

# Kožne promjene u bolesnika sa šećernom bolešću

---

Starić, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:876746>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jana Starić**

**Kožne promjene u bolesnika sa šećernom  
bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA**

**AN** - Acanthosis nigricans

**BD** - Bullosis diabeticorum (BD)

**DM** - dijabetes mellitus

**DM1** - dijabetes mellitus tipa 1

**DM2** - dijabetes mellitus tipa 2

**DD** - dijabetička dermatopatija

**EBA** - Epidermolysis bullosa acquisita

**GA** - Granuloma annulare

**IGF-1** - Insulin-like growth factor 1

**LA** - lipoatrofija

**LH** - lipohipertrofija

**LJM** - Limited joint mobility syndrome

**LP** - Lichen planus

**NLD** - Necrobiosis lipoidica diabeticorum

**OAD** - oralni antidijabetici

**PCR** - Polymerase chain reaction

**PCT** - Porphyria cutanea tarda

**SD** - Scleroderma diabeticorum

**TNF- $\alpha$**  - Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

## SADRŽAJ

### I. SAŽETAK

### II. SUMMARY

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 2. PATOGENZA KOŽNIH PROMJENA NASTALIH USLIJED ŠEĆERNE BOLESTI..       | 2  |
| 3. KLASIFIKACIJA KOŽNIH PROMJENA U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI..... | 2  |
| 4. KOŽNE MANIFESTACIJE ŠEĆERNE BOLESTI.....                           | 3  |
| 4.1. Necrobiosis lipoidica diabetorum.....                            | 3  |
| 4.2. Diseminirani oblik granuloma annulare.....                       | 5  |
| 4.3. Dijabetička dermopatija .....                                    | 6  |
| 4.4. Bullosis diabetorum.....   | 7  |
| 4.5. Xanthosis.....   | 9  |
| 4.6. Sindrom zadebljane kože .....                                    | 9  |
| 4.6.1. Huntleyeve papule.....   | 10 |
| 4.6.2. Sindrom ograničene pokretljivosti zglobova.....                | 10 |
| 4.6.3. Scleroderma diabetorum.....                                    | 13 |
| 5. KOŽNE INFEKCIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI.....               | 13 |
| 5.1. Bakterijske infekcije .....                                      | 14 |
| 5.2. Gljivične infekcije .....  | 16 |
| 5.2.1. Dermatofitoze .....  | 17 |
| 5.2.2. Infekcije kandidom.....  | 17 |
| 5.2.3. Onihomikoze.....   | 19 |
| 6. KOŽNE PROMJENE KOJE SU NAJČEŠĆE POVEZANE SA ŠEĆERNOM BOLESTI ..... | 22 |
| 6.1. Achantosis nigricans.....  | 23 |
| 6.2. Pruritus .....   | 24 |
| 6.3. Vitiligo .....   | 24 |
| 6.4. Psorijaza.....   | 25 |
| 6.5. Lichen planus .....  | 26 |
| 6.6. Eruptivni ksantomi .....   | 26 |
| 6.7. Akrohordoni .....  | 27 |
| 7. KOŽNE PROMJENE NASTALE LIJEČENJEM ŠEĆERNE BOLESTI.....             | 27 |

|  |    |
|--|----|
| 7.1. Reakcije na inzulin.....                | 27 |
| 7.2. Reakcije na oralne antidijabetike ..... | 29 |
| 8. ZAKLJUČAK.....                            | 31 |
| 9. ZAHVALE .....                             | 32 |
| 10. LITERATURA .....                         | 33 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....                          | 39 |

## SAŽETAK

### Kožne promjene u bolesnika sa šećernom bolesti

Jana Starić

Šećerna bolest ima veliki udio u morbiditetu i mortalitetu svjetske populacije, te predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih izazova današnjice. Bolest se manifestira na gotovo svim organskim sustavima, pa tako i na koži. Kožne promjene u bolesnika sa šećernom bolesti su brojne i raznolike. Mogu se podijeliti u četiri velike skupine: kožne manifestacije šećerne bolesti, kožne infekcije, kožne promjene koje su najčešće povezane sa šećernom bolesti i kožne promjene povezane s liječenjem šećerne bolesti. Patogeneza ovih promjena je složena te one nastaju kao rezultat međusobnog djelovanja više čimbenika od kojih su najbitniji hiperinzulinemija i proces neenzimatske glikacije strukturnih proteina kože. Kožne manifestacije šećerne bolesti su necrobiosis lipoidica diabetorum, diseminirani oblik granuloma annulare, dijabetička dermatopatija, bullosis diabetorum, xanthosis i sindrom zadebljane kože. Kožne infekcije koje se javljaju u dijabetičara su bakterijske i gljivične. Neke od dermatozata koje se povezuju sa šećernom bolesti su acanthosis nigricans, pruritus, vitiligo, psorijaza, lichen planus i dr. Kožne promjene uslijed liječenja šećerne bolesti mogu nastati primjenom inzulina ili oralnih antidijabetika. Kožne promjene mogu biti prvi znak šećerne bolesti ili se javiti kasnije u toku bolesti. Neke od njih mogu dovesti do teških komplikacija. Zbog svega navedenog, bitno ih je pravovremeno prepoznati i liječiti.

Ključne riječi: šećerna bolest, kožne promjene, hiperinzulinemija

## **SUMMARY**

### **Skin changes in patients with diabetes**

Jana Starić

Diabetes mellitus has large share in morbidity and mortality of the world's population, and presents one of the biggest health challenges of nowadays. The disease affects almost every organ system in the body, including the skin. Cutaneous manifestations in patients with diabetes are numerous and various. They can be classified into four major groups: cutaneous manifestations of diabetes, cutaneous infections, cutaneous manifestations associated with diabetes and cutaneous complications of diabetes therapy. Complex pathogenesis of these skin changes is result of the interaction of several factors, most important of them being hyperinsulinemia and nonenzymatic glycation of cutaneous structural proteins. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus include necrobiosis lipoidica diabetorum, disseminated granuloma annulare, diabetic dermopathy, bullosis diabetorum, xanthosis and diabetic thick skin syndrome. Cutaneous infections in diabetic patients can be bacterial or fungal. Skin conditions that are associated with diabetes are acanthosis nigricans, pruritus, vitiligo, psoriasis, lichen planus and others. Skin changes due to diabetes treatment may occur with the use of insulin or oral antidiabetics. Skin changes can be the first sign of diabetes, or they can occur later in the course of the disease. Some of them can lead to severe complications. It is important to recognize and treat them appropriately as soon as recognized.

Key words: diabetes mellitus, skin changes, hyperinsulinemia



## 1. UVOD

Šećerna bolest ili dijabetes mellitus (DM) je kronični poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata, masti i bjelančevina uzrokovan manjkom inzulina ili inzulinskom rezistencijom te posljedičnom hiperglikemijom. Procjenjuje se da na svijetu danas s dijabetesom živi oko 415 milijuna ljudi (1). S obzirom na velik udio u ukupnom morbiditetu i mortalitetu, dijabetes predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih izazova današnjice.

Razlikujemo DM tip 1 (DM1) i DM tip 2 (DM2). DM1 je autoimuna bolest u kojoj dolazi do razaranja beta-stanica Langerhanosvih otočića gušterače te posljedično manjka inzulina. DM2 je puno češći oblik, kod kojeg je ujedno i naglašenija nasljedna komponenta, a glavno je obilježje rezistencija perifernih tkiva na inzulin.

Neovisno o tipu, DM uz sebe nosi komplikacije na brojnim organskim sustavima, pa tako i na koži. U tijeku svoje bolesti, najmanje 30 posto dijabetičara će razviti neki tip kožnih promjena, a u nekih pacijenata se one mogu javiti i prije nego li se potvrdi dijagnoza DM u sklopu inzulinske rezistencije i predijabetesa (5,6). Te promjene pokazuju veliku varijabilnost, od onih koje pacijentima predstavljaju samo estetski problem pa do onih koje mogu biti i životno ugrožavajuće. Važnost prepoznavanja dermatoloških promjena u sklopu šećerne bolesti leži u tome što može pomoći u postavljanju pravovremene dijagnoze dijabetesa, ali i pomoći u procjeni metaboličkog statusa i kontrole glikemije (4,7).

Ovaj rad donosi pregled kožnih manifestacija u bolesnika sa šećernom bolesti, njihovih kliničkih prezentacija, te mogućnosti dijagnostike i liječenja.

## **2. PATOGENZA KOŽNIH PROMJENA NASTALIH USLIJED ŠEĆERNE BOLESTI**

Kožne promjene u sklopu šećerne bolesti nastaju kao rezultat djelovanja više faktora. Ulogu u njihovu razvoju ima abnormalan metabolizam ugljikohidrata i ostalih hranjivih tvari, ateroskleroza, neuropatija i mikroangiopatija (3).

Međutim, smatra se da je patofiziologija nastanka ovih promjena većinom vezana uz proces ne-enzimatske glikacije strukturnih proteina kože. Tim procesom se mijenjaju njihova fizikalna i kemijska svojstva, kao što su solubilnost i terciarna struktura (4). Ovo se očituje i na kolagenu, koji je najzastupljeniji protein u tijelu, pa tako i važan sastojak kože. Glikacijom kolagena, on postaje krući te otporniji na enzimatsku razgradnju (4).

Hiperinzulinemija, koja je prisutna u DM2, također je važan patogenetski čimbenik u razvoju nekih dermatoloških promjena u dijabetičara. Ona vodi do pojačanog signaliziranja preko IGF-1 receptora. IGF-1 ima 100 do 1000 puta veći afinitet za ove receptore od inzulina. Povišene razine inzulina potiču pojačano stvaranje i izlučivanje IGF-1 hormona te se preko spomenutih IGF-1 receptora pojačano aktivira njegov signalni put. Budući da se radi o anaboličkom hormonu, to potiče stanični rast i diferencijaciju što dovodi do razvoja nekih kožnih promjena kao što je acanthosis nigricans (9).

## **3. KLASIFIKACIJA KOŽNIH PROMJENA U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

Kožne promjene koje se javljaju u oboljelih od šećerne bolesti mogu se podijeliti u četiri glavne skupine: (2,4)

1. Kožne manifestacije šećerne bolesti
2. Kožne infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti
3. Kožne promjene koje su najčešće povezane sa šećernom bolesti
4. Kožne promjene nastale kao posljedica liječenja šećerne bolesti

Potrebno je napomenuti da se u sklopu DM1 češće javljaju lezije autoimune etiologije, dok su kožne infekcije učestalije u pacijenata s DM2 (3).

## **4. KOŽNE MANIFESTACIJE ŠEĆERNE BOLESTI**

### **4.1. Necrobiosis lipoidica diabetorum**

Necrobiosis lipoidica diabetorum (NLD) je idiopatska, kronična granulomatозна bolest obilježena degeneracijom kolagenih vlakana i rizikom od ulceracija (10). Češće se javlja u bolesnika s DM1 (2,10).

Radi se o rijetkoj bolesti, s prevalencijom 0,3-1,6% u dijabetičara (3,9). Tri puta češće se javlja u žena, obično u mlađoj životnoj dobi (prosječno 30-40 godina) (2,3). Opisani su slučajevi NLD kod djece oboljele od DM1 te je kod tih pacijenata uočen povećan rizik od razvoja dijabetičke nefropatije i retinopatije (9). NLD se može javiti i kod ljudi koji ne boluju od dijabetesa, međutim u 75% slučajeva, pacijenti već imaju dijabetes ili neki stupanj intolerancije glukoze ili će ga pak u budućnosti razviti (8,9). Stoga, postavljanje dijagnoze ove dermatoze u „zdravih“ pojedinaca predstavlja indikaciju za izvođenje pretraga u svrhu otkrivanja mogućeg dijabetesa. Ukoliko se on ne dokaže odmah, potrebno je takve pacijente u budućnosti pažljivo pratiti (2,3,8). Osim s dijabetesom, NLD je često povezana i s drugim bolestima poput upalnih crijevnih bolesti, reumatoidnog artritisa, sarkoidoze i autoimunog tiroiditisa (5,7).

