

KOŽNÍ ZMĚNY U DIABETES MELLITUS Z POHLEDU DIABETOLOGA

MUDr. Pavlína Piřhová¹, MUDr. Lucie Jarešová²

¹Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

²Dermatovenerologické oddělení FN Motol, Praha

Kožní komplikace DM postihují v průběhu života 25–50 % diabetických pacientů. Kožní projevy DM můžeme rozdělit podle vztahu k metabolismu glycidů na kožní změny související s poruchou metabolismu glycidů, které se objevují většinou při metabolické dekompenzaci a při úpravě hodnot glykémie mizí (pruritus, kožní infekce, xantomatóza, karotínémie), na kožní změny nesouvisející s aktuální úrovní metabolické kompenzace (kožní projevy diabetické mikroangiopatie, makroangiopatie a neuropatie) a kožní změny vyplývající z terapie DM (lipodystrofie při léčbě inzulinem, alergické kožní projevy). V článku je rozebrána etiologie, patogeneze a klinické projevy nejčastějších kožních postižení u osob s diabetes mellitus.

Klíčová slova: diabetes mellitus, pruritus, kožní infekce, kožní projevy s mikroangiopatií, necrobiosis lipoidica, acanthosis nigricans, lipodystrofie.

SKIN CHANGES IN DIABETIC PATIENTS FROM A PERSPECTIVE OF A DIABETOLOGIST

Skin complications in diabetes mellitus develop during the life time in 25–30 % of diabetic patients. Skin changes can be divided in changes related to impairment of glucose metabolism that manifest usually during a metabolic decompensation and disappear with correction of plasma glucose level (pruritus, skin infection, xantomatosis, carotinemia), in changes not related to actual metabolic compensation (skin changes of diabetic microangiopathy, macroangiopathy and neuropathy), and changes resulting from therapy of diabetes (lipodystrophy in insulin treated patients, allergic skin reaction). The article discusses etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the most frequent skin involvement in diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, pruritus, skin infection, skin changes with microangiopathy, necrobiosis lipoidica, acanthosis nigricans, lipodystrophy.

Dermatol. praxi 2007; 1(4): 168–171

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je heterogenní skupina onemocnění. Definice Světové zdravotnické organizace (WHO) označuje DM jako stav chronické hyperglykémie, který může být způsoben mnoha zevními a genetickými faktory působícími současně. V patogenezi se uplatňuje absolutní nedostatek inzulinu (v případě DM 1. typu), nebo jeho relativní nedostatek v rámci inzulinové rezistence a současné poruchy sekrece inzulinu (v případě DM 2. typu). Jde o chronické, nevyléčitelné onemocnění, jehož následkem dochází k rozvoji orgánových komplikací – pro diabetes specifických mikrovaskulárních (zahrnující retinopatii, neuropatii, nefropatii) a makrovaskulárních (zahrnující aterosklerózu, ischemickou chorobu srdeční, ischemickou chorobu tepen dolních končetin a ischemickou chorobu centrálního nervového systému). Klinický průběh jednotlivých typů diabetu je značně variabilní, ale jednotným společným příznakem je nález hyperglykémie, vznikající na podkladě nedostatečného působení inzulinu v tkáních. K abnormitám však dochází i v metabolismu tuků, bílkovin a v elektrolytovém a vodním hospodářství.

Kožní komplikace DM postihují v průběhu života 25–50 % diabetických pacientů. Značné rozdíly lze vysvětlit odlišnými názory na hodnocení „specifických“ kožních změn ve vztahu k diabetu a rozdílností mezi jednotlivými typy diabetu.

Kožní projevy DM můžeme rozdělit podle vztahu k metabolismu glycidů na kožní změny související s poruchou metabolismu glycidů, které se objevují většinou při metabolické dekompenzaci a při úpravě hodnot glykémie mizí (pruritus, kožní infekce, xantomatóza, karotínémie), na kožní změny nesouvisející s aktuální úrovní metabolické kompenzace (kožní projevy diabetické mikroangiopatie, makroangiopatie a neuropatie) a kožní změny vyplývající z terapie DM (lipodystrofie při léčbě inzulinem, alergické kožní projevy).

