاتی و عفونت منجر به زخم پای دیابتی می‌شود [۱۱، ۶، ۱۳-۱۵]. ضایعات تاولی دیابت در پوست به ظاهر سالم معمولاً در اندام تحتانی ظاهر شده و بعد از چند هفته بدون اسکار خوب می‌شود [۱۶، ۶، ۵، ۳].

علاوه بر ضایعات پوستی در ارتباط با اختلالات متابولیکی و تغییرات دژنراتیو ضایعات پوستی دیگر در دیابت دیده می‌شود که شامل نکروبیوزیس لیپوئیدیا دیابتیکوروم^۳، ویتیلیگو، گرانولوم آنولر و آکانتوزیس نیگراکانس می‌باشد.

نکروبیوزیس لیپوئیدیکا دیابتیکوروم ضایعه پوستی نادر است که معمولاً به صورت یک مارکر دیابت در نظر گرفته می‌شود [۱۷، ۷]. گرانولوم آنولر نیز یک بیماری پوستی است که معمولاً در کودکان و بالغین جوان دیده می‌شود و در برخی موارد همراه دیابت است. آکانتوزیس نیگراکانس به صورت هیپرپلازی پاپیلوماتوز مخملی اپیدرم همراه هیپرپیگمانتاسیون شدید به طور شایع در زیر بغل، کشاله ران، زیر سینه و گردن در افراد چاق دیده می‌شود. این ضایعه ممکن است نشانه‌ای از دیابت یا سایر اختلالات هورمونی و مقاومت به انسولین باشد [۱۸]. ویتیلیگو با انسیدانس بیشتری در دیابت II دیده می‌شود. از سایر بیماری‌های پوستی لیکن پلان و درماتیت در بیماران دیابتی به صورت همراه گزارش شده است [۱۹].

واکنش‌های دارویی در دیابتی‌ها به صورت واکنش‌های موضعی به انسولین است که به صورت واکنش

در فرد ظاهر شود و باعث مراجعه بیمار به پزشک و در نهایت منجر به تشخیص دیابت در فرد شود.

دیابت به دو گروه عمده تقسیم می‌شود که مهمترین آن دیابت نوع I با دیابت وابسته به انسولین (IDDM)^۱ است که به علت تخریب سلول‌های بتای پانکراس ایجاد می‌شود. اکثر بیماران جوان هستند و مستعد کتواسیدوز می‌باشند. حدود ۵-۱۰ درصد موارد دیابت را شامل می‌شوند. دیابت نوع II، دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM)^۲ است که تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی مثل بالا رفتن سن، دریافت کالری بالا، اضافه وزن، چاقی و زندگی بی‌تحرك است و حدود ۹۵-۹۰ درصد از موارد دیابت را شامل می‌شود [۲۰، ۱]. حدود ۳۰٪ بیماران دیابتی در طول دوره زندگی خود ضایعات پوستی را تجربه می‌کنند [۴، ۳]. ضایعات پوستی در دیابتی‌ها می‌تواند در اثر اختلالات متابولیکی حاد و عوارض دژنراتیو مزمن ایجاد شود، علاوه بر این، ضایعات پوستی غیر مرتبط با این دو مکانیسم دیده می‌شود و یک سری از ضایعات پوستی مربوط واکنش‌های پوستی ناشی از درمان دیابت است.

مهمترین تظاهر پوستی در ارتباط با اختلالات متابولیکی بروز عفونت‌ها است. کنترل ضعیف دیابت باعث عفونت‌های باکتریایی و قارچی در بیماران می‌شود. پیودرمی استافیلوکوکی، کاندیدیازیس، اریتراسما و اپیدرموفیتوزیس عفونت‌های معمول در بیماران دیابتی است. مکانیسم عفونت‌های پوستی قسمتی به اختلال عمل لوکوسیت‌ها مثل کاهش کموتاکسی و فاگوسیتوز و قسمتی به اختلال مکانیسم دفاع سلولی و قسمتی دیگر مربوط به تاخیر در ترمیم زخم و واسکولاریزاسیون درم در زخم‌ها است و خراش‌های پوستی راه ورود میکروارگانیسم را به پوست هموار می‌کنند [۲، ۸-۵].

