

Mirando la piel de una persona con diabetes

Elena Artal Traveria¹, Gemma Martín Ezquerra²

¹ Médico de familia. Equipo de Atención Primaria Encants. Barcelona. ² Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM), así como otras endocrinopatías, afecta a numerosos órganos y sistemas, entre ellos la piel. De acuerdo con la bibliografía, la piel se ve afectada en un 30-70 % de pacientes diabéticos¹. Son numerosas las manifestaciones clínicas dermatológicas de la DM, muchas de ellas inespecíficas, como la presencia de picor, piel seca o infecciones superficiales; algunas, en cambio, son tan sugestivas que debemos realizar pruebas complementarias para el cribado de la enfermedad en el momento que las diagnosticamos, como la necrobiosis lipoidea (NL).

Asimismo, la observación de la evolución de determinadas dermatosis nos predecirá el control metabólico de la enfermedad. Por lo tanto, la piel, tan accesible en la consulta diaria, se debe inspeccionar de forma rutinaria en nuestros enfermos.

Existen distintas series que han evaluado la prevalencia de dermatosis entre enfermos con DM. La mayoría de estas establece como las más frecuentes las dermatofitosis (sea onicomicosis o *tinea pedis*), seguida de la xerosis o el picor²⁻⁴.

Existen estudios que han evaluado la presencia de dermatosis comparativamente entre enfermos con DM tipo 1 y DM tipo 2 (DM2); pero no existe consenso en las diferencias halladas⁵, que pueden deberse a la edad de los pacientes incluidos y a la evolución de la enfermedad.

La piel se ve afectada en la DM por los distintos mecanismos que contribuyen a la enfermedad y a sus complicaciones. Parece que el control de la glucemia se correlaciona con la presencia de dermatosis⁵. Muchas de las manifestaciones específicas de la enfermedad se han relacionado con la glucación no enzimática de distintas proteínas u otros componentes celulares, ocasionando los conocidos *advanced glycation end products* (AGE). La cantidad de AGE cutáneos se correlaciona con la vasculopatía, incluyendo la retinopatía y nefropatía. Los AGE en la piel se han relacionado con la pérdida

de elasticidad cutánea, el envejecimiento precoz y la inmunosupresión relativa de la piel del enfermo con DM^{6,7}.

Existen estudios que describen una afectación epidérmica directa por la hiperglucemia, que ocasiona disminución de síntesis lipídica y de péptidos antimicrobianos, lo que se ha implicado en la xerosis y aumento de infecciones cutáneas en estos enfermos^{8,9}.

Sin embargo, la etiopatogenia de algunas de sus manifestaciones dermatológicas no se ha esclarecido aún.

En la tabla 1 se clasifican y se enumeran las principales dermatosis descritas en los enfermos con DM. A continuación detallaremos las características clínicas de estas.

Tabla 1. Clasificación de las manifestaciones cutáneas en la diabetes mellitus (DM)

- **Infecciones cutáneas**
 - Inespecíficas
 - Específicas: otitis externa maligna, mucormicosis, infecciones del punto de inyección, etc.
- **Trastornos cutáneos no infecciosos asociados a la DM**
 - Inespecíficos: acrocordones, acantosis nigricans, hidradenitis supurativa, picor, xerosis, carotenodermia, eritema facial, etc.
 - Específicos:
 - Dermopatía diabética
 - Necrobiosis lipoidea
 - Esclerodermia
 - Granuloma anular
 - *Bullous diabeticorum*
 - Dermatitis perforantes reactivas
 - Xantomas eruptivos
- **Manifestaciones por complicaciones de la DM**
- **Manifestaciones asociadas al tratamiento antidiabético:**
 - Reacciones locales en el punto de inyección
 - Lipoatrofia y lipohipertrofia
 - Toxicodermias por antidiabéticos

TRASTORNOS CUTÁNEOS INFECCIOSOS ASOCIADOS A LA DIABETES MELLITUS

Las infecciones cutáneas constituyen los trastornos cutáneos más frecuentes entre los enfermos con DM, tanto de tipo 1 como 2, y son más habituales en este último subtipo¹⁰. Se ha estimado una prevalencia de infección cutánea en al menos el 20,6 % de pacientes con DM⁵. Existen distintos factores que contribuyen a estas; algunos locales, como la hipohidrosis y la xerosis (que inducen soluciones de continuidad en las capas superficiales de la epidermis, que favorecen las infecciones), y la inmunosupresión descrita en estos enfermos. La enfermedad vascular y la neuropatía periférica retrasan la curación de heridas, lo que también favorece las infecciones.