Patogeneza ove dermatoze još nije u potpunosti razjašnjena. Iako se češće pojavljuje u oboljelih od dijabetesa, povezanost između loše regulacije glikemije (tj. hiperglikemije) i nastanka NLD nije dokazana (2,3,8,10). Smatra se da ulogu u patogenezi ima dijabetička mikroangiopatija (7). Druge teorije spominju imunološki posredovan vaskulitis koji dovodi do promjena u kolagenu. U NLD-u su histološki vidljive vaskularne abnormalnosti, u smislu zadebljanja stijenke dermalnih krvnih žila. Također, smanjena je koncentracija kolagena te je njegova struktura patološki promijenjena. Fibroblasti kože zahvaćene NLD-om stvaraju manje kolagena nego oni u zdravoj koži (10).

Patohistološki se u dermisu nalazi palisadna granulomatozna upala koja obuhvaća čitav dermis, dok je epidermis normalan ili atrofičan (10). Mogu se vidjeti i žarišta degeneriranih snopova kolagena s hijaliniziranim izgledom (nekrobioza), okružena fibrozom, s difuznim ili perivaskularnim infiltratom histiocita, limfocita i plazma stanica. Ove patohistološke promjene nalikuju onima u granuloma annulare (GA), ali razlika je u tome što u NDL-u nema značajnog taloženja mucina u središtu palisadnih granuloma kao u GA (2,10).

NLD klinički karakteriziraju oštro ograničeni diskodni, atrofični plakovi žutosmeđe boje s telenagiektazijama i s uzdignutim tamnijim rubovima. U središtu plaka se nakupljaju lipidi koji daju kožnim promjenama žutu boju i voštan izgled. Promjene su najčešće smještene na ekstenzornim područjima potkoljenica (4,10). Ponekad promjene mogu biti lokalizirane na natkoljenici, gležnjevima i stopalima, dok su ruke, glava i trup atipične lokalizacije, na kojima se NLD rijetko manifestira (2). Veličina lezija varira od 1 centimetar i manje do nekoliko centimetara u promjeru. Obično se nađu multiple i/ili bilateralne promjene (3). Na tim mjestima je obično potpuno ili djelomično smanjen osjet, a javlja se i alopecija dlaka na potkoljenicama (10). Promjene se prvo pojavljuju kao male, oštro ograničene eritematozne papule koje se onda povećavaju te se postepeno razvija centralna atrofija. Većina lezija se polako povećava s godinama, ponekad se spajajući sa susjednim područjima. Mogu se javiti duža razdoblja mirovanja bolesti ili dio lezija može zacijeliti stvarajući ožiljke (15% lezija kroz 12 godina) (2,7). U trećine pacijenata (35%) se javljaju i ulceracije, obično nakon manje traume u području promjene (3,7). Promjene u sklopu NLD pokazuju Koebnerov fenomen, što znači da se nakon traume, na koži pojave nove lezije (7,10). Ulceracije teško cijele, a moguće su izvorište sekundarnih bakterijskih infekcija i planocelularnog karcinoma (5,7). Sve to, naravno predstavlja i kozmetički defekt koji opterećuje pacijente.

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom kožnih promjena. Biopsija obično nije potrebna za postavljanje dijagnoze, ali može biti indicirana u slučaju nejasne kliničke slike (2,8). Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir GA, dijabetičku dermatopatiju, xanthogranuloma necrobolica, lipodermatosklerozu i sarkoidozu (8,10).

Za sada ne postoji učinkovita terapijska metoda za liječenje ove dermatoze. Regulacija glikemije nema učinka na tijek NLD, ali je svakako preporučljiva zbog drugih dijabetičkih komplikacija. Pacijentima se savjetuje prestanak pušenja i izbjegavanje situacija u kojima postoji rizik od nastanka traume zahvaćenog područja (npr. kontaktni sportovi), kako bi se prevenirao nastanak ulkusa (2,8). U 17-20% pacijenata dolazi do spontane regresije lezija (2,10). Prvu liniju terapije najčešće predstavljaju kortikosteroidi. Oni se za rane lezije primjenjuju lokalno ili intralezijskom injekcijom u rubove promjene. Primijenjeni u periferiju lezije, kortikosteroidi mogu smanjiti upalu i usporiti progresiju bolesti (2). Kad lezija postane atrofična, primjena kortikosteroida se ne preporučuje jer oni mogu dodatno pogoršati atrofiju te povećati rizik od razvoja novih ulceracija. U terapiji koriste i inhibitori kalcineurina, kao što su takrolimus i pimekrolimus. Primjenjuju se lokalno, imaju protuupalne i imunomodulatorne učinke, a njihova prednost prema kortikosteroidima jest to da ne izazivaju atrofiju. U nekih pacijenata dobar terapijski učinak može nastati nakon korištenja fotosenzibilizatora (psoralena) i UVA svjetla (PUVA terapija). Budući da je TNF- $\alpha$  bitan faktor u razvoju granuloma, u terapiji se koriste i njegova monoklonalna antitijela poput infliksimaba, etanrecepta i adalimumaba (2,10). Kod pojave ulkusa, bitna je pravilna toaleta rane i prevencija sekundarnih bakterijskih infekcija (8). Od ostalih farmakoterapijskih metoda, moguća je i upotreba aspirina, klorokina i dipiridamola te topikalna aplikacija plazme bogate trombocitima (2). Usprkos nabrojanim terapijskim opcijama, mogućnosti uspješnog liječenja NLD su ograničene (2).

#### **4.2. Diseminirani oblik granuloma annulare**

Granuloma annulare (GA) je upalna neinfektivna granulomatozna kožna bolest nepoznate etiologije. Prvi put je je opisao Colcott Fox 1895. godine (11). Radi se o benignoj bolesti koja većinom spontano regredira (12). Postoji nekoliko oblika GA: diseminirani (generalizirani), lokalizirani, supkutani i perforirajući, ali samo se diseminirani oblik povezuje s dijabetesom (2). Ipak, ta povezanost ostaje kontroverzna te se i dalje istražuje (3,8). Neke studije procjenjuju da se 10-20% slučajeva diseminiranog oblika GA javlja u oboljelih od šećerne bolesti, ali manje od 1% dijabetičara ima ujedno i diseminirani GA (3,7). Usprkos tome, preporuča se pacijentima s GA napraviti probir za dijabetes (5,6). Ova dermatoza se češće javlja u žena i oboljelih od DM1 (13).

Na početku se diseminirani oblik GA klinički prezentira kao grupe čvrstih papula koje mogu biti eritematozne ili u boji kože. One se postupno povećavaju te nastaju prstenaste lezije s uzdignutim rubovima i centralnom regresijom. Veličina lezija može varirati od 0.5 cm pa sve do 5 cm u promjeru. Promjene se najčešće nalaze bilateralno na trupu i dorzalnim stranama ruku i nogu (7,13). Uz GA se povremeno javlja svrbež (7,8).

Histološki nalazi pokazuju granulomatoznu upalu u dermisu s fokalnim nekrotičnim promjenama i depozitima mucina. Diseminirani oblik GA po svojoj histološkoj prezentaciji dijeli sličnost s NLD te se oba stanja mogu istodobno, iako vrlo rijetko, javiti u istog pacijenta. Glavne razlike između ovih dviju bolesti su izostanak atrofičnih promjena, a histološki prisutnost mucina i nedostatak plazma stanica kod GA (7,8).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda, a potvrđuje biopsijom kože i patohistološkim pregledom bioptata.

Za razliku od lokaliziranog oblika, kod diseminiranog oblika GA se spontana regresija rijetko događa te je ovaj oblik bolesti protrahanog tijeka (3). Terapijske mogućnosti uključuju lokalnu i sistemsku primjenu kortikosteroida, izotretinoin, antimalarike, dapson, krioterapiju, inhibitore kalcineurina, PUVA terapiju i drugo (7,8). Niti jedna od navedenih terapijskih mogućnosti nije u potpunosti učinkovita, pa se pri odabiru terapije mora sagledati morfolologija i težina kožnih promjena, komorbiditeti, mogućnost nuspojava i, naravno, želje pacijenta (5).

### **4.3. Dijabetička dermopatija**

Dijabetičku dermopatiju (DD) je prvi put opisao Hans Melin 1964., a zatim Bindley 1965. godine (14,15). Radi se o najčešćoj promjeni na koži u dijabetičara (4,5,8). Češće se javlja u muškaraca, starijih od 50 godina te u onih koji dulje vremena boluju od dijabetesa (5,6). Pojavljuje se i u 3-20% odrasle populacije koja ne boluje od dijabetesa, ali se kod njih uglavnom nađu jedna do dvije lezije, dok kod dijabetičara bude prisutno četiri ili više lezija (2).

Smatra se da DD nastaje kao posljedica mikroangiopatije te se povezuje s prisutnošću drugih vaskularnih komplikacija dijabetesa, kao što su retinopatija, nefropatija i neuropatija (5,6). Ukoliko se postavi dijagnoza DD, potrebno je napraviti pretrage u

svrhu potencijalnog otkrivanja navedenih komplikacija (2,3). Ulogu u etiologiji DD ima i periferna neuropatija i sklonost traumama koja ju prati (6). Budući da se bolest manifestira iznad koštanih prominencija (uglavnom pretibijalno), postoje pretpostavke da je nastanak DD povezan upravo s traumama (8).

Klinički se DD prezentira na pretibijalnim regijama, zbog čega se u engleskom jeziku ova dermatosa naziva i „shin spots“ (6). Lezije su asimptomatske, distribuirane bilateralno i asimetrično. Osim na potkoljenicama, rjeđe se javlja na natkoljenicama, rukama i trupu (16). U početku se promjene javljaju kao eritematozne papule, veličine 1 do 2,5 centimetara u promjeru (4,16). Tijekom vremena, povećava se broj i veličina promjena. Nastaju smeđe pigmentirani atrofični plakovi i makule ovalnog ili okruglog oblika (4,5,6). Individualna lezija može izbljediti nakon otprilike 2 godine ili perzistirati. Dok starije lezije blijede, paralelno s time se pojavljuju nove (16).

Histološki nalazimo atrofiju epidermisa te proliferaciju fibroblasta, edem i zadebljanje kapilarnih stijenki u dermisu. Osim toga, u dermisu su vidljivi depoziti hemosiderina i ekstravaziranih eritrocita, što daje promjenama karakterističnu smeđu boju (4,16).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda. Ukoliko se radi o novonastalim lezijama, diferencijalno dijagnostički treba isključiti gljivičnu infekciju. Diferencijalna dijagnoza za starije lezije uključuje pigmentnu purpurnu dermatozu, purpura annularis teleangiectasia, purpurični lihenoidni dermatitis. Lijekovi poput minociklina i kinolona također mogu izazvati slične promjene (15).

Ne postoji preporučena učinkovita terapija za DD. Potrebno je fokusirati se na liječenje i kontrolu dijabetesa. U pacijenata u kojih se postavi dijagnoza ove dermatoze, treba napraviti probir za dijabetes. Ako pacijent već boluje od dijabetesa u trenutku postavljanja dijagnoze DD, bitno je posvetiti se prevenciji i pravovremenom otkrivanju vaskularnih komplikacija dijabetesa (2,5,8). Važno je napomenuti da kožne promjene u sklopu DD-a često ostaju previđene, budući da su asimptomatske. To može odgoditi postavljanje dijagnoze i pravovremenu intervenciju (3).

