

INFECȚIILE DERMATOFITICE ÎN DIABETUL ZAHARAT: PREVALENȚĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

prep.univ.dr. *Marius Irimie*¹,
prof. univ. dr. *Alexandru Oanță*¹, prof. univ. dr. *Alexandru Tătaru*²

¹Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină

²UMF Iuliu Hațieganu din Cluj-Napoca, Clinica de Dermatologie

Abstract

High prevalence, but also the constant increasing incidence of dermatophytic infections of the skin and its appendages in whole the world, induced a continuous interest in studying the ethiology, the development of new diagnostic methods and the improvement of their therapy. The risk of dermatophytosis is determined both by pathogenic properties of fungal strains and host characteristics: age, dietary habits, social conditions, inherited and acquired immunological deficiencies (AIDS, tumors, diabetes and other endocrinopathies). The relationship between diabetes and dermatophyte infections is controversial: some authors sustain and others negate a correlation between the prevalence of these infections and blood levels of glucose. A correlation was found between frequency of dermatophytosis and levels of glycosylated haemoglobin only in patients with diabetes mellitus type 2. *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* are the most common pathogens responsible for more than 90% of infections.

Therapeutic regimens for dermatophytosis in patients with diabetes are similar to those for nondiabetic patients. Treatment options include oral antifungal agents, topical therapy and combination therapy. Oral antifungal agents are effective therapy but have been associated with systematic adverse events and drug interactions. The use of these agents may be limited due to abnormal laboratory parameters and concomitant interacting drug therapy in the diabetic population especially in those patients with significant multiple comorbidities.

Key-words: dermatophytosis, diabetes mellitus.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă cea mai frecventă afecțiune metabolică și o problemă de sănătate publică la nivel mondial. În ultimele decenii, prevalența DZ a crescut în majoritatea țărilor. Dacă în anul 1990 numărul persoanelor cu DZ din întreaga lume a fost de 125 de milioane, în anul 2003 a ajuns la 194 de milioane și se estimează că va depăși 330 de milioane în anul 2025 [32]. Această prevalență ridicată rezultă dintr-un mod de viață mai puțin mobil, din schimbarea regimului alimentar, a creșterii numărului celor afectați de obezitate, cât și din creșterea duratei de viață.

Dezechilibrul secreției de insulină și nivelurile crescute ale glicemiei conduc la apariția unor anomalii metabolice, vasculare, neurologice și imunologice. Organele afectate includ aparatul cardiovascular, renal, sistemul nervos, ochii și pielea. Pielea este afectată atât prin dezechilibrele metabolice acute cât și prin complicațiile degenerative cronice ale DZ. Deși în multe afecțiuni cutanate asociate DZ mecanismul patogen este necunoscut, în altele

patogeneza este legată de metabolismul anormal al carbohidraților, de tulburări ale altor căi metabolice, de ateroscleroză, microangiopatie, neuropatie sau alterarea răspunsului imun.

Epidemiologia manifestărilor cutanate în diabetul zaharat

Prevalența afecțiunilor cutanate în rândul pacienților cu DZ este diferit apreciată de diverși autori ea variind de la 11,4% [14] la 71% [36]. Manifestările cutanate apar, în general, ulterior apariției DZ, dar uneori pot reprezenta și primul semn al bolii sau chiar preceda diagnosticul de DZ cu câțiva ani. Patogeneza afecțiunilor dermatologice asociate DZ rămâne în cea mai mare parte necunoscută datorită înțelegerii incomplete a bazelor metabolice a DZ însuși.

Manifestările cutanate din DZ pot fi grupate în 4 mari categorii [30, 33]:

1. Afecțiuni cutanate asociate dar nespecifice DZ:

- a. pruritul,
- b. necrobioza lipoidică,

- c. dermopatia diabetică,
- d. bulele diabetice,
- e. acanthosis nigricans,
- f. granulomul inelar,
- g. dermatoze perforante,
- h. xantoame eruptive.

2. Manifestări cutanate ale complicațiilor DZ:

- a. Piciorul diabetic,
- b. Infecțiile cutanate:
 - stafilococii,
 - candidoze,
 - dermatofitii,
 - eritrasma.