1. Pruritus

Pruritus při DM může vznikat ze tří základních příčin: jako vnitřně podmíněný, sekundární v důsledku kožní infekce a v rámci alergické reakce.

V užším slova smyslu pruritem při diabetu rozumíme svědění nepostižené kůže v důsledku metabolické poruchy, přičemž přesný mechanismus vzniku není známý. Vedle působení hyperglykémie se uplatňuje pravděpodobně i autonomní neuropatie provázená sníženou funkcí kožních potních a mazových žlázek. Nemusí souviset s metabolickou dekompenzací. Lokalizace pruritu je různá, svědí paže, předloktí, bérce, boltece, brada, nártý, axily, ale nejčastější je perigenitální pruritus, a to především u žen a u obézních jedinců. Příčinou sekundárního pruritu v důsledku kožní infekce jsou často diskrétní

projevy kožního onemocnění – kvasinkové infekce, dermatofytózy, folikulitidy. Nejčastější lokalizace je mezi kožními záhyby (intertriginózní lokalizace). Inzulin, perorální antidiabetika a umělá sladidla mohou u diabetika vyvolat vzácně pruritus bez dalších alergických projevů na kůži.

Samozřejmostí je podrobné vyšetření a léčba kožního onemocnění, které pruritus vyvolalo. Je rovněž nezbytná dobrá metabolická kompenzace. Vzhledem k časté poruše funkce kožních mazových žlázek u DM je vhodné promašťování kůže (sádlo, unguentum leniens s 1% mentolem, Indulona atd.). Při přetrvávání svědění je nutné vyloučit i další možné systémové příčiny pruritu, jako jsou nefropatie, parazitární onemocnění, hepatopatie, obstrukční ikterus, maligní procesy, hematologické poruchy atd. DM rovněž potencuje vznik senilního pruritu na podkladě atrofie kůže (6).

2. Kožní infekce

Kožní flóra diabetiků se neliší významně od zdravých osob. DM a potažmo špatná metabolická kompenzace vedou k poruše buněčné imunity, proto můžeme u diabetiků pozorovat vyšší incidenci kožních infekcí, jejich těžší průběh s častým přechodem do chronicity a tendenci k recidivám.

Vedle změn imunity se v patogenezi snížené obranyschopnosti ke kožním infekcím uplatňují

i neuropatie a cévní postižení. Neuropatie často vede ke vzniku ragád a ulcerací, které diabetik s neuropatií nevnímá bolestivě, neošetří je, a ty se potom mohou stát vstupní bránou pro infekci. Rovněž porucha funkce kožních mazových žlázek při diabetické autonomní neuropatii snižuje obranyschopnost kůže vůči infekci (mastné kyseliny kožního mazu vykazují antibakteriální aktivitu a jsou součástí ochranného kožního filmu). Cévní postižení – ischemie – vede k omezení přísunu nejen živin, ale i protilátka k imunitním buněk. Změny místních poměrů v důsledku neurovaskulárních poruch (změna teploty, vlhkosti a složení kožního mazu) vedou k pomnožení kožní flóry. V porušeném mikroklimatu se snáze uplatní fakultativní patogeny.

a) Bakteriální infekce kůže a kožních adnex

Pyogenní infekce kůže jsou častější u diabetiků se špatnou metabolickou kompenzací, ale naopak i probíhající pyogenní infekce kůže může vést k dekompenzaci diabetu. Recidivující pyogenní infekce mohou upozornit rovněž na přítomnost DM, o kterém pacient doposud nevěděl.

Z bakteriálních infekcí kůže se můžeme setkat nejčastěji s těmito nozologickými jednotkami: **erytrasma** (nesvědivá, ostře ohraničená hnědává či načervenalá ložiska s jemným olupováním v inguinách, axilách a meziprstí, způsobená *Corynebacterium minutissimum*), **impetigo contagiosa** (rychle praskající puchýřky až buly, medově či šedozeleně zbarvené krusty, především na obličeji či rukou, vyvolané streptokoky či stafylokoky), **folliculitis** (papulopustuly v oblasti vlasových váčků na trupu, stehnech, v obličeji, způsobené stafylokoky), **furunculus** (zánětlivý hrbol s nektrózou folikulu, může vyvolat i horečku, lymfangoitidu a lymfadenopatii regionálních uzlin; je způsoben stafylokoky a lokalizován je nejčastěji na trupu, stehnech nebo v obličeji), **hidradenitis suppurativa** (recidivující bolestivé infiltráty a abscesy v oblasti potních žláz v axilách, kolem prsních dvorců nebo perigenitální oblasti, způsobené stafylokoky nebo streptokoky) a **erysipelas** (edém a ohraničený erytém s rychlým šířením proximálně, lokalizovaný především na bérce, způsobený beta-hemolytickými streptokoky skupiny A; onemocnění je provázáno vysokou horečkou, zimnicí, třesavkou, mnohdy i lymfadenopatií regionálních uzlin – viz obrázek 1).