از تظاهرات پوستی نوروپاتی دیابت در ارتباط با عوارض دژنراتیو مزمن دیابت، درموپاتی دیابتی یا Shin Spots، اریتم و نکروز، تاول‌های خودبخودی، اسکلرودرموئید و نوروپاتی می‌باشد. شایع‌ترین تظاهر پوستی درموپاتی دیابت می‌باشد و تقریباً در ۴۰٪

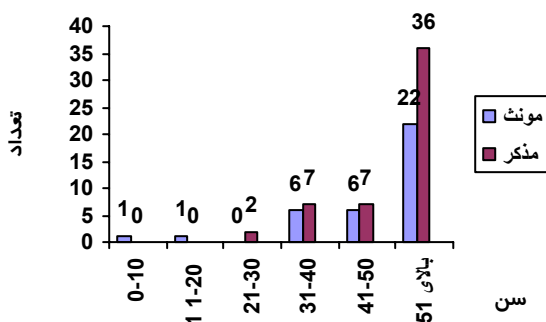
¹ Insulin Dependent Diabetes Mellitus

² Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus

³ Necrobiosis Lipoidia Diabetorum

یافته ها

در بررسی که بر روی ۵۰۰ بیمار دیابتی انجام گرفت ۸۰ مورد (۱۶٪) ضایعه پوستی داشتند که ۳۴ نفر (۴۲/۵٪) زن و ۴۶ نفر (۵۷/۵٪) مرد بودند. بیشترین گروه سنی در بین بیماران مورد بررسی (۷۲/۵٪) را بیماران بالای ۵۰ سال تشکیل می داد. محدوده سنی بیماران ۹-۸۸ سال و میانگین سنی بیماران دیابتی دارای ضایعه پوستی $1/45 \pm 56/86$ سال بود (نمودار ۱).



نمودار ۱. توزیع سنی و جنسی بیماران دارای ضایعه پوستی

از نظر نوع دیابت ۷۳ نفر (۹۱/۲٪) به دیابت نوع II و هفت نفر (۸/۷٪) به دیابت نوع I مبتلا بودند و میانگین مدت ابتلای به دیابت $10/87 \pm 0/83$ سال بود. از عوامل موثر در ایجاد ضایعات، ضایعات مکانیکی (ضربه، تنگی کفش) ۲۷/۲٪، خودبخودی ۶۸٪ و سایر علل (شیمیایی، دستکاری) ۴/۹٪ دخیل بوده اند. در مورد نوع درمان دریافتی ۴۳ نفر (۵۲/۵٪) فقط انسولین، ۳۱ نفر (۳۸/۸٪) فقط از داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و هفت نفر (۸/۸٪) از هر دو نوع درمان استفاده می کردند. از ۸۰ بیمار دیابتی دارای ضایعه پوستی ۳۲ نفر (۴۰٪) درمان منظم و ۴۸ نفر (۶۰٪) درمان نامنظم داشتند. از کل این بیماران فقط دو نفر (۲/۵٪) با درمان منظم کنترل خوب قند و $92/5\%$ کنترل ضعیف قند خون داشتند. این ارزیابی بر اساس قند خون ناشتا دو ساعت بعد از غذا و هموگلوبین A_{1C} بود. ضایعات پوستی در شش بیمار (۷/۵٪) قبل از تشخیص دیابت و در بقیه موارد (۹۲/۵٪) بعد از تشخیص دیابت ایجاد شده بود.

فوری موضعی، واکنش فوری ژنرالیزه و نوع واکنش تاخیری که شایع تر از دو فرم قبلی می باشد و در دو هفته بعد از درمان با انسولین به صورت ایجاد ندول خارش دار در محل تزریق دیده می شود و در عرض چند روز با به جا گذاشتن اسکار خوب می شود. لیپودیستروپی وابسته به انسولین در بیماران دیابتی وابسته به انسولین بیشتر دیده می شود و مکانیسم ایجاد این ضایعات ناشناخته است، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع ضایعات پوستی در بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه پوست و دیابت بیمارستان سینای تبریز انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه پوست و غدد بیمارستان سینای تبریز در مدت یک سال (۱۳۸۲) انجام گرفت. روش نمونه گیری به صورت آسان و در دسترس بود. در این تحقیق بیمارانی مورد مطالعه قرار گرفتند که دیابت در آنها تشخیص داده شده بود و یا بروز ضایعات پوستی باعث تشخیص بیماری دیابت در آنها شده بود. ضایعات پوستی ناشی از سوختگی از مطالعه حذف شد. برای انجام کار ابتدا پرسشنامه ای با مشخصات سن، جنس، شغل، نوع دیابت و نوع درمان، مدت ابتلای به دیابت، زمان ایجاد ضایعه تهیه و به طور جداگانه برای هر بیمار تکمیل شد. از بیماران قند خون ناشتا، دو ساعت بعد از غذا و هموگلوبین A_{1C} اندازه گیری شد و A_{1C} کمتر از ۷٪ را کنترل خوب قند خون و A_{1C} بیشتر از ۷٪ کنترل ضعیف در نظر گرفته شد. پس از جمع آوری داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل آماری انجام گرفت. متغیرهای کیفی با استفاده از درصد فراوانی و متغیرهای کمی با آمارهای مرکزی و پراکندگی توصیف شدند و میانگین ها به صورت $mean \pm SEM$ نشان داده شد. رابطه متغیرهای کیفی با آزمون مجذور کای و فیشر بررسی شدند.