3. Reacții cutanate la tratamentul DZ:

- a. insulină,
- b. medicamente hipoglicemizante.

Infecțiile cutanate în diabetul zaharat

Este în general acceptat faptul că frecvența infecțiilor cutanate și a țesuturilor moi este mai mare la diabetici decât în populația generală [18]. Infecțiile cutanate apar la 20-50% dintre diabetici, mai frecvent la cei cu DZ de tip 2 și, cel mai adesea, sunt asociate unui DZ dezechilibrat.

Microangiopatia, boala vasculară periferică, neuropatia periferică și scăderea răspunsului imun par a fi implicate în creșterea susceptibilității la infecții a pacienților diabetici [35]. În DZ se produc mai multe modificări metabolice și anatomopatologice la nivelul pielii dar singurul factor cuantificabil este nivelul glucozei plasmatică [5]. Atât bacteriile, cât și ciupercile parazite se hrănesc cu glucoză, deci cu cât nivelul acesteia este mai ridicat, cu atât și infecțiile cu acești agenți patogeni vor fi mai frecvente, mai agresive și mai dificil de tratat. În cazul infecțiilor piogenice în majoritatea cazurilor au putut fi asociate cu scăderea toleranței la glucoză. Odată cu creșterea vechimii DZ se accentuează și glicozilarea non-enzimatică a colagenului și a mucopolizaharidelor dermice conducând la variate manifestări cutanate.

Factori favorizanți ai infecțiilor în diabetul zaharat

Factori imunologici

Cercetările imunologice au demonstrat existența unor defecte ale mecanismelor de apărare la pacienții diabetici. Defectele activității

polimorfonuclearelor care apar în DZ includ scăderea capacității de migrare, de fagocitoză, de distrugere intracelulară și chemotaxie [34], fiind secundare scăderii fluidității membranei PMN [24]. Capacitatea de fagocitoză a PMN este afectată de hiperglicemie în experimentele pe modele animale [10]. Funcția PMN este deprimată, în mod particular când este prezentă și acidoza. Sistemul antioxidant implicat în activitatea bactericidă poate fi de asemenea scăzut [27].

Datele clinice privind imunitatea umorală sunt puține, dar răspunsul umoral la vaccinuri pare a fi normal. Răspunsul cutanat la stimulii antigenici și funcția celulelor T pot fi deprimare. Cel mai probabil chemotaxia neutrofilică și răspunsul imun celular sunt afectate în DZ [6]. Subiecții cu un răspuns inflamator eficient la infecția experimentală cu dermatofit au un răspuns pozitiv întârziat la antigenul de *Tricophyton* injectat intradermal [19]. Astfel cei cu un răspuns slab și infecție dermatofitică persistentă denotă o hipersensibilitate imediată intensă și un răspuns întârziat slab. Substanțele eliberate de *T. rubrum* pot inhiba reversibil proliferarea limfocitară ca răspuns la antigenul *Tricophytic* [26]. Acesta este doar un fenomen local nexistând dovada unei alterări a funcției sistemice a limfocitelor.

Deși aceste supoziții de laborator nu au fost pe deplin confirmate de studii clinice, există dovezi că îmbunătățirea controlului glicemic ameliorează funcția imună. De exemplu eficiența funcției de distrugere intracelulară a microorganismelor crește în urma unui control glicemic mai bun [13].

Factorii anatomici

Pe lângă deficiențele imunitare, în DZ intervin și alți factori neimunologici care contribuie la creșterea riscului de infecții.

Macroangiopatia și microangiopatia produc o disfuncție a circulației locale și conduc la întârzierea răspunsului imun la infecții și încetinirea procesului de cicatrizare [28]. Alterarea sensibilității periferice ca rezultat a instalării neuropatiei, inactivează unul dintre cele mai eficiente mecanisme de apărare precoce în cazul traumatismelor banale. Odată cu apariția neuropatiei diabetice se reduce progresiv activitatea sudomotorie rezultând astfel o alterare a barierei cutanate și crescând riscul de injurii mecanice, întârzierea cicatrizării și de infecții micotice și suprainfecții bacteriene [20]. Eckhard și colab. au

găsit o corelație semnificativă între reducerea perspirației plantare și infecția micotică a piciorului în cadrul grupului cu DZ tip 2 ($p=0,012$) [12].

