

Bir Dermatolog Ne Zaman Diyabetten Şüphelenir?

Nagihan Tarıkcı, Emek Kocatürk, Utkan Kızıltaç, Kübra Cüre, Hatice Ergün, Bachar Memet

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

ÖZ

Diabetes mellitus görülme sıklığı giderek artan, glukoz yüksekliği ile karakterize en sık görülen endokrin hastalıktır. Kan damarları, gözler, böbrekler ve deri diyabetten etkilenebilen organlardan bazılarıdır ve hastalarda yaşam kalitesini düşürürken yüksek bir mali yük de oluşturur. Diyabetik hastaların %30'undan fazlasında hastalıkları süresince herhangi bir deri belirtisi görülebilir. Diyabette görülen biyokimyasal, vasküler, immün ve metabolik değişiklikler kutanöz bulguların patogenezinden multifaktöryel olarak sorumludur. Deri tutulumu diyabetin ilk belirtisi de olabilir bu nedenle deri belirtilerinin dikkatlice incelenmesi diyabet tanısı için bir ipucu olabilir. Bununla birlikte, bu deri bulguları hastalığın seyri ya da tedavilerin başarısı ile ilgili de bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: dermatolojide diabetes mellitus, diabetes mellitus, deri bulguları

ABSTRACT

When Does the Dermatologists Suspect Diabetes Mellitus?

Diabetes mellitus is the most common endocrine disorder with continuously increasing prevalence characterized by high glucose levels. Blood vessels, nerves, eyes, kidneys and skin are affected. It also causes both an enormous financial burden and a reduced quality of life for the affected patients. A thirty percent of patients experience any kind of skin disturbance associated with the disease. Biochemical, vascular, immune and metabolic changes are responsible for the pathogenesis of diabetic cutaneous signs. Skin involvement may be the first sign of diabetes and carefully examining the symptoms of the skin may give a clue for the diagnosis of diabetes. However, these skin symptoms also can provide information about the course or successful treatment of the disease.

Keywords: diabetes mellitus in dermatology, diabetes mellitus, skin lesions

Deri infeksiyonları

Deri infeksiyonları diyabetli hastaların % 20-50'de ve sıklıkla da tip II, DM'lu hastalarda sıklıkla da tip görülür. Enfeksiyonlara yatkınlığı arttıran faktörler arasında zayıf glisemik kontrol, mikrosirkülasyonun bozulması, hipohidrozis ve hücrel immünitenin baskılanması yer almaktadır. En sık görülen enfeksiyöz ajanlar *Staphylococcus aureus* ve A grubu streptokoklardır. Sık yineleyen impetigo kontagioza, abseler, eritrazma, folikülit, erizipel gibi bakteriyel infeksiyonlar ve şiddetli fungal infeksiyonlar hastada diyabet taraması yapmak için hekimi uyarmalıdır ⁽¹⁾.

Şiddetli ve ender görülen bir *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonu olan malign otitis eksterna diyabetle sıklıkla ilişkilidir ve yüksek mortaliteye sahiptir ⁽²⁾. Pürülan akıntı, tek taraflı fasyal ödem, iştme kaybı ve kulak kanalında granülasyon dokusu oluşumu ile şiddetli ağrı önemli klinik bulgularıdır ⁽³⁾.

Eritrazma gram pozitif *Corynebacterium minutissimum*'un neden olduğu; aksilla, kasık, submamaryan alan gibi fleksural alanları tutan ve diyabette görülme sıklığı artan bir enfeksiyondür ⁽⁴⁾.

Diyabetiklerde epidermisdeki artmış glukoz konsantrasyonu candida gibi saprofit organizmalar için ideal bir çevre oluşturur. Literatürdeki artmış dermatofitoz sıklığı ve diyabet hâlen tartışılmaktadır. Fakat diyabet vulvovajinal candida riskini arttırabilir. Bu nedenle kronik rekürren vulvovajinal kandidiasis diabetes mellitus için bir ipucu olabilir ⁽⁵⁾. Erkeklerde balanitis vekronik kandidal infeksiyonlara bağlı gelişen fimozis diyabetin erken bulguları olabilir ⁽⁶⁾.