#### **4.4. Bullosis diabeticorum**

Bullosis diabeticorum (BD) je neupalna kožna bolest nepoznate etiologije karakterizirana pojavom sterilnih bula u dijabetičara. Riječ je o rijetkoj bolesti koja se

javlja u 0,5% oboljelih od dijabetesa (3,9). Češće se javlja u muškaraca nego u žena (u omjeru 2:1) te u onih koji duži niz godina boluju od dijabetesa i periferne neuropatije (2,3,17). Ipak, bitno je napomenuti da se rijetko BD može manifestirati i u pacijenata s predijabetesom (5).

Etiologija nastanka BD nije u potpunosti poznata, ali se pretpostavlja da je multifaktorijalna (18). Postoje hipoteze o ulozi mikroangiopatije, budući da većina pacijenata ima uz BD pridruženu i neuropatiju i nefropatiju, međutim bolest se može javiti i u stadiju predijabetesa (17). Druge teorije se pak, dotiču potencijalne uloge UV zračenja i traume (17,18). Ništa od navedenog nije potvrđeno, pa se najvjerojatnije radi o međusobnoj interakciji više čimbenika kod dugotrajnog i slabo reguliranog dijabetesa (18).

Klinički se BD prezentira iznenadnom pojavom multiplih bezbolnih, sterilnih, napetih vezikula i bula veličine nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru. Javljaju se na koži normalnog izgleda, koja ne pokazuje znakove upale (2,17). Pojavljuju se „preko noći“ bez prethodne traume (3). BD se najčešće manifestira na stopalima, potkoljenicama i rukama, a rijetko i na trupu. Lezije su uglavnom asimptomatske, iako neki pacijenti navode osjećaj pečenja. Započinju kao napeti mjehuri, koji se s vremenom povećavaju i postaju asimetričnog oblika. Ispunjeni su sterilnom tekućinom, koja ponekad može biti hemoragična, a u slučaju razvoja sekundarne bakterijske infekcije i gnojna (17). Kroz nekoliko tjedana, lezije se povuku i zaostaje tamna krusta, koja cijeli bez ožiljkavanja (3,9).

Histološki nalazi su heterogeni (3,17). U svakom slučaju, radi se o odvajanju slojeva kože. Neki autori opisuju intraepidermalno raslojavanje u površinskom dijelu trnastog sloja (*stratum spinosum*), dok drugi opisuju subepidermalno raslojavanje (3). Dermis pokazuje minimalne znakove upale, i mikrovaskularne promjene u sklopu DM (17). Testovi imunofluorescencije su negativni, što govori u prilog toga da etiologija BD nije imunološki posredovana (2,17).

Dijagnoza BD se postavlja sistemom eliminacije (6,18). Potrebno je isključiti nekoliko drugih stanja koja se mogu slično prezentirati, a to su: bulozni pemfigoid, bulozni impetigo, epidermolysis bullosa acquisita (EBA), porphyria cutanea tarda (PCT), pseudoporphyria, multiformni eritem i bulozne promjene inducirane lijekovima (3,18). Kod PCT i pseudoporfirije vezikule su manje od jednog centimetra, te se predilekcijski



pojavljuju na rukama, a ne na stopalima kao kod BD. Bule kod multififormnog eritema i one inducirane primjenom nekih lijekova se prezentiraju na koži koja je upalno promijenjena. EBA i bulozni pemfigoid mogu jako nalikovati na BD. U svrhu isključenja ovih dijagnoza, izvodi se biopsija kože te histopatološka i imunofluorescentna analiza biopтата (5). Testovi imunofluorescencije kod BD su negativni (3,18). Ukoliko je koža oko bula upaljena, eritematozna i topla, treba imati na umu bulozni celulitis i bulozni impetigo (17).

Budući da bule spontano regrediraju i cijele bez ožiljaka unutar 2 do 6 tjedana, ne postoji specifična terapija BD (17,18). Unatoč tome, lezije se često ponovno javljaju na istim ili različitim anatomskim lokalizacijama (3,18). Terapijski naglasak se stavlja na pažljivo praćenje i prevenciju sekundarnih bakterijskih infekcija i njihovih potencijalnih komplikacija (npr. osteomijelitis) (7). Bule se obično ostavljaju intaktnima jer same po sebi predstavljaju učinkovit i sterilan pokrov podležećoj rani (17). Veće i napete bule se mogu aspirirati u svrhu sprječavanja rupture (2,3,7). Lokalna primjena antibiotika nije indicirana, osim u slučaju sekundarne bakterijske infekcije (7,18).

#### **4.5. Xanthosis**

Xanthosis predstavlja žutu disokoloraciju kože i noktiju. U dijabetičara se ovo stanje javlja češće nego u općoj populaciji (2). Procjenjuje se da 10% dijabetičara pokazuje neki stupanj ksantoze, a češća je u starijih i pacijenata s DM2 (3,7). Etiologija ove pojave je nepoznata. Najvjerojatnije nastaje kao posljedica ne-enzimatske glikacije dermalnog kolagena. Krajnji produkt tog procesa 2-(2-furoyl)-4[5](2-furanyl)-1H-imidazol je žute boje (2). Moguće je da ulogu ima povišena serumska razina karotena koja se javlja u DM (3). Najčešće se manifestira na dlanovima, tabanima, licu i na noktu nožnog palca (8). Xanthosis može predstavljati kozmetički defekt koji smeta pacijentima, međutim radi se o benignom stanju za koje ne postoji učinkovita terapija (2,8).

#### **4.6. Sindrom zadebljane kože**

Sindrom zadebljane kože u dijabetičara uključuje nekoliko stanja: Huntleyeve papule, bolest „voštane kože“, ograničenost pokretljivosti zglobova i scleredermu diabeticroum

(SD) (3). Ona su, naime, češća u oboljelih od DM1, te se mogu pojaviti u do 50% tih pacijenata (8).

U pacijenata s dijabetesom koža je često zadebljana i pokazuje gubitak elastičnosti (2). To se može dokazati kvantitativnim mjerenjima debljine kože ultrazvukom, kaliperom i radiološkim pretragama (3). Glavni uzrok ove pojave je ne-enzimatska glikacija proteina kože, osobito kolagena (8). Kolagena vlakna u dijabetičara su zadebljana i disorganizirana te teže podliježu remodelaciji enzimima kao što je kolagenaza. Postepena i ireverzibilna modifikacija kolagena, elastina i drugih strukturnih proteina kože je normalan proces koji se događa starenjem, međutim čini se da je taj proces u dijabetičara ubrzan, osobito ako je bolest loše regulirana (2). Zadebljanje može zahvatiti kožu bilo kojeg dijela tijela, međutim najčešće se javlja na rukama i stopalima (2,7). Koža se na tim dijelovima može činiti zadebljana, edematozna i voštana. Promjene ovog tipa mogu biti asimptomatske ili osjet dodira i boli može na tim područjima biti smanjen (7). Sindrom zadebljane kože djelomično je u korelaciji s trajanjem dijabetesa i prisutnošću komplikacija poput mikroangiopatije i neuropatije (2). Ne postoji specifična terapija za ovo stanje. Bitna je stroga regulacija glikemije, koja može usporiti zadebljanje kože. Uz zadebljanje, često se javlja i suhoća kože. Tu može pomoći upotreba lokalnih emolijensa (2).

#### **4.6.1. Huntleyeve papule**

Na šakama, promjene mogu progredirati do pojave tzv. Huntleyevih papula (2). Huntleyeve papule se javljaju na dorzalnim (ekstenzornim) stranama prstiju šake. Radi se o područjima zadebljane i grube kože s multiplim induriranim papulama. Mogu se naći i na zglobovima prstiju ili periungualno (3,7).

#### **4.6.2. Sindrom ograničene pokretljivosti zglobova**

Sindrom ograničene pokretljivosti zglobova (*eng. limited joint mobility syndrome-LJM*), drugog naziva dijabetička keiroartropatija, je relativno česta komplikacija dugotrajnog dijabetesa (7). Prvi put su ga opisali Rosenbloom i Frias 1974. godine (19). Iako se smatra komplikacijom DM, rjeđe se može javiti i u ne-dijabetičara. Prevalencija u dijabetičara varira od 8% do 58%, a u pacijenata koji ne boluju od DM 4% do 26%

(20,21). LJM je najranija dugotrajna komplikacija dijabetesa u djece i adolescenata, a javlja se u svim tipovima DM (3).

Etiologija LJM je ona multifaktorijalna, kao i u većini kožnih manifestacija dijabetesa. Vjerojatnost razvoja LJM povećava se s dobi, trajanjem DM i slabijom kontrolom glikemije. U patogenezi važnu ulogu imaju krajnji produkti ne-enzimatske glikacije strukturnih proteina (7). Oni se nakupljaju i tvore križne veze s kolagenom u koži, tetivama i ligamentima mijenjajući tako njihovu strukturu i funkciju. Uz hiperglikemiju, važnu ulogu u patogenezi LJM imaju i genetska predispozicija i oksidativni stres (20).

Klinički se LJM prezentira kao progresivna ukočenost zglobova, u smislu fleksijskih kontraktura i otežanih ekstenzija (3,7). Prije svega zahvaća metakarpofalangealne te proksimalne i distalne interfalangealne zglobove šake. Može se javiti i na drugim zglobovima, najčešće na radiokarpalnom zglobu, gležnjevima, kuku, ramenu te cervikalnoj i torakolumbalnoj kralježnici (20). Obično započinje na zglobovima petog prsta pa se širi medijalno, zahvaćajući i druge prste (7,21) Ograničenje pokreta je bezbolno i u početku se odnosi na aktivne pokrete, a kasnije i na pasivne (3). Karakteristični klinički znakovi, koji pomažu u postavljanju dijagnoze LJM su znak osobe koja moli (eng. prayer sign) te test u kojem se dlan stavi na površinu stola (engl. „table top sign“) (7). Pri izvođenju testa znak osobe koja moli, pacijent postavlja ruke na način da se površine dlanova vertikalno dodiruju, a podlaktice su paralelne s podom - kao da moli. Ako pacijent ne može u potpunosti spojiti površine dlanova i prstiju lijeve i desne ruke, znak se smatra pozitivnim (3,21). „Table top“ znak se ispituje na način da se pacijenta zamoli da dlanove položi ravno na tvrdu površinu, poput stola, te gledamo dodiruje li cijela palmarna površina stol. Znak je pozitivan ako dlan i prsti ne leže u potpunosti ravno, to jest ne dodiruju u potpunosti površinu stola (21). Ovi se znakovi javljaju kao posljedica uvećanja periartikularnog vezivnog tkiva (7). U više od trećine pacijenata s LJM, javlja se i zadebljanje i voštan izgled kože, a moguća je i pojava Huntleyevih papula (3). Prema Brink-Starkmanovoj klasifikaciji, LJM se može podijeliti u pet stadija (tablica 1).

**Tablica 1.** Klasifikacija sindroma ograničene pokretljivosti zglobova

| <b>Stadij</b> | <b>Klinička slika</b>                        |
|---------------|--|
| 0             | nema abnormalnosti                           |
| 1             | zadebljanje kože bez kontraktura             |
| 2             | bilateralne kontrakture petog prsta          |
| 3             | bilateralno zahvaćanje drugih prstiju        |
| 4             | zahvaćanje prstiju i ručnog zgloba           |
| 5             | zahvaćanje prstiju, ručnog i drugih zglobova |

Određivanje stadija bolesti je korisno u praćenju tijeka bolesti i njezine povezanosti s drugim komplikacijama dijabetesa (3).