از بین ۵۰۰ بیمار دیابتی ۸۰ نفر دارای ضایعات پوستی بودند که شامل زخم نکروتیک در ۳۰ نفر (۶٪)، درموپاتی ۲۲ نفر (۴٫۶٪)، عفونت‌ها (سلولیت، آبسه و فولیکولیت) ۱۴ نفر (۳٫۸٪)، اسکلرودرموئید ۱۲ نفر (۲٫۴٪)، ضایعه منگنه ای^۱ ۱۲ نفر (۲٫۴٪)، زخم نوروپاتیک ۱۱ نفر (۲٫۲٪)، ضایعه تاوولی دو نفر (۰٫۴٪)، درماتیت دو نفر (۰٫۴٪) و لیکن پلان در یک نفر (۰٫۲٪) بود (جدول ۱).

جدول ۱. ضایعات پوستی در بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه پوست و دیابت بیمارستان سینا

نوع ضایعه	تعداد ضایعه	درصد
زخم نکروتیک	۳۰	(۶)
درموپاتی	۲۲	(۴٫۶)
زخم عفونی	۱۴	(۲٫۸)
(سلولیت - آبسه - فولیکولیت)	(۲-۵-۷)	(۱-۱/۴)
اسکلرودرموئید	۱۲	(۲/۴)
ضایعه منگنه ای	۱۲	(۲/۴)
زخم نوروپاتیک	۱۱	(۲/۲)
ضایعه تاوولی	۲	(۰/۴)
درماتیت	۲	(۰/۴)
لیکن پلان	۱	(۰/۲)
تعداد کل	۱۰۷	

در مطالعه حاضر ۸۰ بیمار دیابتی (۱۶٪) دارای ضایعه پوستی مرتبط با دیابت بودند. تعداد کل ضایعه ۱۰۷ مورد بود. شایع ترین یافته پوستی زخم نکروتیک بود. مجموعه زخم نکروتیک (۳۰ نفر)، ضایعات منگنه ای (۱۲ نفر)، زخم نوروپاتیک (۱۱ نفر)، سلولیت (هفت نفر) زخم پای دیابتی را تشکیل می دادند که ۶۰ نفر (۱۲٪) از بیماران را شامل می شد و در ۱۳ نفر (۲۱/۶٪) منجر به قطع عضو شده بود. در مطالعه ای بر روی ۴۵۲ بیمار پای دیابتی در ۵/۳٪ گزارش شده که با نتیجه مطالعه حاضر هم خوانی ندارد. این اختلاف مربوط به معاینه بیماران در محل های متفاوت می باشد. چون در مطالعه بیماران سرپایی مراجعه کننده بودند. ولی بیماران مطالعه حاضر اکثراً سرپایی و بستری بیمارستانی بودند [۲۰]. در مطالعه دیگر در ۱۰۱ بیمار بستری شده به دلیل زخم پای دیابتی، ۳۴/۷٪ مورد منجر به قطع عضو شده بود. مطالعه فوق روی بیماران سرپایی بود و مطالعه تبریز در بیماران سرپایی و بستری می باشد [۲۱] و در بیماران مطالعه حاضر ۲۱/۶٪ دچار قطع عضو شدند.