Diyabetik ülserler ve diyabetik ayak sendromu

Diyabetli hastaların %15-25'inde ortaya çıkan diyabetik ayak sendromu önemli bir deri belirtisidir. Duyu kaybının azalması ile birlikte, vaskülopati bu sendro-

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Nagihan Tarıkcı, S. B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Okmeydanı-İstanbul

e-posta: nagehantarikci@hotmail.com

mun en sık nedeni olarak görülmektedir. Anjiyopatiye bağlı olarak ayakta soğukluk, kıl kaybı, parlak ve atrofik deri, gece ağrısı ortaya çıkar. Otonom sinirlere ait nöropatiye bağlı olarak terleme azalır, kserozis ve deskuamasyon gözlenir. Motor sinir tutulumu ise yeni basınç noktaları oluşturur ve mal perforan denilen ağrısız ülserasyonlara neden olur. Ülserler, metatarslar ve nasırlar gibi plantar basıncın fazla olduğu alanlarda daha sıklıkla izlenir. Bu ülserlere eklenen infeksiyonlar ile tablo giderek kötüleşir ve hastaların ¼'ünde hastalığın ilerleyişi ile birlikte amputasyon gerekebilmektedir (7).

Azalmış ayak bakımı, ayak yapısındaki bozukluk ve uygun olmayan ayakkabı seçimi de diyabetik ülserlerle sonuçlanabilir. Hipergliseminin neden olduğu yara iyileşmesindeki bozulma ve gecikme bu hastalardaki ülserlerin kronikleşmesine neden olur (8,9).

Diyabetik gangren

Gangren ve amputasyon diyabetik hastalarda daha fazla görülmektedir. Alt extremité amputasyonu %70 oranında diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Kuru gangren genellikle zayıf doku perfuzyonuna bağlı görülürken yaş gangren ülserlerin infeksiyonu sonucu oluşmaktadır ve acil cerrahi müdahale gerektirirler (10).

Diyabetik dermopati

Pretibial noktalanma (shin spots) diye de bilinen diyabetik dermopati, mikroanjiyopatının bir diğer kutanöz belirtisidir. Diabetes mellitusun en sık görülen deri bulgusu olmakla birlikte, spesifik değildir. Diyabetik hastaların %10'unda görülür ve periferik nöropati ile ilişkilidir. Özellikle 50 yaşın üstünde ve uzun süredir diyabeti bulunan erkek hastalarda daha fazla görülmektedir ve kötü diyabet kontrolünü gösterir (11). Tibia ön yüzde hiperpigmente, atrofik, iyi sınırlı deri lezyonları ile karakterizedir. Dört ya da daha fazla tipik lezyonun varlığı diyabet için karakteristik kabul edilmektedir. Bu lezyonlar aynı anda ortaya çıkıp yaklaşık 12-18 ayda gerilerler. Bazen orta kısmında ülserleşme görülebilir (12).

Diyabetik dermopati ile büyük damar hastalığı (öz koroner arter hastalığı), nöropati, nefropati ve retinopati arasında bağlantı bulunmuştur. Bu nedenle diyabetik dermopati sistemik diyabetin komplikasyonları açı-

sından bir belirteç olarak değerlendirilebilir (13). Diyabetik dermopati bulgularına sahip hastaların diğer mikroanjiyopatik komplikasyonlar açısından taranması hastalığın yüksek morbidite ve mortalitesinin önüne geçebilir (14,15).

Diyabetik kalın deri ve kerioartropati

Diyabetik kalın deri üç kategoride incelenir; benign kalınlaşmış deri, skleroderma benzeri sendrom, skleroderma diyabetikorum. Patogeneizde proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu, konnektif dokuların artmış hidrasyonu, kollagenin artmış çapraz bağlanmalarının rol oynadığı düşünülmektedir (16).

