

Artículos de Revisión

Diabetes mellitus y piel: lesiones cutáneas y su significado clínico

María Magdalena Farías N.¹, Marianne Kolbach R.²,
Valentina Serrano L.¹ y Ariel Hasson N.²

Skin lesions associated with diabetes mellitus

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Médico Cirujano, Alumna Magíster en Nutrición, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
Dra. M^a Magdalena Farías N.
Albacete 4420, Dep 56
Las Condes
Teléfono: 9994 5244
E-mail: mmfarias@gmail.com

Recibido: 29 Octubre 2010
Aceptado: 23 Noviembre 2010

Approximately 30 to 70% of patients with diabetes will suffer a skin disorder during the course of their disease. The vast majority of these cases arise during the course of the disease. However, the skin disorder occasionally precedes the diagnosis of diabetes. Many of these lesions are highly associated with diabetes. Moreover, some of them are considered as markers of the disease. The most common skin lesion is diabetic dermopathy that presents as red or purple papules that last one to three weeks. Necrobiosis lipoidica diabetorum is seen in 0.3% of diabetic patients, may precede the development of the disease and appears as oval or irregularly shaped, indurated plaques with central atrophy and yellow pigmentation. Granuloma annulare is seen in 10 to 24% of diabetic patients and appears as a skin-colored or erythematous, annular or arciform plaque with a moderately firm, rope-like border and central clearing. Physicians should be able to recognize these and other lesions associated with diabetes mellitus.

Key words: Diabetes Mellitus, skin manifestations, diabetes complications.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas de curso crónico, caracterizadas por aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, resultado de una secreción insuficiente de insulina y/o dificultades en la acción de esta hormona a nivel periférico¹.

La falta de tratamiento mantenido en el tiempo puede desencadenar complicaciones crónicas, las cuales pueden ser micro o macrovasculares². Las microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) son consecuencia directa del mal control metabólico de las glicemias, tanto en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), como en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Las macrovasculares, por su parte, son la principal causa de muerte en los DM2³.

Grandes estudios muestran que la mejoría del control glicémico disminuye el riesgo de aparición y progresión de la retinopatía, neuropatía y neuropatía^{4,5}, mientras que para prevenir las complicaciones macrovasculares debe realizarse una intervención multifactorial⁶. Distinto es el caso de las lesiones cutáneas asociadas a la diabetes, cuya etiología y relación con el control metabólico no ha sido del todo elucidada⁷.

Las afecciones dermatológicas se presentan entre 30% a 70% de los diabéticos, en algún momento de la evolución

de la enfermedad, aparentemente sin diferencia entre DM1 y DM2. Sin embargo, se postula que los DM2 presentarían con mayor frecuencia lesiones asociadas con infecciones y los DM1 mayormente con autoinmunidad⁸.

El compromiso cutáneo de la DM se puede clasificar en tres categorías: 1) enfermedades cutáneas con fuerte o relativa asociación con DM; 2) infecciones cutáneas más frecuentes en este tipo de pacientes; 3) reacciones cutáneas relacionadas con el tratamiento antidiabético (Tabla 1)⁹.

Dado la alta prevalencia de diabéticos en toda consulta médica, nos parece oportuno que el médico especialista y no especialista identifique estas lesiones para realizar un adecuado manejo inicial, contribuir a la etapificación de la enfermedad y realizar una correcta derivación al dermatólogo, si corresponde. En otros casos, se deberá sospechar la presencia de DM cuando la lesión cutánea es la primera que aparece, además que contribuirá a la tranquilidad del paciente al descartar otras lesiones cutáneas que requieran mayor estudio.