El mal control glucémico es un factor contribuyente a la aparición de infecciones. De hecho, los enfermos con mal control poseen tasas superiores de colonización e infección por *Candida albicans*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*¹¹.

La presencia de infecciones fúngicas recurrentes, como *tinea corporis*, onicomycosis, muguet oral (figura 1) o vulvovaginitis/balanitis candidiásica, así como infecciones bacterianas recurrentes tipo impétigo (figura 2), abscesos, celulitis o foliculitis, son más frecuentes en los enfermos con DM. La mayoría de estas infecciones son superficiales y no

Figura 1. Paciente con muguet oral. Presenta placas blancas en el dorso de la lengua y la mucosa yugal que se desprenden con facilidad



constituyen situaciones graves. No es infrecuente que la *tinea pedis* fisurada (figura 3) sea la puerta de entrada de microorganismos que pueden causar erisipelas/celulitis de las extremidades inferiores, por lo que, aunque sean infecciones paucisintomáticas, se deben tratar.

Existen algunas infecciones cutáneas de gravedad, casi exclusivas de enfermos con DM, que describiremos a continuación.

Figura 2. Impétigo. Placas eritematosas con ampollas flácidas en la superficie que se erosionan con facilidad, en pliegues



Figura 3. *Tinea pedis*. Paciente diabético que presenta maceración y fisuración del cuarto espacio interdigital



Otitis externa maligna

La otitis externa maligna es una infección poco frecuente y grave del conducto auditivo externo y de la base del cráneo. Se produce en pacientes con DM evolucionada fundamentalmente porque existe hipoperfusión tisular del conducto auditivo externo debido a la microangiopatía diabética¹²; en este contexto aparece la infección por gérmenes oportunistas, sobre todo por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque lo pueden causar también otros gérmenes como *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Aspergillus* o *Candida sp.* Existen casos descritos en enfermos no diabéticos inmunosuprimidos por otras causas.

La otitis externa maligna se inicia con una otalgia discreta y otorrea, que puede acompañarse de parálisis facial o de otros pares craneales.

Actualmente, la base del tratamiento es la antibioterapia de amplio espectro y que cubra *Pseudomonas*. El desbridamiento quirúrgico se reserva para casos de evolución tórpida.

Cigomicosis

La cigomicosis está ocasionada por hongos de los géneros *Rhizopus* (más frecuentemente), *Lichtheimia* y *Mucor*. Aunque es una infección rara, su incidencia parece ir en aumento, especialmente entre los pacientes inmunosuprimidos yatrogénicamente¹³. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cigomicosis son el trasplante de medula ósea, el tratamiento con esteroides y la DM¹⁴.

La cigomicosis tiene cinco presentaciones clínicas clásicas: rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada y cutánea. Las manifestaciones cutáneas son variadas. La enfermedad puede manifestarse de forma gradual con progresión lenta o puede ser fulminante¹⁵. La forma más común descrita es una placa anular violácea, de bordes necróticos y edema circundante (figura 4), acompañada de mal estado general. La afectación más común se localiza en las extremidades y sobre los puntos de colocación de catéteres. El tratamiento incluye el desbridamiento quirúrgico y antifúngicos sistémicos.

Infecciones del punto de inyección

La presencia de infección del punto de inyección es poco habitual. En el caso de las bombas de infusión continua de insulina, la infección es la complicación más frecuente de esta modalidad terapéutica y una de las principales razones para la interrupción del tratamiento¹⁶.

Figura 4. Cigomicosis. Placa arciforme violácea de centro isquémico en la extremidad inferior de un paciente diabético mal controlado



Los gérmenes más implicados habitualmente son *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*¹⁷, aunque hay casos de infecciones por hongos o por micobacterias¹⁸.

Se manifiesta por la presencia de eritema, nódulos subcutáneos o abscesos en el punto o puntos de inyección (figura 5). Suele acompañarse de un empeoramiento del control glucémico.