Diferencijalno dijagnostički LJM treba razlikovati od drugih zglobnih komplikacija koje se mogu javiti u dijabetičara, kao što je Dupuytrenova kontraktura, tenosinovitis i palmarni/plantarni fasciitis i sklerodermu (20). Glavne karakteristike koje upućuju na LJM, a ne na sklerodermu su odsutnost Raynaudovog fenomena, ulceracija i kalcinoze prstiju te izostanak visceralnih manifestacija bolesti (3).

Ne postoje specifične terapijske opcije za liječenje ograničene pokretljivosti zglobova. Kao i kod drugih dijabetičkih komplikacija, bitna je odgovarajuća kontrola glikemije, koja može prevenirati ili usporiti tok bolesti ako se ona pojavi (20). Od lijekova se kao simptomatska terapija mogu upotrebljavati nesteroidni antireumatici i lokalne kortikosteroidne injekcije (7,21). Pozitivan učinak imaju i fizioterapija i vježbe istezanja koje mogu odgoditi daljnju progresiju i ograničenje pokretljivosti zglobova (7,21). Kod teških kontraktura i sindroma kompresije živaca u obzir dolazi i kirurško liječenje (19,22).

LJM se javlja zajedno s drugim komplikacijama DM poput retinopatije, nefropatije i neuropatije. U pacijenata s ograničenom pokretljivošću zglobova moguć je i povećan rizik od padova (7). Sve to može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta zbog čega je dijagnozu potrebno postaviti što ranije (20,21).

#### **4.6.3. Scleroderma diabetorum**

Scleroderma diabetorum (SD) je kronično, progresivno difuzno zadebljanje i induracija kože, prvenstveno na stražnjoj strani vrata i gornjem dijelu leđa (4-6). Javlja se u 2,5% do 14% dijabetičara, ali više od 90% pacijenata s dijagnozom SD ima i dijabetes (2,6). Češće se javlja u pretilih pacijenata i onih koji boluju od DM duže vremena (3,7).

Bolest progredira tijekom godina te se koža prezentira kao koža poput naranče („peau d'orange“), sa smanjenim osjetom dodira i boli (5,6). Zahvaćeno područje kože je eritematozno, te se može javiti nelagoda i ograničenje pokreta u vratu i leđima (3). Histološki nalazi ukazuju na zadebljanje dermisa koji sadrži velike snopove kolagena i povećan broj mastocita (2,3).

SD se klinički prezentira slično kao scleroderma adultorum (Buschke). Za razliku od SD, scleroderma adultorum se obično javlja nakon infekcije i radi se o bolesti koja spontano regredira, dok SD nema tendenciju spontane regresije (3,6).

Nažalost nema učinkovitog liječenja kod SD. U nekih pacijenata pomaže PUVA terapija ili lokalna primjena kortikosteroida (2,3). Preporuča se stroga kontrola glikemije koja bi mogla usporiti progresiju bolesti (2).

## **5. KOŽNE INFEKCIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

Bakterijske i gljivične infekcije kože su česte u dijabetičara. Procjenjuje se da će 20% do 50% dijabetičara razviti neki tip kožne infekcije u toku svoje bolesti (3,28). Najčešće su gljivične infekcije kože, dok su bakterijske rjeđe (3,24). Hiperglikemija i neadekvatna kontrola bolesti uz povišen HbA1c dovode do različitih metaboličkih i imunoloških poremećaja što pacijente s DM čini podložnijima razvoju ovih infekcija (5,23). Dolazi do smanjene sposobnosti fagocitoze, oslabljene adherencije leukocita, kemotaksija je

odgođena te je oslabljeni imunološki odgovor posredovan T-stanicama (2,3,8). Nadalje, pH vrijednost kože je u dijabetičara viša, što olakšava bakterijsku kolonizaciju (28). Drugi bitni faktori su i dijabetička angiopatija i neuropatija, te mehaničke traume koje će zbog neuropatije često biti bezbolne i stoga neprepoznate, a neliječene rane su potencijalno mjesto za ulazak uzročnika infekcije (28). Moguće su infekcije kože, potkožnog tkiva, dubokog vezivnog tkiva i mišića. Kod pacijenata s dijabetesom su najčešće infekcije *Candidom albicans* i *Corynebacterium minutissimum*, te infekcije mekih tkiva donjih ekstremiteta (3). Isto tako, povećan je rizik od razvoja rijetkih infekcija poput streptokokne i Fournierove gangrene, maligne varijante otitis externa i rinocerebralne mukormikoze (25). Osim povećanog morbiditeta, u ovih je pacijenata povećan i mortalitet zbog infekcija kože i mekih tkiva zbog čega je ključno pravovremeno postavljanje dijagnoze uz adekvatnu terapiju i strogu glikemijsku kontrolu (3,5).

### **5.1. Bakterijske infekcije**

Bakterijske infekcije kože u pacijenata s dijabetesom najčešće su uzrokovane bakterijom *Staphylococcus aureus* i beta-hemolitičkim streptokokom. Najčešće se radi o impetigo, folikulitisu, furunkulima, karbunkulima, eritrazmi i celulitisu (2,29). Pacijente s rekurentnim piogenim infekcijama treba uputiti na probir za dijabetes (28).

Eritrazma je rijetka kožna bolest, uzrokovana gram-pozitivnom bakterijom *Corynebacterium minutissimum*, a koja se češće pojavljuje u pacijenata s dijabetesom, osobito onih koji su pretili (7,30). Promjene se javljaju kao crvena, ljuskava žarišta koja kasnije poprimaju smeđu boju i blago su odignuti od okolne kože (5). Predilekcijska mjesta su intertriginozne regije poput aksile, prepone, područja ispod dojki ili između nožnih prstiju (5). Lezije su asimptomatske ili se javlja diskretan svrbež (30). Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti dermatofitozu, kandidijazu i psorijazu (5). Dijagnoza eritrazme potvrđuje se prisutnošću karakteristične koraljno crvene fluorescencije pri pregledu Woodovom svjetiljkom (2,7). Eritrazma dobro odgovara na lokalnu i peroralnu terapiju, međutim često recidivira (30). Terapijske opcije uključuju lokalnu primjenu klindamicina, eritromicina ili fusidatne kiseline ili peroralnu primjenu eritromicina ili klaritromicina (31).

Folikulitis je bakterijska infekcija folikula dlake. Za liječenje folikulitisa obično je dovoljna lokalna antibiotska terapija (28). Međutim, ako se ne liječi, folikulitis može napredovati do furunkula ili karbunkula (33).

Furunkul predstavlja duboku infekciju folikula dlake kod koje dolazi do stvaranja apscesa te nakupljanja gnoja i nekrotičnog tkiva. Najčešći je uzročnik *Staphylococcus aureus* (32). Klinički se očituje kao crveni, edematozni, bolni nodus različite veličine. Rijetko je praćen sistemskim simptomima. Furunkuli mogu ožiljkasto cijeliti. Rekurentna furunkuloza se definira pojavom triju ili više epizoda unutar 12 mjeseci, a dijabetes se smatra čimbenikom rizika za njezin nastanak. U pacijenata s rekurentnom furunkulozom stoga je nužno napraviti pretrage u svrhu otkrivanja dijabetesa. Terapijske opcije uključuju kiruršku inciziju i drenažu za solitarne lezije, te primjenu antibiotika u težim i rekurentnim slučajevima. (32)

Karbunkul se prezentira kao izrazito bolna lezija na stražnoj strani vrata, leđima ili natkoljenici. Zahvaćeno područje je crveno i edematozno uz multiple pustule i drenažne sinuse na površini kože. Obično su prisutni i opći simptomi- vrućica, malaksalost i regionalna limfadenopatija (3,33). Liječi se kirurški, incizijom i drenažom te oralnom primjenom antibiotika, najčešće klokasacilina ili cefalosporina (33). Sve pacijente s karbunkulom potrebno je obraditi u svrhu probira na dijabetes (3).

Erizipel i celulitis su kožne infekcije uzrokovane streptokokima koje se također često javljaju u pacijenata s dijabetesom (28). Erizipel se manifestira kao bolno, jasno ograničeno eritematozno područje, dok je celulitis dublja infekcija kože, koja je slabije ograničena. Uz to je prisutno i loše opće stanje uz vrućicu i leukocitozu (7,28). Liječe se sistemskom primjenom antibiotika, najčešće penicilina (28).

Nekrotizirajući fasciitis je rijetka komplikacija infekcija kože i potkožja koja je češća u dijabetičara, a radi se o potencijalno letalnom stanju (2,28). Infekciju uzrokuje miješana flora koja uključuje streptokoke, stafilokoke i anaerobne bakterije. Klasična trijada simptoma uključuje izrazitu bol, edem i eritem zahvaćenog područja, što su najčešće donji ekstremiteti. Karakteristično je da je bol disproporcionalno jaka naspram edemu i eritemu s osjetljivošću tkiva koja se širi i dalje od zahvaćenog područja (2). Palpacijom se osjete krepitacije (7). Stanje brzo progredira, s opsežnom destrukcijom tkiva i teškom sistemskom toksičnošću. Može se komplicirati trombozom, gangrenom, sepsom i na kraju smrću. Mortalitet nekrotizirajućeg fasciitisa ostaje visok, unatoč

odgovarajućoj terapiji (2). Terapija uključuje debridman nekrotičnog tkiva i sustavnu primjenu antibiotika u visokim dozama. Amputacija uda kao posljedica nekrotizirajućeg fasciitisa je češća u dijabetičara (7). Fournierova gangrena je varijanta nekrotizirajućeg fasciitisa koja zahvaća anogenitalnu regiju, a obilježena je vrlo brзом progresijom i visokom stopom mortaliteta (28).

Maligni otitis externa je infekcija koja se češće javlja u dijabetičara uzrokovana bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (29). Bolest započinje kao jednostavna upala kože vanjskog slušnog kanala, a brзом progresijom može izazvati osteomijelitis temporalne kosti, mastoiditis, meningitis i cerebritis te oštećenje kranijalnih živaca (2,8,34). Početna klinička slika uključuje otalgiju i purulentni isjedak iz vanjskog slušnog kanala (28). Ukoliko se ne liječi, ova je infekcija fatalna u više od 50% slučajeva, a agresivnom terapijom mortalitet se smanjuje na 10-20% (7). Terapija uključuje dugotrajnu sistemsku primjenu antibiotika učinkovitih protiv bakterije *Pseudomonas*, kirurški debridman, i, prema nekim preporukama, hiperbaričnu oksigenoterapiju (7,34).

## 5.2. Gljivične infekcije

Zbog hiperglikemije i poremećene funkcije imunološkog sustava, još češće od bakterijskih, u dijabetičara se javljaju gljivične infekcije kože (28). Najčešće su infekcije kože gljivama roda *Candida* (prije svega *Candida albicans*), zatim dermatofitoze te gljivične infekcije noktiju- onihomikoze. Rinocerebralna mukormikoza je rijetka, ali po život opasna infekcija uzrokovana gljivama iz roda *Phycomyces*, a koja se isto tako češće javlja u oboljelih od dijabetesa (2).