Skleroderma benzeri sendrom diyabetik hastaların %8-50'sinde görülmektedir. El sırtı derisi sert, kalınlaşmış ve parlak bir görünüme sahiptir. Eşlik eden değişiklikler parmak sırtı ve periungual alanlarda multipl, küçük, deri renginde, taş sertliğinde papüller ve eklem yastıkcıklarıdır. Eklem bölgelerinde deri kalınlaşmakta ve kaldırım benzeri bir görünüm oluşmaktadır (17). Eklem hareketlerinin bu nedenle aktif ekstansiyonu kısıtlanır. Özellikle PIF eklemleri etkilenir. Bu kısıtlılığın ilerlemesi ile hastaların her iki elin karşılıklı gelerek boşlukları kapayacak şekilde kapayamaması "dua işareti" olarak da bilinir (18). Dupuytren kontraktürüne de diyabetik hastalarda oldukça sık rastlanır. Bu değişiklikler mikroanjiyopati ile yakından ilişkilidir (19).

Akrokordon (deri eki)

Genellikle boyunda, koltuk altında, kasık ve göz ka- pağında görülen deri renginde ya da hiperpigmente yumuşak, saplı benign tümörlerdir ve akantozis nigricans ile sıklıkla birliktelik gösterebilir. Multipl akrokordonun, insülinin keratinosit proliferasyonunu indüklemesi nedeniyle bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan yeni bir çalışmada multipl deri ekinin, bozulmuş glukoz toleransını göstermede akantozis nigrikanstan daha duyarlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca plazma açlık glukoz seviyesi ile deri eki sayısı arasında bir korelasyon da saptanmıştır. Bu nedenle çok sayıda akrokordonu olan hastalarda diabetes mellitus taraması yapılmalıdır (21).

Erüptif ksantom

Ksantomlar genelde gluteal bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzeyinde yerleşmeye eğilimli eritemli bir halo ile çevrili multipl kırmızı-sarı renkli grube papüllerdir. Erüptif ksantomlar şilomikron ve VLDL birikimi ile giden hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Kötü kontrollü diyabet ve alkol bağımlılığı da sekonder hipertrigliseridemiye yol açarak erüptif ksantoma neden olabilir ⁽²²⁾.

Liken planus

Yeni yapılan bir çalışmada Liken planuslu hastaların yaklaşık yarısında bozulmuş glukoz metabolizması saptanmıştır. Oral liken planus olguların ise %27'sinde diyabetle ilişki bulunmuştur ⁽²³⁾.

Granuloma annulare

Granuloma annulare, deri ya da kırmızı renkte papüllerin anuler düzende yerleştiği genellikle distal ekstremitelerde bulunan inflamatuvar lezyonlardır (Resim 1). Lokalize granuloma annulare diyabetle ilişkili değildir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, generalize granuloma annulare malignansilerle, troid hastalıklarıyla, viral infeksiyon ve diyabetle ilişkili olabilir ⁽²⁴⁾.



Resim 1. Granuloma annulare.

Vitiligo

Troid hastalıkları ve diyabet gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi bulunmaktadır. İnsülin bağımlı diyabetle ilişkisi vardır. Vitiligo insidansı diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha yüksektir. Diyabetik hastaların %1-7'sinde vitiligo görülmektedir ⁽²⁵⁾.

Akantozis nigrikans

Boyun, aksilla, kasık gibi genellikle fleksural alanları tutan koyu kahverengi kadifemsi kalınlıklarla karakterizedir (Resim 2). Yapılan bir çalışmada akantozis nigrikansı olan hastaların açlık plama insülin seviyeleri bu lezyonları olmayan hastalara göre oldukça yüksek çıkmıştır. Bu nedenle bu lezyonların hiperinsülinemi ve insülin direnciyle bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Patogenezi yüksek konstantras-yondaki insülinin, insülin benzeri büyüme faktörlerini uarması ve bunun da keratinosit proliferasyonuna neden olmasıyla açıklanmaktadır ⁽²⁶⁾. Diyabet için önemli bir belirteçtir. Varlığı fizisyeni insülin direncini araştırma yönünde uyarmalıdır ⁽²⁷⁾. 2000 yılında Amerikan Diyabet Kurumu akantozis nigrikansı çocuklarda DM gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul etmiştir ⁽²⁸⁾.



