

Kožní změny při diabetu z pohledu dermatologa

K. Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Souhrn: Kožní obtíže nacházíme až u poloviny osob trpících diabetem. Hyperglykemie způsobuje změny v kůži, které vedou k vyššímu výskytu bakteriálních a houbových infekcí, vyvolává degenerativní procesy v kůži, makro- a mikroangiopatii, neuropatii. To bývá podkladem diabetické dermatopatie, rubeózy, bulózy i skleredému. U dalších onemocnění, jako je necrobiosis lipoidica, granuloma anulare, vitiligo, perforující folikulitida, je sdružení s diabetem sice čtenější, ale ne vždy jasně etiopatogeneticky vysvětlitelné.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kožní komplikace

Diabetic skin changes from the dermatological point of view

Summary: Even a half of diabetic patients are suffering from skin troubles. Hyperglykemia causes skin changes leading to higher incidence of bacterial and mycotic infections, provokes skin degenerative processes, macro- and microangiopathy and neuropathy. Diabetic dermatopathy, rubeosis, bullousis and scleredema are based on these changes. Other skin diseases including necrobiosis lipoidica, granuloma anulare, vitiligo, perforating folliculitis accompany diabetes frequently but their etiopathogenesis is not clear.

Key Words: diabetes mellitus – skin complications

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění s poruchou metabolismu cukrů, podmíněnou nedostatkem sekrece inzulínu nebo nedostatečným účinkem v periferních tkáních. Mimo akutní změny související s nízkou či vysokou hladinou glykemie, se na kůži manifestují zejména chronické degenerativní změny. Hlavní roli přitom hraje makro- a mikroangiopatie, patologické ukládání lipidů, ale i lipodystrofie.

Metabolismus glycidů v kůži

Přísun glukózy do epidermis není omezován membránovými bariérami [1]. Membránový transport však závisí na hexokináze ovlivňující konverzi glukózy na glukózo-6-fosfát. Inzulin pasáž glukózy do kůže na rozdíl od svalové či tukové tkáně neusnadňuje. Podobná situace byla popsána i pro bukalní sliznici. Volným

prestupem glukózy se vysvětluje vzestup koncentrace glukózy v kůži se stoupající glykemií a její pomalejší pokles v kůži než v krvi, ale i vyšší obsah glukózy v kůži než ve svalích a jiných tkáních (většinou koncentrace glukózy v epidermis kolísá v rozmezí 35–67 % krevní hladiny). Přibližně jedna čtvrtina epidermální glukózy je intracelulární. Intracelulárně uložená glukóza může ukazovat míru utilizace glukózy kůží, některé z těchto reakcí zřejmě ovlivňuje inzulin. U diabetiků koncentrace glukózy v kůži nalačno odráží sérové hladiny: přitom poměr glukózy v kůži a krvi je u nich vyšší. Množství glukózy v kůži má zřejmě vliv i na množství glukózy. Při zánětlivých pochodech a zvýšené proliferaci (např. u psoriázy) množství glukózy stoupá. Velké dávky inzulínu snižují obsah glukózy v kůži, ne však pod určitou hranici. Uvolnění cukru

z extracelulární tekutiny do krve pravděpodobně závisí hlavně na rozdílu koncentrace v kůži a v plazmě.

Množství glykogenu v dospělé kůži je minimální a nezávisí na přívodu glukózy do kůže ani na kolísání glykemie. V kůži za normální situace je glykogenolýza a glykogeneze v rovnováze, probíhá za aerobních a anaerobních podmínek. Glykogen je pravděpodobně hlavním energetickým zdrojem při keratinizaci epidermálních buněk. Hromadí se v epidermis jen za patologických stavů spojených s poškozením kůže.

Biochemické změny při diabetu se týkají i povrchového kožního filmu. Výraznější mohou být u čerstvě diagnostikovaného diabetu, v průběhu léčby však mají tendenci se normalizovat. Zvýšení volného cholesterolu může být predisponujícím faktorem ke vzniku bakteriální infekce. U nově zjištěného diabetu dochází

i ke značně obsahu redukcujících substancí a zvýšení obsahu aminokyselin.

Mikroangiopatie

Souvisí s hyperglykemií: dochází ke glykaci proteinů. Glykoproteiny jsou normální součástí buněčné membrány, ale hyperglykemií se jejich množství zvýší natolik, že dochází ke ztlustění membrány a k následným funkčním změnám. V souvislosti s procesem glykace se u diabetiků tvoří větší množství volných kyslíkových radikálů.