Pri sumnji na gljivičnu bolest kože, dijagnoza se može potvrditi izvođenjem KOH testa. KOH test je brza i jeftina metoda za dijagnostiku površinskih gljivičnih kožnih infekcija. Bitno je pravilno uzimanje uzorka i priprema preparata za analizu. KOH test se može izvesti na uzorcima uzetim s kože, noktiju ili vlasišta, ovisno o lokaciji promjene. Kod promjena na koži, uzorak se uzima s ruba lezije. Pomoću skalpela, savjetuje se nježno ostrugati zahvaćenu kožu na pokrovno stakalce. Ako se radi o vezikularnoj leziji, potrebno je ostrugati krov vezikula. Za analizu promjena na noktima, kao uzorak se uzima subungualni debris. Na uzorak na predmetnom stakalcu kapne se 2 do 4 kapi



10% -20% otopine kalijevog hidroksida- KOH koja djelomično otapa keratin. Na uzorak se stavi pokrovno stakalce i pričeka se dvadesetak minuta. Preparat se analizira pod mikroskopom, prvo na povećanju od 10 puta. Traže se razgranate septirane hife, pseudohife ili spore. Za potvrdu nalaza, potrebno je prebaciti povećanje mikroskopa na 40 puta. Mogući uzroci lažno pozitivnih nalaza su vlakna s odjeće, vlasi kose ili membrane keratinocita koje mogu nalikovati na hife ili pak mjehurići zraka i kapljice ulja koje mogu nalikovati na spore. Učestalost lažno pozitivnih nalaza može se smanjiti upotrebom posebnih bojila kao što su Chicago Sky Blue ili Chlorazol Black E bojilo. Za potvrdu uzročnika gljivičnih infekcija potreban je uzgoj gljivičnih kultura (37).

### **5.2.1. Dermatofitoze**

Dermatofitoze su gljivične infekcije kože uzrokovane gljivama iz roda *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton* (36). Infekcije kože i noktiju uzrokovane dermatofitima su vrlo česte u pacijenata s dijabetesom (29). Mogu se javiti na bilo kojem dijelu tijela, ali najčešća je infekcija na stopalu- *tinea pedis* (3). Prezentira se kao eritematozna keratotična ili bulozna lezija na stopalu praćena svrbežom, rjeđe s boli (7). *Tinea pedis* je nerijetko praćena i infekcijom noktiju- *tinea unguium*, koja se češće javlja na prstima stopala nego na prstima ruku (3). *Tinea corporis* se klinički prezentira kao prstenasti ljuskavi eritematozni plakovi sa središnjom regresijom promjene (2). Relativno benigne infekcije dermatofitima mogu u dijabetičara dovesti i do težih komplikacija, poput sekundarne bakterijske infekcije, fungemije i sepse (7). Osobito su pod povećanim rizikom pacijenti s neuropatijom (2,7). Zbog toga je potrebno pažljivo postaviti dijagnozu i započeti liječenje. Dermatofitoze mogu nalikovati mnogim drugim kožnim osipima. Za potvrdu dijagnoze bitno je napraviti prethodno opisan KOH test ili kultivaciju uzetog uzorka (36). Za liječenje se primjenjuju antimikotici, lokalno ili sistemski, ovisno o težini infekcije (7). Lokalno se može koristiti imidazol ili terbinafin, a kod težih infekcija sistemski se primjenjuju itrakonazol ili terbinafin (2,35).

### **5.2.2. Infekcije kandidom**

Kandidijaza je česta gljivična infekcija u oboljelih od dijabetesa. Može se javiti kao prva manifestacija dijabetesa ili kao komplikacija slabe kontrole bolesti (2,8). Rekurentne

infekcije kandidom u asimptomatskih bolesnika uvijek trebaju pobuditi sumnju na dijabetes (29). Najčešći patogen je *Candida albicans* koja može zahvatiti kožu, sluznice i nokte (7). Hiperglikemija i povišen pH kože uz mehaničke čimbenike, u intertriginoznim područjima stvaraju idealne uvjete za kandidijazu (7). Kandidijaza u intertriginoznim regijama klinički se prezentira eritematoznim, maceriranim žarištima uz pokojnu vezikulu i pustule te bol i svrbež (7).

Pacijenti s dijabetesom, osobito oni sa slabo kontroliranom glikemijom, skloni su razvoju genitalnih gljivičnih infekcija. Osobito je česta vulvovaginalna kandidijaza kod žena, a kod muškaraca se rjeđe javlja *Candida* balanitis ili balanopostitis (39).

Vulvovaginitis je najčešća manifestacija kandidijaze u žena (2). Manifestira se intenzivnim svrbežom i eritemom vulve, te bijelim, sirastim iscjetkom iz rodnice (8). Mogu se javiti i papule, pustule i površinske erozije (3). Simptomi su osobito izraženi u periodima hiperglikemije i glikozurije (2,8).

Rjeđe se u muškaraca javljaju balanitis i balanopostitis uzrokovani kandidom (2). Upala glansa penisa i prepucija je balanopostitis, a zahvaćanje isključivo glansa naziva se balanitis (37). U terapiji je bitna odgovarajuća higijena anogenitalne regije, uklanjanje predisponirajućih mehaničkih faktora, kontrola glikemije i eradikacija infekcije (5). Ukoliko pacijent ima recidivirajući balanitis i/ili balanopostitis izazvan kandidom potrebno je isključiti DM.

Oralne manifestacije kandidijaze su angularni helitis, gingivostomatitis i glositis (2). Oralna kandidijaza se češće javlja u dijabetičara koji puše i imaju umjetno zubalo. Angularni helitis može se razviti zbog povišene koncentracije glukoze u slini (3). U djece oboljele od dijabetesa, a i ponekih odraslih, kandidijaza se tipično prezentira bijelim naslagama na bukalnoj sluznici i jeziku (3). Općenito se *Candida* infekcije sluznica manifestiraju kao bijele papule i plakovi uz eritematozne erozije praćene svrbežom (27). Te se bijele naslage struganjem mogu ukloniti s površine sluznice (7).

*Candida* infekcije šaka i stopala se ne viđaju češće u dijabetičara u odnosu na opću populaciju, ali u dijabetičara je klinička slika teža (2). Često se javljaju periungualne infekcije kandidom poput paronihije, koje mogu biti rekurentne ili prijeći u kronični oblik. Očituje se bolnim edemom i eritemom uz rub nokta, a česta je i drenaža gnoja iz stijenki nokta (28). U težim slučajevima dolazi do distrofije nokta i oniholize (2,3). Rjeđe od paronihije, javlja se infekcija prostora između trećeg i četvrtog prsta ruke (*erosio*

*interdigitalis blastomycetica*) ili između četvrtog i petog prsta na stopalu (2,3). Vrlo često, infekcija kandidom može uzrokovati onihomikozu (7).

Uspješna terapija navedenih infekcija uključuje normalizaciju razine glukoze, lokalnu ili sistemsku primjenu antimikotika te održavanje higijene zahvaćenih područja (2,8). Lokalno se najčešće primjenjuju klotrimazol, nistatin i mikonazol (40). Ponekad je potrebna sistemska primjena antimikotika, a u tu svrhu se najčešće oralno primjenjuje flukonazol (2,3). Treba uzeti u obzir da raste rezistencija gljiva roda *Candida*, stoga se kao alternativa flukonazolu, u rezistentim slučajevima, mogu primijeniti vorikonazol, posakonazol ili amfotericin (35).

### 5.2.3. Onihomikoze

Dijabetes je predisponirajuće stanje za razvoj onihomikoze. Prevalencija u dijabetičara je 2,5 do 2,8 puta veća nego u općoj populaciji, a procjenjuje se da čak trećina pacijenata s dijabetesom boluje od onihomikoze (42,46,49). Među dijabetičarima, posebno je povećan rizik za razvoj onihomikoze u starijih muškaraca, onih s lošijom regulacijom glikemije, u onih koji imaju hipertrigliceridemiju te u pretilih (48). Najčešće zahvaća nokte prstiju na stopalu (42). Ukoliko se ne liječi, nosi rizik za razvoj različitih komplikacija na stopalu, osobito ako pacijent ujedno ima neuropatiju i perifernu arterijsku bolest (44,46). Nokti zahvaćeni onihomikozom su deblji i oštriji. Zadebljanje noktiju podiže subungualni tlak i tako kompromitira krvotok. Oštri nokti mogu biti uzrok malih ozljeda kože, koje onda predstavljaju ulazno mjesto za patogene (2). Time je moguć razvoj ulkusa na stopalu, celulitisa, osteomijelitisa pa čak i gangrene (46). Osim toga, onihomikoza predstavlja pacijentima značajan socijalni i emocionalni teret. Radi o kozmetičkom defektu, može uzrokovati bol i nelagodu te generalno negativno utječe na kvalitetu života pacijenta (41,42,46). Zbog svega navedenog, izrazito je bitno na vrijeme i adekvatno liječiti onihomikozu u pacijenata s dijabetesom. S druge strane, liječenje onihomikoza često je dugotrajno i vrlo često ograničene uspješnosti (42).

Uzročnici onihomikoze mogu biti dermatofiti i plijesni (45). Pritom su najčešći dermatofiti, osobito *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes* (47). Od nedermatofita najčešći su uzročnici onihomikoza *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium*, *Fusarium spp.*, *Alternaria alternate* i *Neoscytalidium* (49). Infekcije kandidom su sve češći uzrok onihomikoza u bolesnika s DM (45).

Najčešći patogen je *Candida albicans*, a rjeđi su *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. Infekcija kandidom češće zahvaća nokte na rukama i gotovo polovica onihomikoza noktiju ruke je uzrokovano gljivama roda *Candida* (46). Danas je poznato da gljive imaju sklonost stvaranju biofilmova (48). Biofilmovi su sesilne mikrobiološke zajednice koje se stvaraju na biološkim površinama kao što je nokatna ploča, vežući se za nju putem izvanstaničnog matriksa. Stvaranjem biofilmova, mogu razviti otpornost na antimikotike, povećavaju svoju virulenciju te razvijaju sposobnost izbjegavanja imunološkog sustava (48). Potrebno je napomenuti da više mikroorganizama istovremeno može biti uzrok onihomikoze (45).

Klinički nalazi koji upućuju na onihomikozu su žuta ili bijela diskoloracija, lomljivost, hiperkeratoza nokta, oniholiza te zadebljanje nokta koje se postupno pogoršava (45,48). Često je prisutan subungualni debris (46). Nokti zahvaćeni onihomikozom mogu uzrokovati bol i poteškoće s obuvanjem cipela. Pri kliničkom pregledu, važno je pregledati sve prste, na rukama i na nogama (48).

Onihomikoza se može prezentirati kao: distalna i lateralna subungualna, proksimalna subungualna, površinska bijela, endonyx i totalna distrofična onihomikoza (46).

Najčešća je distalna i lateralna onihomikoza. Zahvaća nokte na rukama i nogama, a klinički se očituje oniholizom i subungualnom hiperkeratozom. Proksimalna subungualna onihomikoza je relativno rijedak tip koji se najčešće javlja u pacijenata s AIDS-om i drugim bolestima koje karakterizira imunosupresija (48). Javlja se subugualna hiperkeratoza, leukonihija i proksimalna oniholiza. Kod površinske bijele onihomikoze, zahvaćeni su nokti na nogama na kojima se nalaze bijelo pigmentirane promjene, a nokat je lomljiv te djeluje hrapavo. Endonyx onihomikoza karakterizirana je mliječno bijelim mrljama bez subungualne hiperkeratoze ili oniholize. Totalna distrofična onihomikoza se uglavnom javlja kao rezultat ranije opisanih četiriju stanja, a dovodi do potpune destrukcije nokatne ploče (48).

Za postavljanje dijagnoze onihomikoze važna je anamneza i status, a za potvrdu dijagnoze potrebna je mikološka obrada i identifikacija uzročnika (48). Onihomikoze klinički mogu nalikovati na mnoga druga stanja. Treba ih razlikovati od psorijaze noktiju, lichen planusa, paronihije, sindroma žutih noktiju i idiopatske i traumatske oniholize. Potrebno je isključiti maligne bolesti kao što su subungualni melanom i planocelularni karcinom (48). Prije početka liječenja, važno je identificirati uzročnika

zbog adekvatne učinkovitosti (45,46). Odabirom odgovarajuće terapije sprječava se neuspjeh terapije, nepotrebne nuspojave i interakcije lijekova (47,48).