Resim 2. Akantozis nigrikans.

Nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum

Telenjektazik damarların parladığı atrofik bir merkez etrafında eleve eritemli bordüre sahip sarımsı kahverengi plaklarla karakterizedir (Resim 3). Bu tablo diyabet için son derece spesifiktir ve hastaların 2/3'sinde diyabetle ilişki bulunmuştur ⁽²⁹⁾. Nekrobiyozis lipoidika (NL) genellikle 3. ve 4. dekatlarda ortaya çıkmaktadır ve kadınlarda 3 kat daha sık görülmektedir. Yüzde 30 oranında santralinde spontan veya travmalara bağlı ülserasyonlar oluşabilir ⁽³⁰⁾. NL olup, diyabet bulunmayan hastaların yaklaşık %90'ında

sonuçta diyabet ya da bozulmuş glukoz intoleransı gelişmektedir. Tip 1 diyabet bulunan hastalarda, tip 2 diyabetik hastalara ya da diyabet bulunmayan hastalara oranla daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Bacak dışında başka bir bölgede ortaya çıktığında diyabetle ilişkisi daha azdır ⁽³¹⁾.



Resim 3. Nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum.

Skleroödem

Üst sırtta boyundave omuzlarda yerleşen simetrik indüre basmakla çukurlaşmayan ödemli plaklarla giden bir durumdur. Tip 2 diyabeti olan obez erkek hastalarda daha sık görülür. Başlangıcı DM'un süresi ve mikroanjyopatinin varlığı ile ilişkilidir. Yüksek glukoz seviyelerinin fibroblastlardan kollajen üretimini artırması ve kollajende bozulmaya neden olması patogeneze sorumludur. Diyabetle ilişkili skleroödem yavaş seyirlidir ve tedaviye zor yanıt veririr ⁽³²⁾.

Diyabetik bül

Genellikle ayak dorsal ve lateral kenarı olmakla birlikte, akrall bölgelerde noninflame zeminde steril sıvı içeren gergin, ağrısız, spontan büllerle karakterizedir. Ender görülmekle birlikte, diyabetin en özgün bulgularındandır ⁽³³⁾.

Diyabetik anjyopatinin deri frajilitesine neden olması ve büle yol açtığı düşünülmektedir. Genellikle erkek, şiddetli diyabeti ve periferik nöropatisi olan hastalarda görülür. Ekstremitelerde aniden ortaya çıkan büller klinisyeni diyabet taraması yönünden uyarmalıdır. Rüptüre olduklarında sızıntılı parlak kırmızı erozyonlar oluşur. Büller 2-5 hafta skora yol açmadan birkaç haftada kendiliğinden geriler ⁽³⁴⁾.

Edinilmiş reaktif perforan kollajenöz

Genellikle son dönem nefropatisi bulunan tip 1 ya da tip 2 diyabetik erkek hastalarda izlenir. Diyaliz hastalarının %10'unda izlenebilmektedir. Lezyonlar özellikle bacaklarda, ekstremitelerin ekstansör yüzünde ve gövdede yerleşen 2-10 mm çapında ortasında keratotik tıkaç bulunan kaşıntılı papüller olarak karşımıza çıkmaktadır. Köbner fenomeni izlenebilir ve papüller birleşerek plakları meydana getirebilir. Hastalığın dört tipi vardır: Reaktif perforan kollajenöz, Elastosis perforans serpiginosa, Perforan follikülit, Kyrle hastalığı. Patogeneze kaşıntıya bağlı deri travmaları ve mikrovaskülopati, dermal kollajene bağlı yabancı cisim reaksiyonu yer almaktadır ⁽³⁵⁾.