Dalším důležitým faktorem pro vznik mikroangiopatie je akumulace sorbitolu v buňkách: jeho přítomnost v buňce zvyšuje osmotický tlak, buňky nasávají vodu, a to mění jejich morfologii i funkci.

Ve stěnách drobných cév diabetiků pak nacházíme ztlustění bazální membrány akumulací glykoproteinu podobnému kolagenu IV, rozšíření mezangia a zvýšené množství depozit imunokomplexů. Vaskulopatie nepostihuje jen cévy sítnice a ledvin, kde se klinicky nejvíce projeví, ale také kůže.

Makroangiopatie

Makroangiopatické změny jsou totožné s aterosklerotickými, probíhají však častěji a zhoubněji. Přitom však působí i jiné změny: akumulace PAS pozitivních látek, lamininu, fibronektinu, depozita kalcia, apod.

Kožní komplikace DM jsou uváděny u 25–50 % diabetických pacientů. Toto poměrně široké rozpětí je dáno také rozdílným hodnocením „specificity“ kožních změn ve vztahu k diabetu. Také klasifikace kožních změn podle různých hledisek vykazuje značnou nejednotnost. Pro další výklad jsme si dovolili použít následujícího rozdělení:

1. Změny související s metabolickými poruchami (hyperglykemií a hyperlipidemií), do jisté míry reverzibilní po korekci abnormalit.
2. Kožní projevy diabetu v souvislosti s chronickými degenerativními komplikacemi.

3. Kožní choroby často doprovázející diabetes, ale bez přímé metabolické či degenerativní souvislosti.

1. Kožní projevy v korelaci s metabolickými poruchami diabetu

Infekce

Špatně kompenzovaný diabetes bývá často provázen bakteriálními a houbovými infekcemi kůže: stafylokokovými pyodermiemi, erytrazmatem, kandidiázou a epidermofytózou [2]. Leukocyty mají u diabetiků sníženou chemotaktickou a fagocytární aktivitu, je zřejmě narušena sekrece cytokinů, uplatňují se i cévní změny a nedostatečné prokrvení kůže.

Pyodermie, zejména furunkulóza, byly dříve vážnými komplikacemi diabetu. V době rozšířeného používání antibiotik toto onemocnění většinou nečiní vážné potíže.

Infekce častěji postihují dolní končetiny, v kombinaci s cévními poruchami a neuropatií mohou vést k vytvoření gangrény a ulcerací se špatným hojením ran [3,4], které mohou představovat vážnější riziko pro nemocného. Komplex změn se většinou zařazuje do pojmu „diabetická noha“ [5–8]. Narušená kůže navíc představuje místo snížené rezistence s ohledem na vniknutí další infekce (např. erysipelu).

Méně obvyklé pyodermie:

- a) *Nekrotizující fasciitida*: často se uvádí jako gangrenózní erysipel. Kůže bývá oteklá, zarudlá s indurací, často s puchýři, exsudátem, podminováním a celkovými příznaky (horečka, zimnice, třesavka, dekompenzace diabetu apod).
- b) *Fournierova gangréna*: infekce až gangréna kůže šourku, báze penisu, hráze, anorektální oblasti [9]. Často končí (i přes léčbu) smrtí.
- c) *Otitis externa maligna*: zánět zevního zvukovodu s hnisavým výtokem nereagujícím na léčbu. Šíří se do okolí, bývá postižení hlavových nervů.

Kvasinkové infekty kůže a sliznic jsou velmi časté. Kvasinková *vulvovaginitida* nebo *balanitida* mohou být někdy dokonce první subjektivní obtíží dosud nepoznaného diabetu. Proto zkontrolování glykemie u nemocných s úpornější kvasinkovou infekcí je diagnostickou samozřejmostí. Intertriginózní kandidiázu podporují např. obezita, která je u lidí s diabetem poměrně častá.

Oportunní mykóza: v důsledku snížení imunitních funkcí, může se projevit jako mukormykóza: v 50 % se šíří do nosní dutiny a paranasálních prostorů [10].

Pruritus

Generalizovaný pruritus je u diabetu popisován také.