جدول ۱. ضایعات پوستی در بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه پوست و دیابت بیمارستان سینا

نوع ضایعه	تعداد ضایعه	درصد
زخم نکروتیک	۳۰	(۶)
درموپاتی	۲۲	(۴٫۶)
زخم عفونی	۱۴	(۲٫۸)
(سلولیت - آبسه - فولیکولیت)	(۲-۵-۷)	(۱-۱/۴)
اسکلرودرموئید	۱۲	(۲/۴)
ضایعه منگنه ای	۱۲	(۲/۴)
زخم نوروپاتیک	۱۱	(۲/۲)
ضایعه تاوولی	۲	(۰/۴)
درماتیت	۲	(۰/۴)
لیکن پلان	۱	(۰/۲)
تعداد کل	۱۰۷	

در بررسی این بیماران ضایعه گرانولوم آنولر، اسکلرودرما، گزانتوما، آکانتوزیس نیگرکانس، نکروبیوزیس لیپوئیدیکا دیابتیکوروم و ویتیلیگو و واکنش های دارویی وجود نداشت. از نظر تنوع ضایعه از بین ۸۰ بیمار با ضایعه پوستی ۶۰ نفر (۷۵٪) یک ضایعه، ۱۵ نفر (۱۸/۷٪) دو ضایعه و پنج نفر (۶/۲٪) بیش از دو ضایعه داشتند. در مطالعه حاضر ۶۰ نفر (۱۲٪) زخم پای دیابتی داشتند که در ۱۳ بیمار (۲۱/۶٪) منجر به قطع عضو شده بود. شایع ترین ضایعه پوستی در مطالعه حاضر زخم نکروتیک بود که به صورت ضایعات سیاه رنگ، دردناک با قوام نرم که در ۸۰٪ موارد ضایعه محدود به انگشتان پا بود و در ۴۶/۶٪ موارد ضایعه فقط در یک انگشت پا وجود داشت (p < ۰/۰۰۱) و در

در مطالعه ای از ۱۵۱ بیمار دیابتی نوع II شایع ترین ضایعه پوستی عفونت، اگزما، پسوریازیس و بالاخره

¹Punched Out

وجود داشت و عفونت قارچی یافت نشد ولی همه بیماران کنترل ضعیف قند خون داشتند.

نتیجه گیری

دیابت یک اختلال مزمن متابولیک است که در مدت زمان طولانی ارگان های مختلفی از جمله پوست را درگیر می کند. زخم پای دیابتی با اضافه شدن عفونت می تواند مشکلات زیادی برای بیماران ایجاد کرده و هزینه های بسیاری به بیمار و جامعه تحمیل کند. با شناخت عوامل خطر زا و آموزش لازم به افراد در معرض خطر مثل رعایت نکات بهداشتی و مراقبتی از زخم های پوستی مخصوصا پاها، ترک سیگار، کنترل دقیق قند خون می توان تا اندازه ای به بهبود زخم های موجود و کاهش پیدایش زخم های جدید کمک کرد.

درموپاتی دیابتی گزارش شده است [۲۲]. در مطالعه دیگری در بین ۴۵۷ دیابتی، در دیابت نوع I ویتیلیگو، درماتیت و پسوریازیس و در بیماران دیابتی نوع II عفونت و درموپاتی به عنوان شایع ترین ضایعات بودند [۲۳]. در مطالعه ای ضایعات پوستی غیر عفونی همراه با دیابت در ۳۰۸ بیمار بررسی شد و شایع ترین ضایعه پوستی خشکی پوست (Xerosis) در ۳۴٪ و اسکلرودرموئید در ۸٪ بیماران وجود داشت [۲۴]. در مطالعه حاضر اسکلرودرموئید در ۲/۴٪ موارد دیده شد. در یک بررسی از ۴۰۳ بیمار دیابتی شایع ترین ضایعه پوستی عفونت قارچی گزارش شد این عفونت در بیمارانی که کنترل ضعیف قند خون داشتند بیشتر بود [۲۵]. در مطالعه حاضر عفونت در ۲/۸٪ موارد