Karotenemi: Sarı deri ve tırnaklar

Diyabette özellikle avuç içi ve tabanlarda belirgin diffüz bir sarı ton gelişebilir. Sklera tutulumunun olmaması karotenemiye, sarılıktan ayırır ⁽³⁶⁾. Diyabetik hastaların yaklaşık %40'ında sarı tırnak görülür. Tırnaktaki bu sarı renk değişikliğinin, karotenemiyle benzer şekilde non enzimatik glikolizasyon sonucu olduğu düşünülmektedir ⁽³⁷⁾.

Rubeosis fasiei diyabetikorum

Rubeosis fasiei diyabetikorum, genellikle dikkat edilmeyen ancak diyabetik retinopati gibi mikroanjyopatik komplikasyonların habercisi olabilen bir tablodur ⁽³⁸⁾. Diyabetik hastalarda mikroanjyopati sonucu yüzdeki yüzeysel venöz damarların genişlemesi, etyopatogeneze sorumlu tutulur. Özellikle açık tenli kişilerde dikkat çekici olup, tanıda yardımcı olabilir ⁽³⁹⁾.

Tırnak bulguları

Diyabette en sık görülen tırnak bulguları: Beau çizgileri, tımaclarda kalınlaşma, pyterijiyum, splinter hemorajiler, periungual eritem ve sarı tırnak olarak sayılabilir. Bu bulguların mikroanjyopatiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ⁽³⁶⁾.

Bunların dışında alopesi areata, kserozis, porfiria kutanea tarda, Werner sendromu ve dermatitis herpetiformis diyabet açısından hastayı sorgulamamız gereken diğer dermatolojik durumlardır ⁽⁴⁰⁾.

SONUÇ

Diabetes mellitus tüm sistemleri etkileyebilen bir endokrin bozukluktur. Deri belirtileri çoğunlukla yaşamı tehdit edici olmasa da iç organ tutulumunun bir göstergesi olabilir. Bu durum bu belirtilerde alttan yatan mikroanjyopati ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir. Ayrıca deri lezyonları bazen glukoz intoleransının ilk belirteci olabilir. Hastaya multidisipliner bir yaklaşım bu hastalardaki morbidite ve mortalite riskini arttıran komplikasyonlar oluşmadan erken dönemde hastaya tanı koyup tedaviyi planlamamızı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16:27.
<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
2. Grandis JR, Branstetter IV BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: Clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infectious Diseases* 2004;4:34-39.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00858-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00858-2)
3. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant Otitis Externa. Otolaryngologic. *Clinics of North America* 2008;41:537-549.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2008.01.004>
4. Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs* 2002;62:131-1141.
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200262080-00002>
5. De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002;2:1.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-2-1>
6. Lisboa C, Santos A, Dias C, et al. Candida balanitis: Risk factors. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2010; 24:820-826.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03533.x>
7. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;361:1545-1551.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13169-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13169-8)
8. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-1743.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8)
9. Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e2.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1462399409000945>
10. Hoar Jr CS, Torres J. Evaluation of below-the-knee amputation in the treatment of diabetic gangrene. *N Engl J Med Mass Medical Soc* 1962;266:440-443.
11. Danowski TS, Sabeh G, Sarver ME, Shelkrot J, Fisher ER. Shin spots and diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1966;251:570-575.
<http://dx.doi.org/10.1097/0000441-196605000-00011>
12. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract. Elsevier* 1998;39:101-106.
13. Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman-Birnbaum R. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1998;37: 113-115.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00273.x>
14. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58:447-451.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.013>
15. Abdollahi A, Daneshpazhoo M, Amirchaghmaghi E, et al. Dermopathy and retinopathy in diabetes: is there an association? *Dermatology* 2006;214:133-136.
16. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol Elsevier* 1987;16:546-553.
17. Haustein UF. Scleroderma-like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 1999;13:50-53.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.1999.tb00844.x>
18. Upreti V, Vasdev V, Dhull P, Patnaik SK. Prayer sign in diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:769-770.
<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.113784>
19. Aydeniz A, Şendur Ö, Güney E. Diabetes mellitus ve kas-iskelet sistemi değişiklikleri. *Türkiye Tıp Dergisi* 2003;10:89-92.
20. Sudy E, Urbina F, Maliqueo M, Sir T. Screening of glucose/insulin metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:852-855.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06720.x>
21. Kahana M, Grossman E, Feinstein A, et al. Skin tags: A cutaneous marker for diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol* 1987;67:175-177.
22. Zadák Z. Internist's view on skin manifestations of hyperlipidemia in diabetic patients. *Vnitř Lek* 2006;52:465-469.
23. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Medicina Oral* 2002;7:121-129.
24. Haim S, Friedman-Birnbaum R, Shafir A. Generalized granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases. *Br J Dermatol Wiley Online Library* 1970;83:302-325.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1970.tb15704.x>
25. Gould IM, Gray RS, Urbaniak SJ, Elton RA, Duncan LJP. Vitiligo in diabetes mellitus. *Br J Dermatol Wiley Online Library* 1985;113:153-155.
26. Brockow K, Steinkraus V, Rinninger F, Abeck D, Ring J. Acanthosis nigricans: a marker for hyperinsulinemia. *Pediatric Dermatology* 1995;12:323-326.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.1995.tb00193.x>
27. Venkatswami S, Anandan S. Acanthosis nigricans: a flag for insulin resistance [Internet]. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa* 2014;19:8-74.
<http://dx.doi.org/10.1080/16089677.2014.11073603>
28. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol Elsevier* 2007;57:502-508.