U některých osob může silně svědit klinicky nepostížená kůže. Kromě přímých metabolických vlivů se uvažuje o autonomní neuropatii nebo o poruše senzitivního cití. Výskyt a intenzita pruritu nemá obvykle přímý vztah ke stupni poruchy tolerance glycidů ani výši glykemie, ale přesto u dekompenzovaného diabetu bývá svědění častější.

Další příčinou svědění mohou být kožní afekce spojené s diabetem (zejména v intertriginózních místech), nebo i poléková reakce.

Xantomatóza

Hyperlipidemie bývá u diabetu častá. Na kůži se může projevit rychlou tvorbou mnohočetných malých zarudlých žlutavých papulí do průměru 0,5 cm. Vysévají se poměrně rychle na extenzorových plochách končetin a hýždích, zpočátku svědí a více zánětlivé než tuberózní xantómy spojené s hypercholesterolemií. Jsou však klinicky k nerozeznání od jiných xantómů spojených s chylomikronemií. Chylomikrony totiž penetrují stěnami dermálních cév a jsou v kůži fagocytovány tkáňovými makrofágy. U čerstvých eruptivních xantómů je obsah asi 45 % triglyceridů (stejně jako v chylomikronech),

později je ztrácí a jsou relativně bohatší na cholesterol. Při správné kompenzaci diabetu rychle regredují.

Xantelazmata se objevují u řady hyperlipidemických stavů, také při diabetu. Při léčbě diabetu ale neregredují. Hyperlipidemie je někdy spojena se zažloutlým zbarvením dlaní a chodidel i nazolabiálních rýh při ukládání karotenu.

2. Chronické degenerativní změny

Diabetická dermatopatie

Popisována jako ohraničená atrofická hnědá ložiska na dolních končetinách, zejména na předních plochách bérků. Ložiska většinou bez subjektivních příznaků, lehce prohloubená. Objevují se v atakách, mizí do 1,5 roku, ale výsevy nových ložisek dávají pocit neměnného stavu. Ačkoliv tyto léze nejsou klinicky odlišitelné od posttraumatických jizviček u starších osob s narušenou cirkulací [11], u diabetiků se objevují častěji a ve větším počtu (hlavně u mužů).

Rubeosis faciei

Zarudnutí obličeje a erysipelu podobné figury na bérkách a nohou jsou popisovány u dlouhodobého diabetu. Zarudnutí na nohou může i nemusí vyústit v nekrózu. Oblast je oteklá, bolestivá a klinicky se těžko odliší od erytému doprovázejícího gangrénu palce či nohy díky arteriální insuficienci.

Bulózní ložiska diabetiků

Puchýře se objevují spontánně, obvykle na nohou. Hojí se několik týdnů, bez jizev, ale s tendencí k opakování. Buly jsou uloženy subepidermálně. Příčina tvorby puchýřů není známa, u diabetu může souviset s kožní angiopatií.

Ztlustění kůže diabetiků

Asi třetina diabetiků trpí ztlustěním kůže dorza rukou. Kůže je v těchto oblastech vosková, jakoby těsná, s mnohočetnými brdečkovými pa-

pulkami [12]. O možné korelaci s poruchou pojivové tkáně svědčí i omezení hybnosti kloubů, zejména proximálních interfalangeálních. Vývoj kontraktur může být demonstrován pokusem sepnout ruce dlaněmi k sobě.

Scleredema adultorum (Buschke)

Dochází k induraci kůže šíje – zadní, popř. postranních částí krku. Bolestivý otok se může postupně šířit do obličeje, na ramena, přední část krku a horní hrudník, ev. až na břicho, paže a ruce. Tvrdá kůže se ani po zatlačení neprohne, může omezovat v pohybu. Ohraničení oproti normální kůži může být ostré i pozvolné. Histologicky nacházíme ztlustělá kolagenní vlákna v korii a depozita glykosaminoglykanů (hlavně kyseliny hyaluronové). Diabetický skleredém se vyskytuje hlavně u obézních diabetiků se známkami cévních komplikací a dlouhodobě neustupuje [13].

Kožní neuropatie

Degenerativní procesy mohou způsobit autonomní senzickou neuropatii [14]. Může se manifestovat anhidróza (na končetinách či generalizovaně) způsobená abnormalitami v inervaci ekrinních potních žlázek.

3. Kožní choroby spojené s diabetem

Určité kožní choroby se mohou u diabetu vyskytovat častěji, i když diabetika postihne téměř jakékoli kožní onemocnění běžné v populaci.