Figura 5. Infección por micobacteria atípica en los puntos de inserción del catéter en una paciente portadora de una bomba de insulina



TRASTORNOS CUTÁNEOS NO INFECCIOSOS ASOCIADOS A LA DIABETES MELLITUS

Distintas dermatosis se hallan con mayor frecuencia en los pacientes con DM, como, por ejemplo, la psoriasis, el liquen plano, los acrocordones y la hidradenitis supurativa o

enfermedades autoinmunitarias como el vitíligo y la alopecia areata. Algunas de ellas comparten como factor de riesgo con la DM la obesidad y en otros casos parece existir una asociación genética.

Dentro de las manifestaciones inespecíficas, el picor y la xerosis son habituales. Las alteraciones en la microcirculación, la menor hidratación y la escasa producción de grasa favorecen la xerosis, y esta, a su vez, el prurito. El picor vulvar también es más común entre los pacientes diabéticos¹⁹.

La rubeosis facial (enrojecimiento crónico de la cara y el cuello) se considera un marcador del control de la enfermedad porque mejora con el control glucémico.

La xantosis o carotenodermia (el tono amarillo de la piel) se localiza en palmas, plantas, pliegues nasolabiales y axilas, no afecta a la esclerótica y tiene una prevalencia del 40 al 50 % en pacientes con DM2; se considera un hallazgo benigno y asintomático.

El eritema palmar afecta a la zona de la eminencia tenar e hipotenar, es asintomático y se cree un efecto de la alteración en la microcirculación.

Las manifestaciones cutáneas no infecciosas más específicas de la DM son las que describiremos a continuación, detallando principalmente sus características clínicas.

Dermopatía diabética

La dermatopatía diabética es la manifestación cutánea más frecuente en pacientes diabéticos. Un 30-60 % de estos la padecen^{10,20}, y es más usual en los hombres mayores de 50 años con DM de larga evolución y mal control glucémico²¹.

En un principio, se presenta como múltiples máculas o pápulas rojo-purpúricas que inicialmente puede confundirse con una dermatofitosis y que en 1-3 semanas evoluciona pasando a una fase de remisión con pequeñas (< 1 cm) lesiones marrones atrofíco-cicatriciales, redondeadas, bien delimitadas y asintomáticas. Generalmente, aparece en la región pretibial, de forma bilateral y asimétrica, pero también puede aparecer en antebrazos, muslos y maléolos laterales. Su resolución ocurre en aproximadamente dos años y puede dejar una leve hipopigmentación. El diagnóstico es clínico.

Es controvertido que la dermatopatía diabética sea específica de la DM²²; se acepta, sin embargo, que cuatro o más manchas en las piernas aumentan la probabilidad de que el paciente presente una DM²³.

Su presencia se considera un signo clínico de las complicaciones crónicas de la DM, ya que se asocia a un mayor riesgo de microangiopatía.

No requiere tratamiento, excepto la prevención de las infecciones secundarias y el control de las complicaciones de la DM por microangiopatía²².

Granuloma anular

El granuloma anular es una enfermedad inflamatoria rara, de etiología desconocida. Se pueden hallar cinco variantes de granuloma anular: clásico, subcutáneo, perforante, generalizado y maculoso, aunque solo la forma generalizada se ha relacionado con la DM^{21,24}.

La prevalencia de granuloma anular entre los pacientes diabéticos es del 0,3 %; sin embargo, del 21 al 77 % de los pacientes con granuloma anular tienen DM2. Es dos veces más frecuente en las mujeres y puede ocurrir en cualquier edad, con un pico a los 50 años^{23,24}. Su aparición se ha relacionado con el mal control metabólico de la DM²⁵.

Se caracteriza por múltiples pápulas pequeñas, firmes, de color piel o eritematoso, distribuidas de manera simétrica en las extremidades inferiores, dorso de manos y pies, predominantemente. Las lesiones se expanden gradualmente formando anillos de bordes elevados con un centro involucionado (figura 6). Aunque ocasionalmente producen prurito, generalmente son asintomáticas, no requieren tratamiento y tienen un curso autolimitado que se resuelve con el tiempo, sin dejar cicatriz.

Figura 6. Granuloma anular generalizado en una paciente diabética. Presenta múltiples placas violáceas anulares



Su diagnóstico es clínico, aunque en casos de duda el estudio histopatológico es definitivo.