Diabetes mellitus y piel

La hiperglicemia produce cambios bioquímicos en el organismo mediante reacciones no enzimáticas entre los ami-

Tabla 1. Manifestaciones del compromiso cutáneo en pacientes con diabetes mellitus**1. Manifestaciones cutáneas asociadas a la diabetes**

- Dermopatía Diabética
- Necrobiosis Lipoídea *Diabeticorum*
- Granuloma Anular
- Bula Diabética
- Piel gruesa diabética
- *Acantosis Nigricans*
- Otros: piel amarilla, xantomas eruptivos, liquen plano oral, púrpuras pigmentarios, lesiones perforantes cutáneas, S. de Alessandrini, vitiligo, alopecia *areata universalis*

2. Infecciones cutáneas más frecuentes en DM

- Candidiasis mucocutánea
- Infecciones bacterianas
- Dermatofitosis

3. Reacciones cutáneas al tratamiento

- Reacciones alérgicas (sulfonilureas, insulina)
- Lipoatrofia (inyecciones de insulina)
- Queloides, atrofia dérmica focal, ampollas.

noácidos y el azúcar en la sangre. Estos cambios derivan en reacciones de glicosilación, que corresponden a la unión covalente del oxígeno de la glucosa con un átomo de nitrógeno, ya sea en el grupo alfa-amino del aminoácido N-terminal o en el épsilon-amino del grupo lisina¹⁰. Este proceso ocurre en pequeña proporción, incluso con concentraciones normales de azúcar en la sangre¹¹. Cuando la hiperglicemia se hace mantenida en el tiempo, se producen proteínas irreversiblemente glicosiladas lo que se conoce como "Productos de Glicosilación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés). Los AGE se encuentran en pacientes diabéticos de larga evolución (alrededor de 10 años) y pueden acumularse en proteínas de larga vida, como el cristalino del ojo, la mielina del sistema nervioso central, las paredes de los vasos sanguíneos y también en el colágeno. Esto se traduce en un daño irreversible de estos tejidos, lo que se expresa clínicamente¹⁰.

La glicosilación de las proteínas produce cambios en las propiedades físicas y químicas de ellas y es así como a nivel vascular induce aumento del grosor de la membrana basal, a la vez que los eritrocitos pierden flexibilidad (por el compromiso de las proteínas de su membrana), lo que determina mayor viscosidad plasmática y una irrigación anormal de los tejidos. En el caso del colágeno dérmico, la glicosilación produce una molécula menos flexible y más resistente a la degradación enzimática, lo que deriva en alteraciones en su síntesis y estructura¹¹.

En esta artículo detallaremos las lesiones cutáneas asociadas a la DM, ya que algunas de éstas, por una parte expresan la alteración bioquímica de la enfermedad siendo consideradas como marcadores específicos de DM, y por otra, son frecuentes de encontrar incluso antes de que se realice el diagnóstico de la enfermedad¹².

1. Dermopatía diabética

La dermatopatía diabética (DD) (Figura 1) es la manifestación cutánea más frecuente, especialmente en DM tipo 2. Está presente en 30 a 40% de los casos y afecta dos veces más a hombres que a mujeres⁷.

La DD se presenta inicialmente como máculas o pápulas rojo-purpúricas que duran de 1 a 3 semanas para luego pasar a una fase de remisión. Durante este período, se observan depresiones atrófico-cicatriciales marrones, pequeñas (< 1 cm), redondeadas, bien delimitadas y asintomáticas. Se encuentran en número variable en la región pretibial, de forma bilateral y asimétrica. La resolución de cada lesión ocurre en 1 a 2 años, pudiendo dejar leve hipopigmentación. Mientras algunas lesiones se resuelven, otras nuevas aparecen por lo que la apariencia de la piel es más bien constante. El diagnóstico es clínico y se establece con la certificación de al menos 4 lesiones características¹³.

La histología de la lesión muestra atrofia epidérmica, engrosamiento de la pared de microcapilares con microhemorragia y depósitos de hemosiderina¹⁴.

La etiología de la DD no está del todo elucidada. Se postulan distintos mecanismos: isquemia secundaria a microangiopatía, cicatrización patológica secundaria a trauma o calor local, y degeneración de la inervación subcutánea como factor causal. Se propone como principal factor una alteración en la microvasculatura⁷.