Necrobiosis lipoidica diabetorum

Vyskytuje se asi u 0,3 % diabetiků. Je relativně chudé na subjektivní příznaky, vyskytuje se 3krát častěji u žen než u mužů a predilekčním místem jsou přední i boční plochy bérků, i když ani jiná místa (horní končetiny, trup) nemusí být ušetřena. Začíná jako malý zarudlý uzlík s ostře ohraničeným okrajem. Postupně se zvětšuje do plochy, stává se nepravidelným, někdy lehce prohloubeným díky atrofii. Barva se mění na hněda-



Obr. 1. Necrobiosis lipoidica.

vě zažloutlou s výjimkou okrajů, které zůstávají červené (obr. 1). Postupně se může rozšířit na celou pretibiální oblast. Přes atrofickou epidermis prosvítají cévky, ložiska mohou být necitlivá díky destrukci kožních nervů. Ložiska jsou chronická a velmi odolná léčbě. Mělké, často bolestivé vředy se vytvářejí na dlouhotrvajících ložiscích.

Primární patologické změny vznikají v dolním korii, kde se výrazně mění v ložiscích kolagenní vlákna: ztrácí normální strukturu, objevuje se otok a bazofilie (nekrobióza). Fibroblasty v těchto místech snížene produkují kolagen, dochází i k úbytku a fragmentaci elastických vláken. V těchto oblastech také dochází k agregaci zánětlivých buněk – epiteloidních buněk, histiocyty a konečně i buněk pěního vzhledu, což vedlo k názvu „lipoidica“. Dochází i k poškození cév, jejichž lumina se uzavírají díky endoteliální proliferaci i ložiskovým uložením PAS pozitivního materiálu.

Přesná korelace mezi diabetem a nekrobiózou není známa. V době vývinu nekrobiózy trpěla většina osob diabetem nebo se u nich do několika let objevil. Přitom se stále diskutuje, zda hlavní příčinou kožních lézí jsou nepravidelné poruchy cév v kůži či granulomatózní odpověď na alteraci dermálního kolagenu. Nicméně nekrobióza je považována za jedno ze stigmat diabetu.

Léčba necrobiosis lipoidica není příliš uspokojivá. Progrese lézí neko-



Obr. 2. Granuloma annulare.

reluje s normalizací hyperglykemie. Používají se kortikoidy v masti přiložené pod okluzi, intralezionální injekce kortikoidů mohou zlepšit stav ještě aktivních ložisek. Léčba aspirinem či nikotinamidem může snad být užitečná, zkoušelo se i podání lokálních imunosupresiv (takrolimus) a fotochemoterapie PUVA [15].

Granuloma annulare

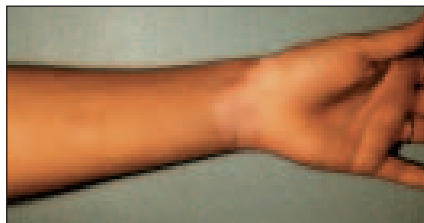
Jistá podobnost patologických změn mezi nekrobiózou a granuloma annulare predisponuje toto onemocnění k určité zvýšené míře výskytu u diabetu.

Může se vyskytovat jako typický sporadický projev (obr. 2), ale také jako atypická diseminovaná ložiska, u kterých diagnózu potvrdí až histologické vyšetření.

Léčba spočívá v lokální aplikaci kortikoidních mastí do okluze, někdy opichy kortikosteroidy intralezionálně. Zkouší se využít i fotodynamická léčba.

Vitiligo

Vyskytuje se více u 1. typu diabetu, často předchází manifestaci diabetu



Obr. 3. Vitiligo.

(obr. 3). Může být příznakem autoimunitní reaktivity vůči dalším žlázám s vnitřní sekrecí.

Acanthosis nigricans

Projevuje se jako papilomatózní hyperplazie s často intenzivní hyperpigmentací v axilách, inguinách, krku. Lehčí formy akantózy jsou spojené často s obezitou snad díky tření kožních ploch s pocením v zapárkových místech [16,17]. Acanthosis nigricans maligna doprovází jako paraneoplastický syndrom malignity vnitřních orgánů.