Necrobiosis lipoidea

La NL es una enfermedad granulomatosa inflamatoria y crónica de la piel de etiología desconocida que afecta a un 0,3 % de los pacientes con DM, en gran mayoría mujeres (80 %), cuya edad de inicio es entre los 30 y 40 años²⁶.

Alrededor de dos tercios de los pacientes con NL son diabéticos o desarrollarán la enfermedad en los próximos años.

Aparece en forma de placas discoides, con bordes eritematosos, sobreelevados y bien delimitados, que crecen progresivamente y se convierten en placas con un centro atrófico de color amarillo anaranjado y con la presencia de algunas telangiectasias (figura 7). La localización es simétrica, en ambas regiones pretibiales, pies y tobillos, pero pueden aparecer en otras partes del cuerpo. Cursan crónicamente y, aunque son asintomáticas, pueden causar un dolor intenso si se ulceran y se cronifican.

Aunque no existe un tratamiento efectivo, la resolución espontánea se observa en un 13-19 % de los casos en el transcurso de los años²⁷.

Figura 7. Necrobiosis lipoidea evolucionada: placas amarillentas atróficas pretibiales



Bullosis diabeticorum

La *bullosis diabeticorum* es una enfermedad ampollosa rara, en forma de bullas tensas, no dolorosas, que aparecen espontáneamente en la piel sana, sin ninguna relación con un traumatismo o roce de la piel. Se distribuyen en las extremidades inferiores y en algunos casos en la parte distal de las manos y los antebrazos²⁸. Las ampollas oscilan desde pocos milímetros hasta algunos centímetros de diámetro; su contenido es seroso, estéril y claro (excepto si se complica con hemorragia o infección secundaria). Evolucionan rápidamente y pueden hacerse grandes, flácidas e incómodas (figura 8).

Todos los pacientes con *bullosis diabeticorum* tienen DM. Se ha descrito en el 0,5 % de los pacientes diabéticos. Existe una predisposición por el sexo masculino (2:1), con una edad entre 50 y 70 años. Afecta especialmente a pacientes DM dependientes de insulina de larga evolución con complicaciones de su enfermedad (neuropatía, nefropatía y retinopatía)^{29,30}.

El diagnóstico se basa en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades ampollosas (farmacológicas, inmunológicas y porfiria cutánea tarda) y en efectuar un estudio histológico.

La mayor parte de *bullosis diabeticorum* se resuelve en 2-6 semanas sin tratamiento.

Figura 8. *Bullosis diabeticorum*. Ampollas tensas pretibiales sobre base no eritematosa de aparición recurrente



Cuando las bullas son muy grandes se puede aspirar su contenido con una aguja estéril para disminuir las molestias y evitar que se rompan de forma accidental^{29,30}.

Scleredema diabeticorum

El *Scleredema diabeticorum* es una enfermedad rara del tejido conectivo. Afecta mayoritariamente a hombres con DM2 de larga evolución, obesos y con mal control glucémico. Se caracteriza histológicamente por un engrosamiento del tejido reticular de la dermis; se observa una piel dura, indurada, a veces eritematosa y que presenta aspecto de piel de naranja^{31,32} predominantemente en la nuca, los hombros y la parte superior de la espalda (excepcionalmente puede afectar a la cara, los brazos, el pecho y el abdomen; respeta siempre las partes acras). Es asintomática, aunque en algunos casos puede causar dolor y reducción de la movilidad.

El diagnóstico se obtiene histológicamente.

No existe un tratamiento efectivo. Se recomienda un buen control metabólico³².

Acantosis nigricans

La acantosis nigricans (AN) se manifiesta en forma de placas hiperpigmentadas, hiperqueratósicas, papilomatosas y aterciopeladas, en zonas de pliegues (axilas, cuello, pliegues inguinales, submamaros, ombligo, areolas mamarias y manos) (figura 9). Aparece con mayor frecuencia en las razas de piel oscura.