Se postula que la DD constituiría no sólo un marcador de DM, sino que además de su cronicidad y progresión. Esto se debe a que la DD se asocia a mayor riesgo de presentar otras complicaciones derivadas de la microvasculatura como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Shemer, estudió la presencia de DD en una serie de 173 pacientes diabéticos de 54,8 años de edad promedio. El autor comunicó una incidencia de 18% en pacientes menores de 50 años, que aumentaba a

**Figura 1.** Dermopatía diabética.

Artículos de Revisión

52% en los mayores de 50 años. Describió la asociación entre DD y las complicaciones microvasculares mostrando que la incidencia de DD fue 21% en pacientes sin microangiopatía, 52% en los con una microangiopatía y 81% en aquellos que habían desarrollado las 3 microangiopatías ($p < 0,001$)¹⁵. En cambio, el estudio realizado por Yosipovitch en 238 pacientes diabéticos de al menos 5 años de evolución y con un promedio de edad de 30 años, describe DD sólo en un 7% de esa población¹². Por lo tanto, la DD se ha establecido como marcador de cronicidad de la DM así como del compromiso microangiopático de otros órganos. En vista de lo anterior, la presencia de DD en un paciente diabético nos obliga buscar otras complicaciones derivadas de la microangiopatía para tratarlas de forma oportuna¹⁶ (Tabla 2).

2. Necrobiosis lipoídea *diabeticorum*

La necrobiosis lipoídea *diabeticorum* (NL) (Figura 2) se observa en un 0,3% de los pacientes, de los cuales, un 80% son mujeres. Frecuentemente comienza alrededor de los 30 años y puede preceder al desarrollo de DM¹⁷.

Se presenta como una o varias placas discoidales bien delimitadas, con centro atrófico de color amarillento y telangiectasias en la superficie. Los bordes son regulares, de color rojo-violáceo y con pequeñas lesiones similares a comedones. Se localizan en la superficie extensora de piernas, pies y tobillos¹³.

La histología muestra homogenización del colágeno en la dermis media y profunda, con cambios vasculares (engrosamiento mural y oclusión del lumen) y/o un patrón granulomatoso. Existen zonas con hialinización marcada del colágeno y en las áreas necrobióticas está presente en cantidades importantes un material lipídico que le otorga el color característico a las lesiones. En lesiones evolucionadas existe fibrosis¹³.

Tabla 2. Estudio y evaluación necesaria para estimar complicaciones crónicas derivadas de la microangiopatía en pacientes con diabetes mellitus

Laboratorio

- Hemoglobina A1c
- Perfil lipídico
- Creatinina sérica, para estimar la velocidad de filtración glomerular (TFG)
- Orina completa
- Microalbuminuria (en pacientes sin proteinuria)

Examen físico

- Presión arterial
- Examen cardiovascular: corazón, carótidas, arterias periféricas de ambas extremidades
- Examen de los pies: neurológico de las extremidades inferiores (reflejos osteotendinosos, sensibilidad superficial con monofilamento de 10 g y sensibilidad vibratoria con diapason de 128 Hz), buscar alteraciones ortopédicas de los pies.
- Tamizaje de retinopatía diabética por oftalmólogo



Figura 2. Necrobiosis lipoídea *diabeticorum*.

La etiología de la NL es desconocida, posiblemente secundaria a cambios microvasculares¹³. Se ha establecido que alrededor de dos tercios de los pacientes con NL son diabéticos o desarrollarán la enfermedad dentro de los próximos 10 años. El estudio más importante al respecto fue desarrollado por Muller y Winkelmann que estudiaron un grupo de 171 pacientes con NL de 4 a 10 años de evolución. El 62% de los pacientes tenía el diagnóstico de DM y se constató desarrollo de la enfermedad en el 42% de los no diabéticos¹⁸. Aún cuando otros estudios han fallado en demostrar tan alta asociación, resulta pertinente controlar de forma regular a los pacientes no diabéticos con NL para detectar de manera precoz la aparición de una eventual diabetes¹⁷.

Existen controversia con respecto a la relación de NL y el control metabólico ya que no se ha encontrado asociación entre niveles de hemoglobina glicosilada e incidencia de NL¹⁹. Recientemente se ha postulado la presencia de NL como un posible marcador de riesgo cardiovascular²⁰.