Celkovou léčbu bakteriálních infekcí zahajujeme často dříve, než máme k dispozici výsledek kultivace a citlivosti na antibiotika (ATB). V případě erysipelu je zapotřebí aplikovat vyšší dávky penicilinových ATB, přednostně parenterálně a minimálně po dobu 10 dnů. Kožní infekce u diabetických pacientů vedou prakticky vždy k hyperglykémii, často výrazně stoupá spotřeba inzulinu, proto je

nezbytné metabolické kompenzaci věnovat zvýšenou pozornost.

b) Virové infekce kůže

U pacientů s DM má herpes zoster častěji tendenci k sekundární infekci a ke gangrenóznímu rozpadu tkání (herpes zoster gangrenosus), je udáván i častější výskyt postherpetických neuralgií (6).

c) Kvasinkové a plísňové infekce kůže

Kvasinkové infekce kůže patří k nejčastějším kožním projevům u diabetiků. Průběh je většinou chronický, s velkou tendencí k recidivám, zvýšeným sklonem ke generalizaci a nedostatečnou odpovědí na lokální léčbu. Diabetici trpí kvasinkovými infekcemi asi 4–6x častěji než nediabetici. Nejčastější lokalizací je forma intertriginózní, zejména u obézních jedinců. Častá je rovněž balanitida u mužů a vulvovaginitida u žen; přítomnost těchto infekcí často vede i k odhalení dosud latentního diabetes mellitus. Incidence kvasinek na kůži u dobře kompenzovaného diabetika není častější než v normální populaci. Pouhá kontaminace kůže ke vzniku onemocnění nestačí, důležitým faktorem je zvýšená vulnerabilita kůže, akumulace vlhkosti v oblasti stratum corneum a porucha buněčné imunity u osob s diabetem. Vulvovaginitidy a balanitidy vznikají snadněji při glykosurii. Nejčastějším patogenem je *Candida albicans*. Kožní kvasinkové infekce léčíme lokálně aplikovanými antimykotiky v mastech, krémech, roztocích nebo sprejích, v případě rozsáhlejších lokálních projevů a u systémových forem aplikujeme antimykotika celkově.

Plísňové infekce kůže (dermatofytózy) se u osob s diabetem vyskytují rovněž častěji než u nediabetiků. Nejčastějšími patogeny jsou dermatofyta rodu *Trichophyton* a *Epidermophyton*. Celkový imunologický stav pacienta a hromadění vlhkosti ve stratum corneum ovlivňují i mykotických infekcí průnik patogenů do kůže.

Nejčastější lokalizací mykotických infekcí u osob s diabetem je tinea pedum a tinea unguium (onychomycosis).

Obrázek 1. Onychomycóza a erysipelas u diabetického pacienta



mycosis). U plísňového onemocnění plošek nohou (tinea pedum) rozlišujeme formu **intertriginózní** (jemná deskvamace v meziprstích, „podlomyky“, ragády až macerovaná bělavá kůže s límečkem olupující se epidermis), **skvamózně-hyperkeratotickou** (při hranách chodidel a na patách vznikají hyperkeratózy a bolestivé ragády) a **vezikulózní** (hlouběji uložené svědivé puchýřky, častěji ve skupinkách, čirého nebo později zkaleného obsahu s deskvamací v okolí). Tinea unguium postihuje především nehtové ploténky dolních končetin, predispozicí je porucha trofiky dolních končetin. Tinea se může vyskytovat i kdekoli na těle, v obličeji i ve kštici, častou lokalizací jsou inguiny. Při dermatofytózách se tvoří ostře ohraničená, na povrchu se olupující okrouhlá až polycyklická ložiska hnědočervené barvy s vyvýšeným živějším lemem.