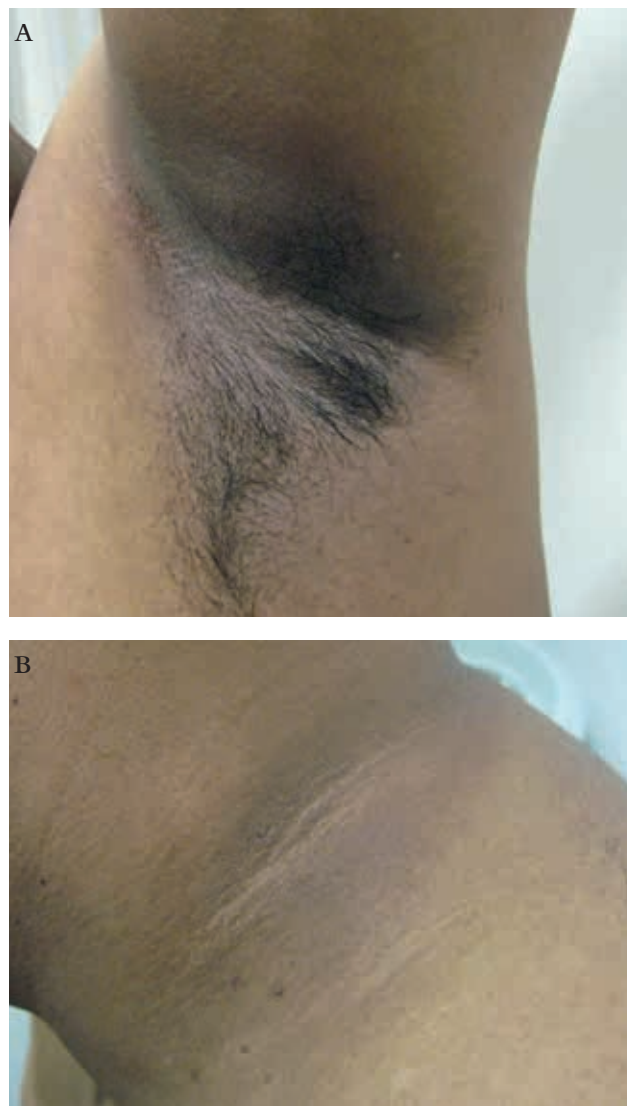
Se considera un marcador de la resistencia a la insulina y, sobre todo, se presenta en pacientes obesos con DM2²⁷ o también asociada a otras anomalías endocrinológicas que cursan con resistencia a la insulina como el síndrome del ovario poliquístico, la lipodistrofia, la acromegalia, el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison y algunas enfermedades autoinmunitarias de la tiroides³³.

Es asintomática, de curso crónico y a veces reversible¹⁰.

En el inicio de la AN debe efectuarse un diagnóstico diferencial con la AN maligna, que se presenta en el contexto de un síndrome paraneoplásico sin relación con la DM (por lo general, carcinomas gástricos o linfomas) y de la acantosis inducida por fármacos (por ejemplo, ácido nicotínico)¹⁰.

El tratamiento de la AN asociada a la DM consiste en mejorar su control metabólico³⁴.

Figura 9. Acantosis nigricans. Placas hiperpigmentadas aterciopeladas en axilas (A) y cuello (B) en un paciente diabético con síndrome metabólico



Xantomatosis eruptiva

La xantomatosis eruptiva es poco común y patognomónica de la hipertrigliceridemia³⁵.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con DM tiene anomalías en las lipoproteínas. La xantomatosis eruptiva asociada a DM se acompaña de hiperlipemia y ocurre en menos del 0,1 % de los pacientes diabéticos²³.

Se manifiesta con la aparición súbita de pápulas amarillas, de 1 a 4 mm de diámetro rodeadas de un halo eritematoso, localizadas principalmente en nalgas, codos, rodillas y espalda, que pueden ser pruriginosas (figura 10). Se acompañan del fenómeno de Koebner en las zonas de presión.

Figura 10. Xantomatosis eruptiva. Pequeñas pápulas amarillentas de aparición reciente en los codos, en un paciente con hipertrigliceridemia



Su aparición orienta a un deterioro del estado metabólico de la DM y se resuelve mejorando el control glucémico y tratando la hiperlipemia.

Dermatosis perforantes adquiridas

Son un grupo de trastornos crónicos de la piel definidos histológicamente por perforación transepidérmica y eliminación de tejido conectivo de la dermis³⁶. Se relacionan casi exclusivamente con la insuficiencia renal y la DM.

Se diagnostica por la aparición de pápulas y nódulos hiperqueratósicos, perifoliculares, crateriformes y muy pruriginosos que se presentan en las extremidades, el tronco, la región dorsal de las manos y, menos frecuentemente, la cabeza. Las lesiones muestran el fenómeno de Koebner³⁷ (figura 11).