Las lesiones de NL presentan una evolución más bien crónica, ya que remiten espontáneamente en un 10-20% en un plazo de 6 a 12 años¹³. Cuando la lesión se torna molesta para el paciente o ésta se presenta con bordes muy activos e inflamatorios, se puede tratar con corticoides tópicos o intralesionales (en los bordes)¹¹. También se ha planteado la terapia oral con pentoxifilina o ciclosporina, con resultados variables al comparar con placebo. Con un fin estético, así como para reducir el riesgo de sangrado, se puede utilizar la serterapia en las telangiectasias. Una vez que las lesiones se han resuelto dan paso a cicatrices atróficas y alopecia, por destrucción de los folículos pilosos²¹.

3. Granuloma anular

Los granulomas anulares (GA) (Figura 3) corresponden a lesiones benignas. Se presentan en un 10 a 24% de pacientes diabéticos y afectan dos veces más a mujeres. Por lo general se manifiestan durante la tercera década de la vida²².

Se presentan como pápulas o placas de distribución anular de bordes netos con centro deprimido. Se inician como



Figura 3. Granuloma anular.

pequeñas pápulas eritematosas y crecen de forma centripeta. Pueden ser aisladas o múltiples y su localización más frecuente corresponde al dorso de manos, pies o codos, pero pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo¹⁴.

Histológicamente se describen focos de degeneración del colágeno a nivel de la dermis, donde se observa material mucinoso, fibrilar y basófilo. Alrededor de estos focos se dispone una empalizada de histiocitos, linfocitos y fibroblastos. Suelen existir infiltrados linfocitarios perivasculares en dermis, y zonas de colágeno normal alternado con colágeno degenerado. Mediante técnicas de microscopía electrónica se observan cambios degenerativos no sólo afectando al colágeno sino también a las fibras elásticas y al infiltrado celular²³.

Corresponden a fenómenos inflamatorios a nivel dérmico, posiblemente mediados por hipersensibilidad tipo IV, cuya etiología no está elucidada. Algunos estudios han fallado en demostrar asociación entre GA y DM2²², pero se describe una asociación significativa ($p < 0,05$), específicamente entre DM requirentes de insulina y GA, cuando las lesiones se manifiestan de manera múltiple²⁴.

Habitualmente no requieren tratamiento, ya que son de curso autolimitado con resolución del 50% en dos años. No obstante, cuando los bordes son muy hipertróficos se puede aplicar nitrógeno líquido o realizar una infiltración dérmica con corticoides. Entre los corticoides inyectables se prefiere el acetónido de triamcinolona, en dilución de 1 a 5 mg por mL, no usando dosis mayores a 20 mg al mes con el fin de evitar efectos a nivel sistémico¹¹.

4. Bula diabética

Un 0,5-1% de los diabéticos desarrollan bulas diabéticas (Figura 4), siendo este trastorno más frecuente en hombres mayores de 40 años¹¹. Algunos autores reportan mayor incidencia en DM1²⁵.

Se presenta como ampollas (hasta 10 mm de diámetro) o bulas (de 1 a varios cm de diámetro). Aparecen de forma espontánea en manos y pies, sin relación con trauma o fricción²⁵. Existen tres formas distintas, de las cuales la más

frecuente son las ampollas intraepidérmicas, de contenido claro y asépticas, las cuales se resuelven sin dejar cicatriz. El segundo tipo corresponde a ampollas sub-epidérmicas (localizadas en la unión de la dermis y la epidermis), cuyo contenido habitualmente es hemorrágico y dejan una cicatriz atrófica una vez resueltas. El tercer tipo es mucho menos frecuente y corresponde a ampollas en zonas expuestas a la luz solar¹⁴.

No está clara la etiología de las lesiones. Se han postulado diversas causas como factores inmunológicos, alteraciones del metabolismo del calcio, magnesio, microangiopatía, etc¹⁴.

El tratamiento consiste en evitar la sobreinfección y esperar la resolución espontánea, la cual normalmente ocurre en un período de 2 a 4 semanas. Cuando las bulas son muy grandes se recomienda aspirar su contenido con una aguja estéril para disminuir las molestias y evitar que se rompa de forma accidental²⁶.