Mogućnosti dijagnostike onihomikoza obuhvaćaju direktnu mikroskopiju, gljivične kulture, histopatologiju, PCR i kombinaciju ovih metoda (45,48). Prije uzimanja uzorka nokta za analizu, bitno da je da pacijent u prethodna 2 do 4 tjedna ne koristi antimikotičke pripravke (46,47). U suprotnome, lijek se može zadržati u subungualnom debrisu te se prenijeti na medij za kulturu i time inhibirati rast gljiva što rezultira lažno negativnim nalazom (45,48).

Prethodno opisana direktna mikroskopija i KOH test je najjednostavniji i najbrži način dokazivanja onihomikoze (46). Međutim, ova tehnika nije osobito osjetljiva, može se dokazati isključivo prisutnost odnosno odsutnost gljiva, ali ne i njihova vrsta (46,48). Zlatnim standardom za dijagnostiku onihomikoze smatra se mikološka kultura uzetog preparata (48). Uzorak se uzima iz subungualnog debrisa (48). Uobičajen medij za mikološke kulture je Sabouradov agar uz antibiotik (kloramfenikol) s ili bez cikloheksamida, koji služi za selekciju dermatofita (45). Nalaz kultura moguće je dobiti za 1 do 3 tjedna (45). Histopatologija uzorka nokta može se provesti u slučaju ponavljano negativnog KOH testa i kulture, u pacijenata kod kojih se sumnja na onihomikozu. Primjenom PAS bojenja, rezultati se mogu dobiti za 24 sata. Ova je tehnika senzitivnija od KOH testa i mikoloških kultura, ali ne može razlikovati žive od neživih organizama niti identificirati specifični patogen (48). U novije vrijeme, za dijagnostiku onihomikoze može se koristiti i PCR metoda. Njome je moguće brzo i točno identificirati uzročnika upotrebom specifičnih primera (45). Komercijalni PCR kitovi postaju sve dostupniji i pružaju jeftinu, visokosenzitivnu i visokospecifičnu metodu dijagnostike onihomikoza (45,48).

Učinkovito liječenje onihomikoze važno je za pacijente s dijabetesom budući da ona može voditi do teških komplikacija, poput ulkusa stopala, sekundarnih bakterijskih infekcija i, naposljetku, do amputacije (42). Međutim, savršena terapijska opcija još ne postoji, spontana regresija se ne viđa, a bolest se često javlja ponovno. Osim toga, liječenje traje vrlo dugo, mjesecima, pa čak i duže (43). U liječenju onihomikoze u dijabetičara, postoji nekoliko problema. Kao prvo, dijabetičari obično uzimaju velik broj lijekova, pa je i veća vjerojatnost interakcije s antimikoticima (44,47). Nadalje, hiperglikemija može biti uzrok rezistencije na terapiju. Također, dijabetičari mogu imati

poteškoće s održavanjem higijene stopala, zbog primjerice pretilosti ili retinopatije (42). Kod dijabetičara je stoga jako bitna simptomatska terapija onihomikoze - redovito podrezivanje noktiju te uklanjanje oštih rubova (44). Postoji nekoliko modaliteta liječenja onihomikoze koji uključuju oralne/sistemske antimikotike, lokalne antimikotike (npr. antimikotski lakovi). Izbor metode liječenja, ovisit će o težini bolesti i stanju pacijenta. Terapija izbora za liječenje onihomikoze je sistemska antimikotska terapija (44,49). Kod davanja sistemske terapije treba oprezno razmotriti moguće nuspojave, kontraindikacije i interakcije među lijekovima (47).

U populaciji dijabetičara, prvom linijom sistemske terapije za onihomikozu smatra se antimikotik terbinafin (47). Dokazano je učinkovit te nisu zabilježene značajne interakcije s drugim lijekovima, prije svega s oralnim hipoglikemicima (43). S oprezom ga treba koristiti kod pacijenata s jetrenim i bubrežnim zatajenjem, što je značajno u populaciji dijabetičara zbog velike učestalosti dijabetičke nefropatije. Praćenje jetrenih enzima je potreban i ukoliko je pacijent ujedno na terapiji statinima (49). Općenito je preporuka, prije terapije terbinafinom i tijekom nje redovito provjeravati razinu kreatinina, jetrenih enzima te krvnu sliku pacijenta (49). Druga terapijska opcija u slučaju potrebe za sistemskom antimikotskom terapijom je itrakonazol. On je isto tako učinkovit, međutim kontraindiciran je u pacijenata sa srčanim zatajenjem, što je čest komorbiditet u dijabetičara (47). Ukoliko pacijent uzima oralne hipoglikemike, potrebno je na početku i tijekom terapije itrakonazolom pažljivo pratiti razinu glikemije (47). Lokalni antimikotici se za liječenje onihomikoza mogu koristiti kao adjuvantna terapija dok su kao monoterapija neučinkoviti (47). Upotrebljavaju se antimikotički pripravci u obliku laka za nokte i eventualno tekućine (49). Primjeri antimikotika koji se primjenjuju lokalno su: amorolfin, ciclopiroks, efinakonazol, tavaborol, terbinafin, mikonazol, ketokonazol itd. (50)

## **6. KOŽNE PROMJENE KOJE SU NAJČEŠĆE POVEZANE SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

Skupina dermatozata koje su najčešće povezane sa šećernom bolesti obuhvaća brojna stanja, od kojih će neka biti opisana u ovome poglavlju.

## 6.1. Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans (AN) je česta kožna bolest, koja se povezuje s brojnim endokrinološkim poremećajima kao što su DM, akromegalija, Cushingov sindrom, sindrom policističnih jajnika, pretilost i metabolički sindrom (2). Svim ovim endokrinopatijama zajednička je inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija, pa se može reći da je AN može poslužiti kao kožni „marker“ inzulinske rezistencije (3,7). Pojavljuje se i kod uzimanja nekih lijekova, primjerice glukokortikoida ili oralnih kontraceptiva (51). Postoji i maligna forma AN, koja se najčešće povezuje s adenokarcinomom želuca (26). Češće se javlja u pacijenata s DM2 i u osoba tamnije puti (7). Iako ova dermatosa pacijentima predstavlja više estetski problem, nego što izaziva teške simptome, bitno je da se ne zanemari jer može upućivati na neku od navedenih sistemski bolesti (52). Tako se AN može pojaviti i prije postavljene dijagnoze DM u pacijenta, pa je bitno promptno napraviti pretrage u svrhu otkrivanja predijabetesa ili dijabetesa (7).

Klinički se prezentira kao hiperpigmentirana, slabo ograničena, baršunasta i zadebljana žarišta, koji su simetrično smještena u fleksornim područjima, aksili, ispod dojki, u preponama i na vratu (2,51). Rijetko, lezije mogu zahvatiti i areole, konjunktive, usne, bukalnu sluznicu i ruke (2,53). Kod dijabetičara su najčešće zahvaćene aksile i vrat (29). Promjene su obično asimptomatske, ali mogu izazivati svrbež, nelagodu i ponekad neugodan miris (5,7).

Histološki se AN očituje ekstenzivnom hiperkeratozom, papilomatozom i akantozom te hiperpigmentacijom epidermisa (2,29).

U patogenezi AN glavnu ulogu ima hiperinzulinemija uzrokovana inzulinskom rezistencijom tkiva (2). Hiperinzulinemija dovodi do aktivacije IGF-1 receptora na keratinocitima i fibroblastima što potiče njihovu proliferaciju i dovodi do promjena tipičnih za AN (29,51).

U terapiji AN, ključno je liječiti osnovnu bolest (5). To se prije svega odnosi na promjenu životnih navika - redukciju tjelesne težine i povećanje fizičke aktivnosti (7). Time će se smanjiti razina cirkulirajućeg inzulina što obično dovodi do poboljšanja kliničke slike AN (6). Kod dijabetičara se u terapiju dodatno mogu uvesti lijekovi poput metformina koji smanjuju inzulinsku rezistenciju tkiva (2,54). Riblje ulje u prehrani može također

biti od koristi (3,54). Od lokalnih terapija, prvom linijom se smatra primjena retinoida (51). Retinoidi, kao na primjer 0,05% tretinoin, djeluju kao keratolitici, stoga dovode do poboljšanja hiperkeratoze, ali ne i hiperpigmentacije (54). Kod težih slučajeva, retinoidi se mogu primijeniti i sistemski (7). U upotrebi su i lokalni analozi vitamina D (npr. kalcipotriol) koji djeluju smanjenjem proliferacije keratinocita. Kemijski pilinzi salicilnom ili drugim kiselinama, imaju povoljan kozmetički učinak (51). Od kozmetičkih tretmana u obzir dolaze i dermabrazija te terapija laserom (54).

## **6.2. Pruritus**

Kronični svrbež je česta kožna manifestacija koja se povezuje s dijabetesom (28). Na svrbež se žali 3-50% dijabetičara, što značajno utječe na kvalitetu njihovog života (6,28). Svrbež može biti generaliziran ili lokaliziran (7). Lokaliziran oblik se najčešće javlja u anogenitalnoj regiji, što se povezuje s povećanom učestalošću gljivičnih infekcija tog područja u dijabetičara, osobito u žena (2). Generalizirani svrbež se u dijabetičara javlja zbog suhoće kože, koja je u njih vrlo česta te zbog dijabetičke neuropatije (3,7). Dijabetička polineuropatija dovodi do disfunkcije simpatičkog dijela živčanog sustava što onda uzrokuje hipohidrozu i predispozira razvoju svrbeža (2,6). Terapija uključuje normalizaciju glikemije te upotrebu emolijensa. Za teže slučajeve, mogu se primjenjivati i oralni antihistaminici, antidepresivi ili neki antikonvulzivi (7,28). Jedna od terapijskih opcija je liječenje UV svjetlom (28).

## **6.3. Vitiligo**

Vitiligo je čest autoimuni poremećaj kojeg karakterizira destrukcija melanocita i potpuni gubitak pigmentacije dijelova kože. Točna patogeneza ovog stanja nije poznata (2,7). Prezentira se kao oštro ograničena područja depigmentacije različite veličine, okružena zdravom kožom, koja se mogu pojaviti bilo gdje na tijelu, ali najčešće na licu i udovima (7). Vitiligo se javlja u 0,2% do 1% opće populacije, dok je u dijabetičara češći s prevalencijom od 1% do 7% (28). Značajno se češće povezuje s DM1, zbog zajedničke autoimune etiologije, ali se može javiti i kod pacijenata s DM2 (2). Osim uz dijabetes, vitiligo se javlja i s drugim endokrinološkim poremećajima autoimune etiologije (8). Vitiligo se može pojaviti i prije klinički evidentnog dijabetesa te se



općenito javlja češće u obiteljima dijabetičara (3). Iako su promjene u sklopu vitiliga asimptomatske, mogu u pacijenata izazvati značajnu nelagodu i emocionalni teret (8,28). Za sad ne postoji lijek za zaustavljanje progresije i izlječene vitiliga (55). Nema razlike u tijeku bolesti čak i ukoliko je dijabetes u pacijenta dobro kontroliran (3). Ipak, postoji nekoliko različitih terapijskih opcija. Prvom linijom terapije, osobito kod manjih lezija, smatraju se lokalni kortikosteroidi ili inhibitori kalcineurina (2,55). Može se pokušati i s fototerapijom UV zrakama, laserskim tretmanom i presađivanjem kože (28). Pacijentima je potrebno savjetovati da uvijek koriste fotoprotekciju (2).