M. Kyrle (reaktivní perforující folikulitis)

Klinicky se vytvářejí hyperkeratotické papule, které představují transepidermální eliminaci dermálního materiálu – poškozeného kolagenu. Častěji se objevuje u osob s renálním selháním.

Lipodystrofie

Poškození podkožní tukové tkáně bývá někdy součástí syndromů spojených s diabetem.

Lipatrofický diabetes je komplexní syndrom charakterizovaný vymizením podkožní tukové tkáně inzulinovou rezistencí, hyperlipoproteinemií a hepatomegalií. Vyskytuje se jako získaný i jako geneticky podmíněný syndrom s různými variacemi.

Lawrencův-Seipův syndrom s generalizovanou ztrátou podkožní i orgánové tukové tkáně častěji u žen (kongenitální i získaný syndrom), častá je amenorea, akromegalie a visceromegalie.

Částečná lipodistrofie bývá častější, více u žen, projevuje se ztrátou tukové tkáně na tvářích, trupu a horních končetinách. Někdy bývá naopak hy-

pertrofie podkožního tuku na dolní polovině těla.

Kožní nežádoucí účinky léčby diabetu

Při léčbě inzulinovými přípravky mohou vznikat alergické reakce místní i celkové [18]. Jejich výskyt se však snižuje s rozšířením používání humánního inzulinu. Místním lipodystrofickým změnám se snažíme bránit střídáním lokalit, kam se inzulin aplikuje. Vzácnou, ale možnou reakcí, jsou kontaktní odpovědi na kovový materiál jehel. Častější jsou závažné reakce v místě vpichu, např. abscesy.

Kožní lékové exantémy po perorálních diabetikách vznikaly dříve častěji (až ve 3 % léčených). Deriváty sulfonylurey mohou vyvolávat fotosenzitivitu.

Závěr

Péče o nemocné s diabetem dnes určitě vyžaduje mezioborovou spolupráci. Včasné vyšetření dermatologem pomůže správně určit typ kožních komplikací a příslušnou léčbou ušetřit nemocnému řadu budoucích trápení.

Literatura

1. Vohradníková O, Perušičová J. Kožní projevy při diabetes mellitus. Praha: Maxdorf 1996; 1–159.
2. Najdawi F, Fa'ouri M. Frequency and types of skin disorders and associated diabetes mellitus in elderly Jordanians. East Mediterr Health J 2002; 8: 574–578.
3. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. N Engl J Med 2004; 351: 48–55.
4. Saap LJ, Donohue K, Falanga V. Clinical classification of bioengineered skin use and its correlation with healing of diabetic and venous ulcers. Dermatol Surg 2004; 30: 1095–1100.
5. Dang CN, Boulton AJ. Changing perspectives in diabetic foot ulcer management. Int J Low Extrem Wounds 2003; 2: 4–12.
6. Hilton JR, Williams DT, Beuker B et al. Wound dressings in diabetic foot disease. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl 2): 100–103.

7. Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E et al. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int* 2005; 26: 113–119.
8. Treece KA, Macfarlane RM, Pound N et al. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 987–991.
9. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 990–996.
10. Csomor J, Nikolova R, Sinko J et al. Mucormycosis. *Orv Hetil* 2004; 145: 2507–2513.
11. Wigington G, Ngo B, Rendell M. Skin blood flow in diabetic dermopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1248–1250.
12. Thomas VJ, Patil KM, Radhakrishnan S et al. The role of skin hardness, thickness, and sensory loss on standing foot power in the development of plantar ulcers in patients with diabetes mellitus – a preliminary study. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2: 132–139.
13. Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP et al. Scleredema adultorum of Buschke presenting as periorbital edema: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(Suppl 1): 41–44.
14. Vinik AI. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies. *Med Gen Med* 2004; 6: 13.
15. Kostler E, Wollina U. Ulcerated necrobiosis lipoidica: a combined treatment approach with dermatosurgery and PUVA. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2: 243–245.
16. Lamba S, Krishtul A, Tan MH et al. Acanthosis nigricans in a plaque of scleredema on the back of a diabetic patient: a case report. *Int J Dermatol* 2005; 44: 45–47.
17. Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol* 2004; 22: 303–309.
18. Raubenheimer PJ, Lewitt NS. Insulin allergy. *S Afr Med J* 2004; 94: 428–429.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: ettler@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 28. 6. 2005

Přijato k otištění: 28. 6. 2005

www.praktickagyneekologie.cz