5. Piel diabética gruesa

Corresponde a un engrosamiento de la piel (Figura 5) que aumenta progresivamente con la edad, a diferencia de la población no diabéticas en que la piel va disminuyendo su grosor con los años. Su prevalencia es variable (8 a 50%), si bien otras series describen entre 20-30% de los pacientes tanto diabéticos tipo 1 como tipo 2; son más frecuentes en aquellos con mal control metabólico. Algunos autores reportan que todos los diabéticos tipo 1 presentan algún grado de engrosamiento cutáneo²⁷.

Histológicamente se observa engrosamiento dérmico con haces de colágeno desorganizado, edematoso y separado por espacios claros. La membrana basal también se encuentra engrosada¹⁴.

Esta alteración puede cursar en forma totalmente asintomática sin ser detectada por el paciente o su médico. En



Figura 4. Bula diabética.

Artículos de Revisión



Figura 5. Piel diabética gruesa.

algunos pacientes se puede manifestar el “síndrome de mano diabética” en que se desarrolla un marcado engrosamiento esclerodérmico que compromete los dedos y dorso de las manos con rigidez dolorosa y disminución de la movilidad articular, siendo esto más frecuente en pacientes jóvenes con DM1^{11,14}. La manifestación extrema corresponde a un cuadro de esclerodermia diabética, caracterizado por rigidez en la zona alta del dorso, cuello y hombros, presente en un 2,5% de los pacientes con DM. Por lo general no es dolorosa pero sí puede llegar a ser muy limitante para el paciente por la restricción de la movilidad¹¹.

No existe ningún tratamiento efectivo para esta alteración. Se recomienda rigurosidad en el control metabólico; en los casos avanzados es importante descartar patologías reumatológicas como esclerodermia y dermatomiositis¹⁴.

6. *Acantosis nigricans*

Corresponde a placas hiperpigmentadas, hiperqueratósicas, papilomatosas en zonas de pliegues (Figura 6) como axilas y cuello, pero pueden presentarse en otras áreas (pliegues inguinales, submamarios, ombligo, areolas y manos). Se ha reportado mayor frecuencia en razas de piel oscura²⁸.

Histológicamente se observa un epitelio hiperqueratósico con aumento del grosor del estrato córneo, lo que le otorga la coloración oscura y el aspecto sucio, sin haber cambios en los melanocitos²⁸.

La patogenia de las lesiones se relaciona con la unión de la insulina a receptores de factores de crecimiento insulino-similes (IGF-1) en queratinocitos y fibroblastos, lo que estimula su proliferación, además de a otros receptores tirosin-kinasa²⁹.

Las lesiones se manifiestan en el contexto de una hiperinsulinemia producto de la resistencia a insulina. Son muy frecuentes de encontrar en pacientes en etapas previas a la diabetes, así también en pacientes obesos, con síndrome metabólico y/o síndrome de ovario poliquístico. Su presencia es marcador de resistencia a insulina, lo que obliga a realizar un estudio metabólico en el paciente que presenta dichas le-

siones. Es importante estratificar al paciente según su riesgo cardiovascular e indicarle el tratamiento adecuado, incentivando los cambios de alimentación y estilo de vida, con el fin de prevenir complicaciones a largo plazo^{30,31}.

Como es de esperar, la baja de peso disminuye notablemente la gravedad de las lesiones. Sin embargo, cuando éstas son muy avanzadas se pueden tratar con queratolíticos tópicos (ácido retinoico o ácido salicílico)³².

Debe diferenciarse de la *acantosis nigricans* maligna que se manifiesta en el contexto de un síndrome paraneoplásico (carcinomas gástricos o linfomas), así como de la *acantosis* inducida por fármacos. Por esto debe examinarse de forma exhaustiva para descartar otras patologías subyacentes¹¹.

Conclusión

La DM corresponde a una enfermedad sistémica con repercusiones en todos los órganos y la piel no es la excepción, dado que ella se encuentra íntimamente integrada a las estructuras y funciones del organismo general.