Léčba plísňových infekcí kůže zahrnuje lokální aplikaci antimykotik v krémech, sprejích nebo roztocích, v případě rozsáhlejších kožních projevů, onychomycóz nebo systémových infekcí je nutné podat antimykotika celkově.

Velmi důležitá je prevence recidiv plísňových infekcí dolních končetin: současně s léčbou kůže je nutné provést i dezinfekci obuvi, ponožek, podlah a koupelen v domácnosti. V rámci prevence vzniku plísňových infekcí je vhodné nosit vzdušnou obuv, vyhnout se zaplavení, půjčování obuvi a ručníků, opatrnost je na místě při návštěvě společných hygienických zařízení, jako jsou plovárny, sauny a lázně (6).

3. Syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy tvoří zcela samostatnou kapitolu postižení kůže a podkožních tkání u osob s diabetem.

4. Kožní projevy s mikroangiopatií

Na vzniku diabetické mikroangiopatie se podílí především neenzymová glykace lipoproteinových a proteinových struktur při dlouhé expozici hyperglykémii. Významná je délka trvání a úroveň kompenzace diabetu. Přestože výskyt mikroangiopatie v kůži a jiných orgánech je nezávislý, projevy na kůži mohou signalizovat i vyšší riziko vzniku mikroangiopatie v jiných oblastech (neuropatie, neuropatie, retinopatie). Typickým pro diabetickou mikroangiopatii v kůži je endoteliální dysfunkce s poruchou regulace tonu kapilár a rozšíření bazální membrány kapilár i prekapilár se zvýšením permeability. Mikroangiopatii v kůži můžeme detekovat kapilaroskopicky, kdy pozorujeme dilataci, elongaci, zvlnění a větvení kapilár a jejich vazomotorickou dysfunkci. Makroskopicky je kůže většinou normální, u starších pacientů může být zřetelnější atrofie. Do skupiny kožních projevů s významnou složkou mikroangiopatie patří diabe-

tická dermatopatie, necrobiosis lipoidica, granuloma anulare, bullosis diabeticorum a rubeosis.

a) *Diabetická dermatopatie* se popisuje až u 50 % diabetiků. Iniciálním projevem jsou tmavě červené symptomatické makuly až papuly, někdy s drobnou centrální vkleslinkou, často však pozorujeme jen ostře ohraničené, světle hnědé vkleslé plošky nepravidelného tvaru s atrofickým centrem. Průměr lézí bývá kolem 5–10 mm, nejčastější lokalizací je přední strana bérců. Léčba není nutná, zdůrazňujeme prevenci traumatu dolních končetin a dobrou úroveň kompenzace diabetu (3).

b) *Necrobiosis lipoidica diabetorum* je svým výskytem u diabetu dobře známá, přesto je popisována jen u necelého 1 % osob s diabetem. Asi v 1/4 případů přítomnost kožních lézí předchází manifestaci diabetu, mnohdy i o několik let. Histologicky se jedná o ložiska degenerovaného kolagenu, obsahující kapičky lipidů a mukopolysacharidů v kóriu – odtud také pochází název onemocnění. V patogenezi se uplatňuje mikroangiopatie, vaskulitida z imunitních komplexů, metabolické změny kolagenu při hyperglykémii a často drobná opakovaná traumata. Primární lézí je plochá červená papula s jemnou šupin-

Obrázek 2. *Necrobiosis lipoidica diabetorum*



kou na povrchu. Pomalým zvětšováním vznikají charakteristická, ostře ohraničená, lehce indurovaná lesklá ložiska okrouhlého i nepravidelného tvaru, s vyvýšeným lividním okrajem. Po různé době progresu zůstávají ložiska stacionární, někdy hnědě pigmentují. Asi v 1/3 případů dojde ke spontánní remisi, v 1/3 léze exulcerují. Lokalizovány jsou nejčastěji v pretibiální oblasti, někdy v jizvách, na hřbetech rukou a předloktí. Nemocným je třeba vysvětlit nezávažnost postižení kůže s možností spontánní remise. Ve fázi progresu se aplikují na léze i do jejich bezprostředního okolí kortikoidní masti, zkouší se i lokální léčba imunosupresivně působícími