#### **6.4. Psorijaza**

Psorijaza je kronična upalna bolest kože karakterizirana pojavom eritematoznih ljuskavih plakova najčešće na glavi, trupu, ekstenzornim stranama udova i u genitalnoj regiji (7). Radi se o upalnoj, imunološki posredovanoj bolesti, u čijoj patogenezi bitnu ulogu ima ekspanzija i aktivacija Th1, Th17 i Th22 limfocita, te povišene razine citokina (3). Komorbiditeti koji često prate psorijazu su hipertenzija, pretilost, poremećena tolerancija glukoze, dislipidemija, koji su svi komponente metaboličkog sindroma (8). Dijabetes i psorijaza su česti međusobni komorbiditeti, što znači da se dijabetes smatra rizičnim čimbenikom za razvoj psorijaze i obrnuto (56). Također se psorijaza smatra čimbenikom rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (3). Mlađi pacijenti i oni s težim oblikom psorijaze imaju veću vjerojatnost za nastanak DM (7). Prema nekim istraživanjima, pacijenti sa psorijazom imaju i do 62% veći rizik za razvoj dijabetesa (3).

Dijagnoza psorijaze je obično utemeljena na anamnezi i kliničkom pregledu, iako se može potvrditi i histopatologijom (7).

U terapiji dijabetičara koji ujedno boluju i od psorijaze, važnu ulogu igraju kako farmakološke, tako i nefarmakološke mjere. Modifikacija životnog stila, koja uključuje zdravu prehranu, gubitak prekomjerne tjelesne težine, fizičku aktivnost, prestanak pušenja i drugo, pozitivno će utjecati na oba stanja (56). Korištenje oralnih antidijabetika kao što su GLP-1 agonisti, tiazolidindioni i metformin, u terapiji dijabetesa, pozitivno utječe i na psorijazu (56).

Terapija psorijaze farmakološkim i drugim metodama ovisi o kliničkoj prezentaciji i težini bolesti, a može uključivati jednostavnu lokalnu primjenu lijekova ili pak u težim slučajevima složenije modalitete liječenja (8). Osnovu liječenja čini lokalna terapija, a u tu svrhu se mogu koristiti kortikosteroidi, analozi vitamina D, inhibitori kalcineurina i keratolitici. Koristi se i UV-B ili PUVA fototerapija (57). Za teže slučajeve, u obzir dolazi i biološka terapija. U upotrebi su inhibitori TNF-  $\alpha$  kao što su etanercept, adalimumab i infliksimab (57). Smatra se da terapija ovim lijekovima ne djeluje pozitivno samo na kožne promjene, već može biti korisna i u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i drugih komplikacija povezanih s metaboličkim sindromom (2,56).

### **6.5. Lichen planus**

Lichen planus (LP) je mukokutana upalna bolest koju obilježavaju pruritične poligonalne eritematozne papule s linearnim bijelim promjenama koje se nazivaju Wickhamove strije (28). Lezije su obično lokalizirane na fleksornim stranama udova, prije svega zapešćima i gležnjevima, ali se mogu javiti i na trupu, natkoljenici, leđima te sluznicama (7). Povezanost između dijabetesa i LP obrađena je u brojnim istraživanjima (2). Smatra se da otprilike 25% pacijenata s LP boluje i od dijabetesa (7). Povezanost je osobito izražena između dijabetesa i oralnog oblika LP (57). Prevalencija smanjene tolerancije glukoze u pacijenata s oralnim LP varira između 1,6% i 85% (2).

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom, međutim potrebno je napraviti i histopatološku analizu radi potvrde i isključenja drugih dijagnoza (58).

U liječenju LP koriste se lokalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina, fototerapija, sistemski retinoidi i kortikosteroidi, metotreksat, antimalarici (hidroksiklorokin), dapson i drugo (28).

### **6.6. Eruptivni ksantomi**

Eruptivni ksantomi su patognomoničan znak hipertrigliceridemije (3). Radi se o tvrdim papulama žute boje, okruženim eritematoznim haloom veličine 1 do 4 milimetra (2). Uglavnom se javljaju iznenada u nakupinama, na koljenima, laktovima i stražnjici (3). Mogu se naći u otprilike 0,1% dijabetičara sa slabom kontrolom bolesti i

hipertrigliceridemijom (2). Najčešće su promjene asimptomatske, iako na početku mogu svrbjeti (3). Histološki nalazi pokazuju miješani upalni infiltrat u dermisu i makrofage s fagocitiranim trigliceridima (7).

Lipoprotein lipaza je glavni enzim u metabolizmu lipoproteina bogatih trigliceridima, a njihova je aktivnost stimulirana inzulinom. U stanju loše kontroliranog dijabetesa, javlja se i nedostatak inzulina stoga je aktivnost ovog enzima snižena. Zbog toga dolazi do akumulacije hilomikrona i drugih lipoproteina bogatih trigliceridima. Makrofagi ih fagocitiraju i pretvaraju u tzv. „pjenušave stanice“ te se nakupljaju u dermisu formirajući eruptivne ksantome (3,7). Ovo se može pojaviti i kao prva manifestacija DM1 u stanju inzulinopenije (3).

Eruptivni ksantomi se obično postepeno povlače korekcijom hipertrigliceridemije i regulacijom glikemije (7).

## **6.7. Akrohordoni**

Akrohordoni ili „meki fibromi“ su benigne, mekane, izrasline na peteljci boje kože (1). Radi se o najčešćim fibroepitelijalnim tumorima kože (5). Najčešće se javljaju oko očiju, na vratu, u aksili i kod žena u inframamarnim regijama (3). Vrlo su česti i smatra se da 50% do 60% odraslih razvije barem jedan akrohordon tijekom života, a prevalencija se povećava s dobi (59). Osobito su česti u pretilih žena srednje i starije životne dobi (3). Akrohordoni se češće javljaju u pacijenata s dijabetesom, pretilošću i metaboličkim sindromom (59). Nisu pouzdan marker dijabetesa, međutim ako ih pacijent ima u velikom broju, mogu, iako rijetko, upućivati na poremećenu toleranciju glukoze (1). Terapija obično nije potrebna, ali mogu izazvati nelagodu i stvarati kozmetički defekt (2). Lezije se mogu ukloniti ekscizijom, krioterapijom ili kauterizacijom (3,59).

## **7. KOŽNE PROMJENE NASTALE LIJEČENJEM ŠEĆERNE BOLESTI**

### **7.1. Reakcije na inzulin**

Reakcije na primjenu inzulina uključuju: infekcije, alergije, idiosinkratske reakcije i inzulinsku lipodistrofiju (2).

Infekcije na mjestu injekcije inzulina su rijetke (2). Rizik od lokalnih infekcija veći je, što je veći broj dnevnih injekcija inzulina. Infekcije su rjeđe u korisnika inzulinskih pumpi (28). Da bi se spriječile infekcije na jagodicama prstiju, koje se mogu javiti zbog uzimanja uzoraka krvi za mjerenje razine glukoze upravo na tom mjestu, pacijentima se preporuča da uzorke krvi uzimaju postranično (2).

Alergija na inzulin danas je rijetka pojava (60). Ranije su alergije na inzulin bile puno češće i javljale su se u čak 10% do 56% pacijenata, zbog upotrebe nedovoljno pročišćenih preparata inzulina životinjskog porijekla (2,3). Danas su u uporabi humani i rekombinantni inzulin, zbog čega je incidencija alergija značajno smanjena te se javlja u manje od 1% dijabetičara na terapiji inzulinom (3). Reakcija se može javiti na sam inzulin ili na aditive i konzervanse koji mu se dodaju poput lokalnog dezinfekcijskog sredstva, glicerola, cinka i dr. (61). Alergijske reakcije na inzulin mogu se podijeliti na neposredne, odgođene ili bifazične (3). Prezentiraju se lokalnim ili sistemskim simptomima (7). Mogu biti posredovane IgE protutijelima, kad govorimo ranoj reakciji preosjetljivosti (tip 1), zatim reakcija imunokompleksima (tip 3) ili se pak radi o odgođenim reakcijama preosjetljivosti (tip 4) (58). Neposredne reakcije se javljaju unutar sat vremena od primjene inzulina i posredovane su IgE protutijelima (7). Klinička slika varira od lokalnog eritema i edema na mjestu primjene do generaliziranih reakcija kao što su urtikarija, angioedem i rijetko anafilaksija (2,60). Potrebno je zamijeniti inzulin za pročišćeniji oblik (3). Najčešće su odgođene reakcije preosjetljivosti koje se javljaju oko 2 tjedna od početka terapije inzulinom. Klinički su karakterizirane pojavom nodusa koji svrbi na mjestu injekcije inzulina, 4 do 24 sata nakon primjene inzulina (3). Može uslijediti pojava hiperpigmentacije i zatim ožiljkavanje (2). Terapija alergijskih reakcija na inzulin ovisi o kliničkoj slici, ali svakako uključuje primjenu antihistaminika i eventualno kortikosteroida te zamjenu preparata inzulina kojeg pacijent koristi (3,61).

Idiosinkratske reakcije na inzulin su rijetke i neuobičajene, ali mogu dovesti do bolne induracije i pigmentacije te pojave keloida i plakova na mjestu injekcije inzulina (2).

Inzulinska lipodistrofija obuhvaća lipoatrofiju (LA) i lipohipertrofiju (LH) na mjestu injiciranja inzulina. Obje pojave se mogu javiti istovremeno u istog pacijenta (2).

LH je najčešća kožna komplikacija inzulinske terapije (62). Javlja se u otprilike 27% dijabetičara (7,28). Radi se o lokalnoj hipertrofiji adipocita na mjestu ponavljano injiciranja inzulina. Klinički se očituje pojavom zadebljanih, mekih supkutanih nodusa

nalik na lipome (2,3). LH je uzrokovana lipogenim djelovanjem inzulina te ponavljanom traumom i lokalnom stimulacijom adipocita (3). Ovo se javlja kad pacijenti ne mijenjaju mjesto injiciranja inzulina ili predugo koriste istu injekciju (62). Lipohipertrofična područja su obično hiposenzibilna i bezbolna, zbog čega pacijenti preferiraju injicirati inzulin upravo u ta područja kože, čime se hipertrofija dodatno pogoršava (3). To može imati negativan utjecaj na kontrolu dijabetesa, budući da LH otežava adekvatnu apsorpciju inzulina u sistemske cirkulacije (62). Promjene u sklopu LH se spontano povlače promjenom mjesta injekcije (3). Zbog svega navedenog, bitno je pacijente uputiti da redovito mijenjaju mjesto primjene inzulina (2).

LA je rijetka komplikacija, koja se češće pojavljivala prije uvođenja modernih pročišćenih formi inzulina (3). Danas se najčešće javlja pri primjeni dugodjelujućih inzulina (2). Također se javlja na mjestu injekcije inzulina, a karakterizirana je atrofijom supkutanog masnog tkiva što može predstavljati kozmetički defekt (28). Češće se javlja u mlađih žena, obično 6 do 24 mjeseca od početka inzulinske terapije (2,3). Točna patogeneza nije poznata, ali pretpostavlja se da se radi o imunološki posredovanoj reakciji. U prilog tome govore nalazi imunoglobulina i komponenti komplementa u biopsijama uzetim sa zahvaćenih područja kože (3,28). Lezije se rijetko spontano povlače. Da bi se prevenirao razvoj LA, preporučuje se mijenjati mjesto injiciranja te koristiti pročišćene ili rekombinantne forme inzulina (2,28).