El tratamiento consiste en tratar la enfermedad subyacente; se puede asociar la fototerapia.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Aunque la macroangiopatía por vasculopatía diabética afecta a los vasos coronarios y cerebrales, los cambios ateroscleróticos también se pueden presentar en las extremidades inferiores como vasculopatía periférica (claudicación intermitente) y causar cambios isquémicos en la piel que se

Figura 11. Dermatitis perforante reactiva en un paciente diabético y con insuficiencia renal. Pápulas queratósicas (A) de distribución predominante en extremidades (B)



traducen en pérdida del vello, atrofia, piel brillante, onicodistrofia y palidez. La enfermedad vascular periférica no siempre limita el flujo sanguíneo, pero mínimas inflamaciones o traumatismos de la piel producen demandas metabólicas que no pueden cubrirse y favorecen un aumento de las infecciones, así como la ulceración y la gangrena²³.

MANIFESTACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO

El tratamiento con insulina muestra un excelente perfil de seguridad desde el uso de moléculas purificadas. Los efectos secundarios cutáneos más frecuentes incluyen la aparición de hematomas y la hiperpigmentación residual transitoria posterior, que puede causar problemas cosméticos.

Lipoatrofia

La lipoatrofia inducida por la insulina es la pérdida de tejido graso subcutáneo en los lugares de inyección de insulina. Es más común en pacientes diabéticos jóvenes. Hoy en día, con el uso de insulinas purificadas, es un efecto secundario excepcional³⁸.

Lipohipertrofia

Debido al efecto lipogénico de la insulina, aparecen nódulos en los lugares de inyección de la insulina, que corresponden a hipertrofia de células grasas³⁹. Se ve más frecuentemente en pacientes jóvenes, que han iniciado la insulinización recientemente, con bajo índice de masa corporal y que no rotan los puntos de inyección⁴⁰.

Reacciones de hipersensibilidad a la insulina

Hoy en día son excepcionales; menos del 0,01 % de pacientes tratados con insulina experimentarán reacciones sistémicas⁴¹. Las reacciones locales son más habituales y se manifiestan por la presencia de placas eritematosas, pruriginosas, descamativas o induradas en los lugares de inyección, que se suelen resolver espontáneamente en menos de 24 horas. Las reacciones locales suelen remitir a las semanas aun manteniendo el tratamiento con insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meurer M, Stumvoll M, Szeimies RM. Skinchanges in diabetes mellitus. *Hautarzt* 2004;55(5):428-35.
2. Sasmaz S, Buyukbese M, Cetinkaya A, Celik M, Arican O. The prevalence of skin disorders in type-2 diabetic patients. *Int J Dermatol* 2004;3(1).
3. Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss-Freitas MC, Foss MC. Skin lesions in diabetic patients. *Rev Saude Publica* 2005;39(4):677-82.
4. Farshchian M, Farshchian M, Fereydoonnejad M, Yazdanfar A, Kimyai-Asadi A. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a case series. *Cutis* 2010;86(1):31-5.
5. De Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr* 2016;30(8(1):63.
6. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: key players in skin aging? *Dermatoendocrinol* 2012;4(3):259-70.
7. Yuen A, Laschinger C, Talior I, Lee W, Chan M, Birek J, et al. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation. *Matrix Biol* 2010;29(6):537-48.
8. Park HY, Kim JH, Jung M, Chung CH, Hasham R, Park CS, et al. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin

Toxicodermias por fármacos orales

La reacción toxicodérmica al tratamiento oral para la DM es inusual, aunque se han descrito desde exantemas maculopapulares leves y transitorios que no obligan a retirar el fármaco hasta reacciones fototóxicas, eritema nodoso, cuadros de pseudolupus, eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, urticaria y anafilaxis. Estos últimos son cuadros más graves que pueden poner en peligro la vida del paciente. El fármaco más comúnmente implicado en las reacciones alérgicas son las sulfonilureas, que están emparentadas con las sulfamidas, aunque cualquier fármaco puede estar implicado en la reacción.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones dermatológicas asociadas a la DM son muy variadas. Algunas se relacionan con el control metabólico de la enfermedad, por lo que la revisión del control de la glucemia y las medidas dietéticas se deben revisar. Otras se derivan de las complicaciones de la DM, y, menos frecuentemente, son secundarias a su tratamiento. La utilización de insulinas purificadas ha reducido significativamente la presencia de reacciones locales y sistémicas a la insulina.