látkami (cyclosporin, tacrolimus). Exulcerace léčíme obdobně jako vředy venózního původu, doporučujeme klasickou kompresní léčbu (5). Osvědčuje se též podávání antiagregačních medikamentů (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol). Lokálně je možné podpořit hojení i použitím bioaktivních vstřebatelných preparátů na bázi kolagenu a regenerované oxidované celulózy (Promogran), které po zvlhčení dokáží modulovat prostředí v ráně – inhibují aktivitu metaloproteáz, tj. enzymů zpomalujících hojivé procesy (2) (obrázek 2).

c) *Granuloma anulare* se vyskytuje častěji u osob s DM 1. typu. V patogenezi se uplatňuje vedle mikroangiopatie i vaskulitida z imunitních komplexů, defekt migrace neutrofilů, změny metabolismu pojivové tkáně v dermis, vliv infekce (streptokoky) a opakovaných drobných traumat. Granuloma anulare se vyskytuje především na dorzálních a laterálních partiích nohou a rukou, tvoří se typická anulární ložiska o průměru až několik centimetrů, s naválitým okrajem z lehce splývajícími uzlíčky. Průběh je většinou symptomatický, chronický, ve 3/4 případů dojde ke spontánní remisi po několika letech trvání.

- d) *Bullosis diabeticorum* představuje idiopatické buly se serózním až hemoragickým obsahem, vznikající zdánlivě spontánně na prstech a dorzu nohou, někdy i na rukou a předloktích. Vznik je náhlý, průběh asymptomatický, zhojí se bez jizev. V patogenezi se uplatňuje trauma a oslunění, přítomnost senzorycké neuropatie a mikroangiopatie s intraepidermální hypoxií při špatné kompenzaci diabetu; roli může hrát též prolouvaná hypoglykémie, dehydratace a iontová dysbalance. Léčba většinou není nutná, větší napjaté buly vypustíme sterilní jehlou a ošetříme antiseptickou tinkturou (1).
- e) *Rubeosis* se vyskytuje především u mladistvých diabetiků a u dětí, často jako časný projev nevyrovnaného diabetu. Jedná se o růžové zbarvení obličej, někdy i rukou a nohou, s případným výpadem laterálních partií obočí. Vznik rubeózy je vysvětlován poruchou vaskulárního tonu a zvýšenou permeabilitou kapilár v kůži.

5. Kožní projevy související s poruchou metabolismu pojivové tkáně při diabetu

Hyperglykémie vede k navázání glukózy na bílkoviny mezibuněčné hmoty i vláknité proteiny pojivové tkáně, kolagen, elastin a fibronektin. Změny struktury mají vliv i na funkci jednotlivých složek pojivové tkáně, porucha odbourávání vede k jejich lokální kumulaci. Tzv. syndrom diabetické ruky zahrnuje časté poruchy pohybového aparátu. Kromě strukturálních i funkčních změn kolagenu ke vzniku těchto projevů přispívají i vaskulární změny s postupnou ischemizací, mikroangiopatií a neuropatií.

- a) *Syndrom voskové kůže* je známý především u DM 1. typu, ale vyskytuje se i u osob s DM 2. typu, často špatně metabolicky kompenzovaných. Kůže prstů a rukou je ztlustělá, indurovaná, bledá, lesklá až sklerodermiformní, někdy se přirovnává k vosku. Změny jsou často diskrétní, mnohdy zjistitelné jen palpačně. Klouby bývají postiženy mírně, dochází ke ztlustění kloubních pouzder s poruchou hybnosti kloubů, většinou nemožnosti „dotažení“ extenzorů (limited joint mobility), proto jsou prsty v trvalé flexi.
- b) *Dupuytrenova kontraktura* je další související jednotkou, která vzniká v populaci diabetiků 2–3x častěji než v populaci nediabetické. Jedná

se o nebolestivé ztlustění a zkrácení palmární aponeurózy, omezující hybnost prstů. Masáže a ultrazvuk mohou zpomalit průběh, těžší formy je třeba řešit operativně.