Las manifestaciones cutáneas de la DM generalmente aparecen al inicio de la enfermedad, pudiendo ser la primera manifestación sistémica de la diabetes. Otras veces, pueden preceder por muchos años al diagnóstico de DM. Estas lesiones expresan alteraciones bioquímicas propias de la enfermedad como glicosilación de proteínas, afecciones vasculares, neurológicas e inmunológicas.

La exteriorización de la DM en la piel facilita y da la oportunidad al médico de hacer del examen físico una herramienta de gran utilidad clínica, ya que, por una parte contribuye al diagnóstico de la DM, al sumar la manifestación cutánea a los demás hechos clínicos, y por otra, permite una anticipación al diagnóstico de la DM, cuando la manifestación cutánea es la primera que aparece.



Figura 6. *Acantosis nigricans*.

Referencias

1. American Diabetes Association 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes* 33: S62-S69.
2. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589.
3. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 2002. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287: 2563-2569.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393.
7. Morgan A, Schwartz R. 2008. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 58: 447-451.
8. Rodríguez E. 2003. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Univ Med* 44: 179-187.
9. Fajre X, Pérez L, Pardo J, Dreyse J, Herane M. 2009. Manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus. *Rev Med Chile* 137: 894-899.
10. Taylor R, Agius L. 1988. The biochemistry of diabetes. *Biochem J* 250: 625-640.
11. Orlandi C. 2004. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. En: Contreras C, ed, *Diabetes Mellitus*. Santiago, Editorial Mediterráneo, 385-392.
12. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, et al. 1988. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 21: 506-509.
13. Parra C, Guarda R. 2010. La piel en trastornos sistémicos comunes. En: Guarda R, Gubelin W, ed. *Dermatología Esencial*. Editorial Mediterraneo, 251-252.
14. Sibbald R, Schachter R. 1984. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 23: 567-584.
15. Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman-Birnbaum R. 1998. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 37: 113-115.
16. Ministerio de Salud. Guías Clínicas Diabetes II. 2009. Disponible en <http://www.redsalud.gov.cl> [consultado el 26 de octubre de 2010].
17. O'Toole E, Kennedy U, Nolan J, Young M, Rogers S, Barnes L. 1999. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 140: 283-286.
18. Muller S, Winkelmann R. 1966. Necrobiosis lipoidica *diabeticorum*. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 93: 272-281.
19. Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Taru H. 1996. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses* 46: 348-350.
20. Leal Hernández M, Abellán Alemán J, Vicente Martínez R, Martínez Crespo J. 2004. Necrobiosis lipoidea en paciente asintomático: marcador de riesgo cardiovascular? *Aten Primaria* 33: 474-475.
21. Wee S, Possick P. 2004. Necrobiosis lipoidica. *Dermatol Online J* 10: 18.
22. Nebesio C, Lewis C, Chuang T. 2002. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 146: 122-124.
23. Smith M, Downie J, DiCostanzo D. 1997. Granuloma annulare. *Int J Dermatol* 36: 326-333.
24. Veraldi S, Bencini P, Drudi E, Caputo R. 1997. Laboratory abnormalities in granuloma annulare: a case-control study. *Br J Dermatol* 136: 652-653.
25. Bristow I. 2008. Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 24: S84-S89.
26. Lipsky B, Baker P, Ahroni J. 2000. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 39: 196-200.
27. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. 1987. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 16: 546-553.
28. Higgins S, Freemark M, Prose N. 2008. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J* 14: 2.
29. Cruz P, Hud J. 1992. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 98: 82S-85S.
30. Church T, Thompson A, Katzmarzyk P, Sui X, Johannsen N, Earnest C, et al. 2009. Metabolic syndrome and diabetes, alone and in combination, as predictors of cardiovascular disease mortality among men. *Diabetes Care* 32: 1289-1294.
31. Hanley A, Karter A, Williams K, Festa A, D'Agostino R, Wagenknecht L, et al. 2005. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 112: 3713-3721.
32. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard G. 2004. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 5: 199-203.