- barrier by accelerating skin ageing process. *Exp Dermatol* 2011;20(12):969-74.
9. Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H, Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol* 2005;153(2):319-23
10. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol* 2006;24(4):237-46.
11. Spichler A, Hurwitz BL, Armstrong DG, Lipsky BA. Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to 'crime scene investigation'. *BMC Med* 2015;13:2.
12. Pérez P, Ferrer MJ, Bermell A, Ramírez R, Saiz V, Gisbert J. Malignant otitis externa. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61(6):437-40.
13. Robin C, Alanio A, Cordonnier C. Mucormycosis: a new concern in the transplant ward? *Curr Opin Hematol* 2014;21:482-90.
14. Rammaert B, Lanternier F, Poiree S, Kania R, Lortholary O. Diabetes and mucormycosis: a complex interplay. *Diabetes Metab* 2012;38:193-204.

15. Kollipara R, Peranteau AJ, Nawas ZY, Tong Y, Woc-Colburn L, Yan AC, et al. Emerging infectious diseases with cutaneous manifestations: fungal, helminthic, protozoan and ectoparasitic infections. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):19-30.
16. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:2293-300.
17. Chantelau E, Lange G, Sonnenberg GE, Berger M. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin-pump treatment. *Diabetes Care* 1987;10:478-82.
18. López Aventín D, Rubio González B, Petiti Martín G, Segura S, Rodríguez-Peralto JL, Riveiro-Falkenbach E, et al. *Mycobacterium fortuitum* infection in continuous subcutaneous insulin infusion sites. *Br J Dermatol* 2014;171(2):418-20.
19. Neilly JB, Martin A, Simpson N, MacCuish AC. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986;9:273-5.
20. Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman-Birnbaum R. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1998;37:113-5.
21. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *J Diabetes* 2012;4:68-76.
22. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: a subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:447-51.
23. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:869-98.
24. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:39-47.
25. Spicuzza L, Salafia S, Capizzi A, Vitaliti G, Rotolo N, Leonardi S, et al. Granuloma annulare as first clinical manifestation of diabetes mellitus in children: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:e55-7.
26. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. *Necrobiosis lipoidica*: only a minority of patient shave diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999;140:283-6.
27. Ferringer T, Miller F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002;20:483-92.
28. Toonstra J. *Bullosis diabeticorum*. Report of a case with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:799-805.
29. Larsen K, Jensen T, Karlsmark T, Holstein PE. Incidence of *bullosis diabeticorum*—a controversial cause of chronic foot ulceration. *Int Wound J* 2008;5:591-6.
30. Lipsky BA, Baker PD, Ahroni JH. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 2000;39:196-200.
31. Cole GW, Headley J, Skowsky R. *Scleredema diabeticorum*: a common and distinct cutaneous manifestation of DM. *Diabetes Care* 1983;6:189-92.
32. Martin C, Requena L, Manrique K, Manzarbeitia FD, Rovira A. *Scleredema diabeticorum* in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Case Rep Endocrinol* 2011;2011:560273.
33. Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR, Goldman J. Spectrum of endocrine abnormalities associated with *acanthosis nigricans*. *Am J Med* 1987;83:719-25.
34. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M, Abe Y, Higuchi K, Kato K, et al. *Acanthosis nigricans* with severe obesity, insulinresistance and hypothyroidism: improvement by diet control. *Dermatology* 1999;198:164-6.
35. Parker F. *Xanthomas* and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1-30.
36. Karpouzis A, Giatromanolaki A, Sivridis E, Kouskoukis C. Acquired reactive perforating collagenosis: current status. *J Dermatol* 2010;37:585-92.
37. Lynde CB, Pratt MD. Clinical images: acquired perforating dermatosis: association with diabetes and renal failure. *CMAJ* 2009;181:615.
38. McNally PG, Jowett NI, Kurinczuk JJ, Peck RW, Hearnshaw JR. Lipohypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with highly purified bovine and porcine insulins. *Postgrad Med J* 1988;64(757):850-3.
39. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulintherapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(10):661-7.
40. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin- treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(2):106-10.
41. Granic M, Renar IP, Metelko Z, Skrabalo Z. Insulinallergy. *Diabetes Care* 1986;9:99-100.