- c) *Scleroderma diabeticorum Buschke* postihuje diabetiky 4x častěji než nediabetiky, především obézní muže středního věku. Dochází k induraci kůže nejčastěji na dorzolaterálních partiích šíje a horní části zad, někdy s erytémem. Povrch kůže může mít až charakter kůry pomeranče. Účinná léčba není známá, kompenzace diabetu průběh neovlivní.

6. Další kožní projevy a diabetes

- a) *Acanthosis nigricans* se klinicky projevuje neostrě ohraničenými plochami s intenzivní hnědočernou pigmentací a zhruběním kůže. Nalezne ji nejčastěji v axilách, inguinách a na šíji. Je způsobena papilomatózní hyperplazií epidermis a pravděpodobně má souvislost s hyperinzulinémií a inzulinovou rezistencí. Vedle diabetu se vyskytuje i u osob s jinými endokrinními chorobami (akromegalie, Cushingův syndrom, hyperandrogenní stavy) (4).
- b) *Vitiligo* je chronické onemocnění kůže nejasné etiologie, charakterizované ztrátou melaninu v určitých kožních oblastech. Klinicky se projevuje jako světlá až bílá, ostře ohraničená, okrouhlá ložiska, především v obličeji, na krku, rukou a nártách. U diabetiků je výskyt častější než v nediabetické populaci (6).

7. Kožní komplikace léčby diabetes mellitus

Alergické reakce na podávání inzulinu prakticky vymizely s rozmachem používání humánních inzulinů. Často se však můžeme setkat s *inzulinovou lipodystrofií*, která se objevuje ve dvou klinických variantách, jako je atrofie nebo hypertrofie podkožní tkáně. Změny postihují dermální a subkutánní

struktury. Mezi uváděnými příčinami je opakovaná traumatizace denně aplikovanými injekcemi, případně zavedenou kanylou inzulinové pumpy, a lokální metabolický efekt inzulinu na tukovou tkáň.

8. Kožní problémy a péče o kůži z pohledu dermatologa

Kůže odděluje a chrání vnitřní prostředí těla od působení zevních vlivů a plní mnoho funkcí. Je určitým zrcadlem lidského organismu. Projevy na kůži mohou být prvním signálem postižení tkání a orgánů nebo avizovat některá onemocnění, která nejsou ještě diagnostikována. Hlavními faktory, které mohou dermatologa upozornit na možný výskyt diabetu nebo jiných chorob, jsou nehojící se kožní projevy nereagující na klasickou terapii, vyšší věk, obezita, výskyt diabetu v rodinné anamnéze.

Diabetes mellitus je onemocnění, které je často provázáno kožními změnami. K zabránění vzniku kožních změn nebo ke zlepšení již vzniklých projevů je nutná pravidelná péče o kůži a pitný režim. K mytí je vhodné používat neutrální mýdla, která kůži nepoškodí, nepodráždí a výrazně nevysuší. Koupání ve vaně by mělo být nahrazeno sprchováním. Po koupeli je vždy vhodná aplikace zvláčňujících krémů. Při poranění je nutné vymýt ránu čistou vodou a krýt nepřilnavým sterilním obvazem. Neměly by být používány prostředky s obsahem jódu, alkoholu a peroxidu pro možné podráždění kůže.

Spolupráce a poučení pacienta je nejdůležitějším faktorem, který vede ke zlepšení kožních změn a k rychlejšímu hojení. Správná kontrola diabetu, pravidelná péče o kůži a omezení vlhkosti v kožních záhybech snižuje riziko vzniku kožních onemocnění, především infekce.

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika Univerzity Karlovy, 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: pavlapithova@mediclub.cz

Literatura

- Chakrabarty A, Norman RA, Philips TJ. Cutaneous Manifestations of Diabetes. *Wounds* 2002; 14(8): 267–274.
- Roggers C. Necrobiosis lipoidica diabeticorum. *Dermatol Nurs*. 2005; 17(4): 301–307.
- Shemer A, Bergman R, Linn S, et al. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1998; 37(2): 113–115.
- Sibald GR, et al. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 463–472.
- Tidman MJ., Duncan C. The treatment of necrobiosis lipoidica. *J Diabetes Vasc Dis*. 2005; 5(1): 37–41.
- Vohradníková O, Perušičová J. Kožní projevy při diabetes mellitus. *Maxdorf* 1996.