## **7.2. Reakcije na oralne antidijabetike**

Derivati sulfonilureje, kao što su glibenklamid, klorpropamid i tolbutamid, su oralni antidijabetici (OAD) koji najčešće izazivaju kožne reakcije (3). 1% do 5% pacijenata koji uzimaju sulfonilureje prve generacije razvijaju kožne reakcije na lijek unutar prva dva mjeseca terapije (27). Najčešća je manifestacija makulopapularni osip koji se brzo povlači nakon prestanka uzimanja lijeka (7). Osim toga, mogu se javiti i lihenoidne reakcije, morbiliformni osip, generalizirani eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, erythema multiforme pa čak i Steven-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (2). Opisuju se i alergijske reakcije te fotoosjetljivost (28). 10-30% pacijenata koji su na terapiji klorpropamidom, nakon konzumacije alkohola doživljava tipičnu reakciju koja uključuje crvenilo, glavobolju, tahikardiju i kratkoću daha (3,7). Simptomi se javljaju 15 minuta nakon ingestije alkohola, a povlače se za sat vremena. Moguće

je da ulogu u patogenezi ove pojave imaju endogeni opioidi budući da se ona zaustavlja primjenom naloksona (29). Derivati sulfonilureje druge generacije, kao što su glimepirid i glipizid, rjeđe su uzrok kožnim reakcijama (3).

Ostali OAD puno rjeđe izazivaju kožne nuspojave. Metformin je jedan od najčešće korištenih OAD, a spada u skupinu bigvanida. Metformin se inače koristi i u liječenju nekih dermatoloških bolesti, poput akne koje su udružene sa sindromom policističnih jajnika i hidradenitis suppurativa, međutim on može i izazvati kožne nuspojave (62). Opisana je pojava lichen planusa, psorijaziformnog osipa, multiformnog eritema i leukocitoklastičnog vaskulitisa po korištenju metformina (28,62). Akarboza, noviji OAD, koji inhibira enzim  $\alpha$ -glukozidazu, može uzrokovati multiformni eritem, alergijske reakcije i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (3,28). Tiazolidindioni se obično ne povezuju s kožnim reakcijama, međutim rijetko mogu uzrokovati edeme, prolazni eritem i urtikariju (3). DPP-4 inhibitori, npr. vildagliptin, se povezuju s nastankom angioedema te upalnih buloznih lezija kože kao što su bulozni pemfigoid i Steven- Johnsonov sindrom. Smatra se da SGLT-2 inhibitor kanagliflozin, povećava rizik od gljivičnih genitalnih infekcija (7).

## 8. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest i inzulinska rezistencija u svijetu poprimaju oblike epidemije. Povezana je sa širokim spektrom dermatoloških bolesti, a posljedica su multiplih faktora, kao što su metabolički poremećaji, kronične degenerativne promjene i komplikacije zbog terapije. Bolesnici s šećernom bolesti skloniji su razvoju bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcije. Najčešća kožna promjena kod bolesnika s dijabetesom je dijabetička dermopatija, koja nastaje kao posljedica slabije periferne cirkulacije. Iako se svaka bolest može specifično liječiti, brojne kožne promjene koje su povezane sa šećernom bolesti mogu se poboljšati regulacijom glikemije. Većina kožnih promjena pozitivno će reagirati na strogu kontrolu glikemije i promjene životnog stila, stoga je važno pacijentima na to skrenuti pozornost. Edukacija bolesnika i promjena načina života ključni za poboljšanje zdravlja i kvalitete života bolesnika sa šećernom bolešću. Potrebna su daljnja istraživanja iz ovog područja, u svrhu otkrivanja optimalnijih i učinkovitijih modaliteta liječenja.

## **9. ZAHVALE**

Prije svega se zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Suzani Ljubojević-Hadžavdić na pomoći i savjetima tokom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima i bratu te ostatku obitelji na vjeri u mene i potpori tijekom cijelog školovanja. Za kraj se zahvaljujem svim svojim prijateljima na podršci i na predivnim uspomena koje su mi uljepšale studentske dane.



## 10. LITERATURA

1. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62:3–16.
2. Sharpe GR, Yesudian PD. The Skin in Diabetes. U: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B, ur. *Textbook of Diabetes*. 5.izd. Chichester: JohnWiley & Sons, Ltd.; 2017. Str. 759-72.
3. Bajaj AK, Bajaj S. Skin Diseases and Diabetes. U: Chandalia HB, Sridhar GR, Das AK, Mohan V, Rao PV, ur. *Textbook of Diabetes Mellitus*. 3.izd. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014. Str. 1042-61.
4. Cvitanović H, Jančić E, Knežević E, Kuljanac I. Kožne promjene kod bolesnika s dijabetesom u Karlovačkoj županiji. *Medicina Fluminensis*, 2009;45(4):370-80.
5. Sanches MM, Roda A, Pimenta R, Filipe PL, Freitas JP. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus and Prediabetes. *Acta Med Port* 2019;32(6):459–65.
6. Salman Bustan R, Wasim D, Yderstræde KB. , Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state – a systematic review. *Dan Med J*. 2017;64(1):A5316
7. Rosen J, Yosipovitch G. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. *Endotext*  
Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481900/>.  
Zadnje pristupljeno 15.03.2021.
8. Mendes AL, Miot HA, Haddad Junior V. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):8–20.
9. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300–12.

10. Lepe K, Riley CA, Salazar FJ. Necrobiosis Lipoidica. StatPearls  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459318/>  
Zadnje pristupljeno: 17.03.2021.
11. Fox TC. Ringed eruption of the finger. Br J Dermatol. 1895;7:91-5.
12. Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ. Granuloma Annulare. StatPearls  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459377/>  
Zadnje pristupljeno: 17.03.2021.
13. Traves PK, Savage K, Studdiford JS. Annular Lesions: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018;98(5):283-91
14. Melin H. An atrophic circumscribed skin lesion in the lower extremities of diabetics. Acta Med Scand. 1964;176:1-75.
15. Bindley GW. Dermopathy in the diabetic syndrome. Arch Dermatol. 1965;92:625-34.
16. Naik PP, Farrukh SN. Clinical Significance of Diabetic Dermatopathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4823–7.
17. Chouk C, Litaiem N. Bullosis Diabeticorum. StatPearls  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539872/>  
Zadnje pristupljeno 21.03.2021.
18. Sonani H, Sohail Abdul S, Garla VV, Wile A, Palabindala V. Bullosis Diabeticorum: A Rare Presentation with Immunoglobulin G (IgG) Deposition Related Vasculopathy. Case Report and Focused Review. Am J Case Rep 2018;19:52-6.
19. Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and joint stiffness: a new syndrome. Clin Res. 1974;22:92A.
20. Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. World J Diabetes. 2015;6(9): 1108-12.
21. Serban A, Udrea G. Rheumatic manifestations in diabetic patients. J Med Life. 2012;5(3):252–7.

22. Goyal A, Tiwari V, Gupta Y. Diabetic Hand: A Neglected Complication of Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2018;10(6):e2772. doi: 10.7759/cureus.2772
23. Hamid Akash MS, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol*. 2020:1–13.  
doi: 10.1007/s00203-020-01818-x
24. Atreja A, Kalra S. Infections in diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(9):1028-30
25. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C i sur. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:27–32.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.024>
26. Moffarah AS, Al Mohajer M, Hurwitz BL, Armstrong DG. Skin and Soft Tissue Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).  
doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0014-2015.
27. Jin Kim E, Hwa Ha K, Jung Kim D, Hwa Choi Y. Diabetes and the Risk of Infection: A National Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):804–14.
28. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017. 18(4):541–53.
29. Sibbald RG., Landolt S, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1996;25(2):463–72.
30. Groves JB, Nassereddin A, Freeman AM. Erythrasma. *StatPearls*  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513352/>  
Zadnje pristupljeno: 7.4.2021.
31. Avci O, Tanyildizi T, Kusku E. A comparison between the effectiveness of erythromycin, single-dose clarithromycin and topical fusidic acid in the treatment of erythrasma. *Journal of Dermatological Treatment*. 2013;24:70–4.  
doi:10.3109/09546634.2011.594870

32. Ibler KS, Kromann CB. Recurrent furunculosis - challenges and management: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:59-64.
33. Troxell T, Hall CA. Carbuncle. *StatPearls*  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554459/>  
Zadnje pristupljeno: 13.4.2021.
34. Al Aaraj MS, Kelley C. Malignant Otitis Externa.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556138/>  
Zadnje pristupljeno: 13.4.2021.
35. Yeroushalmi S, Shirazi JY, Friedman A. New Developments in Bacterial, Viral, and Fungal Cutaneous Infections. *Curr Dermatol Rep*. 2020;9(2):152–65.
36. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3-13.
37. Soutor C. Hordinsky M. Diagnostic procedures. U: Soutor C- ur. *Clinical dermatology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2013. Str. 20-1.
38. Metin A, Genç Dilek N, Gunes Bilgili S. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2018;11:175-85.
39. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital Mycotic Infections in Patients With Diabetes. *Postgraduate Medicine*, 2013;125(3):33–46.
40. Taudorf EH, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML. Cutaneous candidiasis – an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2019;33:1863–73.
41. Tosti A., Elewski BE. Onychomycosis: Practical Approaches to Minimize Relapse and Recurrence. *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1-2):83–7.
42. Elewski BE., Tosti A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(11):38–42.

43. Matricciani L, Talbot K, Jones S. Safety and efficacy of tinea pedis and onychomycosis treatment in people with diabetes: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2011;4:26.
44. Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, Groenier KH, Bilo HJG, Landman GWD. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). *Trials.* 2015;16:108.
45. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2017;21(6),525–39.
46. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.* 2011;77(6):659.
47. Cathcart S, Cantrell W, Elewski B. Onychomycosis and diabetes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2009;23(10):1119–22.
48. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;80:835-51.
49. Bodman M. Current Concepts In Treating Onychomycosis In Patients With Diabetes. *Podiatry Today* 2015;28(3):36-44.
50. Butković S. Suvremeni farmaceutski oblici za topikalno liječenje oboljenja nokta [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2018. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:404824>  
Zadnje pristupljeno: 15.04.2021.
51. Brady MF, Rawla P. Acanthosis Nigricans. *StatPearls*  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431057/>  
Zadnje pristupljeno: 17.4.2021.
52. Popa ML, Popa AC, Tanase C, Gheorghisan-Galateanu AA. Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4133–8.

53. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T i sur. Acanthosis nigricans: A Review. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2020.  
doi:10.1111/jocd.13544
54. Patel NU., Roach C, Alinia H, Huang WW, Feldman SR. Current treatment options for acanthosis nigricans. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11: 407–13.
55. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *The Lancet*. 2015; 386(9988):74–84.
56. Abramczyk R, Queller JN, Rachfal AW, Schwartz SS. Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13: 3571–7.
57. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA* 2020;323(19):1945-60.
58. Otero Rey EM, Yáñez-Busto A, Rosa Henriques IF, López-López J, Blanco-Carrión A. Lichen planus and diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2019 ;25(5):1253-64.
59. Pandey A, Sonthalia S. Skin Tags. *StatPearls*  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547724/>  
Zadnje pristupljeno: 18.4.2021.
60. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008;63(2):148-55.
61. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clinics in Dermatology*. 2011;29:300–5.
62. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(11): 1329–35. 0

## 11. ŽIVOTOPIS

Jana Starić rođena je 26.03.1997. u Rijeci. Po završetku osnovnoškolskog obrazovanja u OŠ Jurja Dobrile, 2011. godine upisuje Srednju školu Zvane Črnje u Rovinju, smjer opća gimnazija. Maturirala je 2015. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila je aktivni član studentske Sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja. 2019. godine, provela je mjesec dana na profesionalnoj razmjeni u Mađarskoj gdje je obavljala praksu na odjelu pedijatrije. Dobitnica je Dekanove nagrade za akademsku godinu 2018./2019. Pohađala je tečaj njemačkog jezika u školi stranih jezika „Vodnikova“. Osim njemačkog, aktivno se služi engleskim jezikom, a poznaje i talijanski jezik.