References

- 1- Harris M. Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis, In: Leroith D, Taylor SI, Olefsky JM Diabetes mellitus A fundamental and clinical text, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 326-8.
- 2- Chakrabarty A, Norman RA, Philips TJ. FRCPC: Cutaneous manifestations of diabetes. Wounds. 2002; 14(8): 267-74.
- 3- Braverman I. Endocrine and metabolic disease. In: Braverman (Skin signs of systemic disease), Braverman I editors, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 457-67.
- 4- Pruden Mills E, Pharm D. Skin disorders of diabetes mellitus. Available from: [http:// www.U.S.pharmacist.com](http://www.U.S.pharmacist.com).
- 5- Freinkel R. Diabetes mellitus In: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, Fitzpatrick T editors, 5th ed. New York: MC Graw-Hill. 1999; 1969.
- 6- Weismann K. Skin disorders in diabetes mellitus. In: Rook's Textbook of Dermatology, Burns T, Breathnach S, Cox N Griffiths C editors, 7th ed. USA: Blackwell Science, 2004: 57, 106-57.
- 7- Powers A. Diabetes mellitus. In: Harrison's principles of Internal medicine. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, longo, Tameson . McGraw -Hill, 2004: 16, 2152-79.
- 8- Rajbhandari SM, Wilson RM. Unusual infections in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 1998 Feb; 39(2): 123-8.
- 9- Wigington G, Ngo B, Rendell M. Skin blood flow in diabetic dermopathy. Arch Dermatol. 2004 Oct; 140(10) 1248-50.
- 10- Hausteil UF. Scleroderma-like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venevoel. 1999 Jul; 13 (1): 50-3.
- 11- Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol. 1994 Apr; 30(4): 519-31.
- 12- Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain discription, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract. 2000 Feb; 47(2): 123-8.
- 13- Sueki H, Furukawa N, Higon N, Akiyama M, Batchelor J, Iijian M. Association of verrucous skin lesions and skin ulcers on the feet in patients with diabetic neuropathy. Clin Exp Dermatol. 2004 May; 29(3): 247-53.

- 14- Ngo BT, Hayes KD, Dimiao DJ, Srinivasan SK, Huerter CJ, Rendell MS. Manifestastions of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6(4): 225-57.
- 15- Sherwin R.S. Diabetes mellitus. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman A editors, 22nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2004: 1424-52.
- 16- Lipsky BA, Baker PD, Ahroni JH. Diabetic bullae: 12 case of a purportedly cutaneous disorder. *Int J Dermatol*. 2000 Mar; 39(3): 196-200.
- 17- Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Trau H. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses*. 1996 Apr; 46 (4): 348-5.
- 18- Lestringant GG, Bener A, Frossard P, Townsend A. Association of acanthosis nigricans with risk of diabetes mellitus and hormonal disturbances in females. *Int J Gynecol Obstet*. 2000 Dec; 71(3): 267.
- 19- Najdawi F, Fa'ouri M. Frequency and types of skin disorders and associated diabete mellitus in elderly Jordanians. *East Mediter Health J*. 2002 Jul-Sep; 8(4-5) 574-8.
- ۲۰- خدائینی عفت، بهرامی امیر، کلاهی سوسن، حسینی فخرالسادات. ضایعات پوستی در بیماران مبتلا به دیابت و بررسی شیوع این ضایعات در ۴۵۲ بیمار دیابتی، مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دوره ۳۳، تابستان ۱۳۷۷، شماره ۳۸، صفحات ۳۰ تا ۳۸.
- ۲۱- لاریجانی باقر، باستان حق محمد حسن، پژوهی محمد، خانی منصوره، شجریان معصومه، افشاری مژگان. بررسی شیوع آمپوتاسیون عضو در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی بستری شده در بیمارستان های شریعتی و امام خمینی تهران از سال ۱۳۵۸ تا ۱۳۷۳»، مجله دیابت، دوره اول، شماره اول، پاییز و زمستان ۱۳۸۰، صفحات ۸۳ تا ۸۸.
- 22- Sasmaz S, Akif Buyubese M, Cetinkaya A, Celik M, Arican O. The prevalence of skin disorders in type II diabetic pationts. *On line J of Dermatol*. 2005. Available from: <http://www.ispub.com/ostia/index>.
- 23- Romano G, Moretti G, Benedetto A, Giofre C, Di Benedetto A, Russo G, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Feb; 39 (2): 101-6.
- 24- Diris N, Colomb M, Leymarie F, Durlach V, Caron J, Bernard P. Non infections associated with diabetes mellitus: a prospective study of 308 cases, *Ann Dermatol Venereol*. 2003 Nov; 130(11) : 1009-14.
- 25- Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss- Freitas MC, Foss MC. Skin lesions in diabetic patients. *Rev Saude Publica*. 2005 Aug; 39(4): 677-82.