29. Körber A, Dissemond J. Necrobiosis lipoidica diabetorum. CMAJ: Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne. 2007;177:1498.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070024>
30. Dwyer CM, Dick D. Ulceration in necrobiosis lipoidica-a case report and study. *Clin Exp Dermatol Wiley Online Library* 1993;18:366-369.
31. Peyri J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis Lipoidica. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2007;26: 87-89.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sder.2007.02.004>
32. Dicle Ö. Endokrin hastalıklarda gözlenen deri bulguları. *Klinik Gelişim Derg* 2009;22:46-51.
33. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Chatterjee G. Bullous diabetorum: a distinctive blistering eruption in diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries Springer* 2009;29-41.
34. Basarab T, Munn SE, McGrath J, Russell Jones R. Bullous Diabetorum. A Case Report and Literature Review. *Clin Exp Dermatology* 1995;20:218-220.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.1995.tb01305.x>
35. Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B. Acquired perforating dermatosis: Clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2006;20:679-688.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01571.x>
36. Chakrabarty A, Norman RA, Phillips TJ. Cutaneous manifestations of diabetes. *Diagnosis of Aging Skin Diseases* 2008;253-263.
37. Sueki H, Nozaki S, Numazawa S, et al. Effect of non-enzymatic glycosylation and heating on browning of human stratum corneum and nail. *Dermatologica.* 1991;183:197-202.
<http://dx.doi.org/10.1159/000247669>
38. Namazi MR, Jorizzo JL, Fallahzadeh MK. Rubeosis faciei diabetorum: a common, but often unnoticed, clinical manifestation of diabetes mellitus. *The Scientific World Journal* 2009;10:70-71.
<http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2010.11>
39. Çayırılı M, Parlak A, Küçükuslu N, Aydoğan Ü. Diyabetik hastalarda deri belirtileri Skin symptoms in patients with diabetes. *Smyrna Tıp Dergisi* 2012;2:43-47.
40. Şiilan KAL, Gürel MS, Kiremitçi Ü, et al. Diabetes Mellitusta Görülen Deri Bulguları. *İstanbul Tıp Derg* 2008;1:77-81.