Deși acești factori imunologici și anatomici par a predispuce persoanele diabetice la un risc crescut de infecții, studii comparative cu grupuri de control nondiabetice au arătat că doar unele boli infecțioase apar mai frecvent în DZ.

Dermatofitiile în diabetul zaharat

Prevalența înaltă, cât și creșterea constantă a incidenței infecțiilor micotice ale pielii și a anexelor sale în toate regiunile lumii, au determinat un interes continuu în studierea etiologiei, dezvoltarea a noi metode de diagnostic și îmbunătățirea permanentă a tratamentului acestor dermatoze. Conform estimărilor efectuate de diferiți autori, incidența infecțiilor dermatofitice acoperă 2-20% din populația adultă și crește în mod semnificativ în grupele de vârstă mai înaintată astfel încât la vârsta de peste 70 de ani de aceste afecțiuni suferă 50% din populație.

Pătrunderea dermatofitelor atât la nivelul lamei unghiale, cât și la nivel cutanat, este datorată multiplelor patologii cronice, creând o predispoziție către dezvoltarea fungilor prin micșorarea proceselor metabolice, reacțiilor imune și intensității fluxului sanguin. Dintre ele fac parte: insuficiența venoasă cronică, ateroscleroza vaselor membrelor inferioare, DZ cu microangiopatie avansată, patologii osteo-articulare, hiperhidroza vegetativă, obezitatea, diferite stări imunodificitare.

Infecțiile dermatofitice cronice pot apărea fie din cauza unui răspuns imun inadecvat, fie datorită unor factori de mediu care favorizează creșterea acestor microorganisme. A fost dovedit că riscul de apariție a micozelor este determinat atât de particularitățile patogenice ale tulpinii fungice, cât și de caracteristici ale gazdei: vârstă, dietă, condiții sociale, proceduri diagnostice sau terapeutice (dializa, hiperalimentația), deficiențe imune congenitale sau dobândite (SIDA, neoplazii, DZ sau alte endocrinopatii) [11]. Fungii, considerați de mulți autori ca și componente fiziologice a diferitelor biocenoze ale organismului uman, dezvoltă capacități imunosupresive și alergice care pot afecta gazda umană fără a produce nici o simptomatologie sistemică (micoze silențioase), deși în unele cazuri pot conduce la deces în

urma diseminării infecției. De asemenea trebuie subliniat că portajul acestor agenți patogeni devine un important factor de risc pentru dezvoltarea micozelor simptomatice [11].

DZ este o afecțiune care favorizează apariția dermatofitelor [22]. Și în cazul infecțiilor dermatofitice, cu cât nivelul glicemiei este mai mare cu atât acestea sunt mai frecvente, dar cauza exactă a acestei relații nu este cunoscută. Factorii predispozanți către dezvoltarea epidermomicozelor în DZ sunt: decompensarea îndelungată a patologiei de bază, diminuarea indicilor imunității celulare cu activarea policlonală a verigii umorale, polineuropatia diabetică și angiopatia membrelor inferioare conducând la dereglări trofice ale membrelor inferioare.

În ceea ce privește prevalența infecțiilor dermatofitice la diabetici, studiile anterioare au oferit rezultate contradictorii. În studiul lui Alteras pe 100 de pacienți diabetici, unii în tratament cu insulină, alții cu antidiabetice orale, aceștia au avut o prevalență mai mare a infecțiilor dermatofitice și levurice decât nondiabeticii [3]. În schimb, în studiul lui Buxton [6] prevalența infecțiilor dermatofitice nu a fost mai mare la pacienții cu DZ bine echilibrat decât la cei din grupul de control. Acesta vine să confirme rezultatele lui Lugo-Somolinos [23] în care rata infecțiilor dermatofitice, incluzând și diagnosticul pozitiv microscopic, a fost mai mare cu câteva procente decât în studiul lui Buxton: 29% pentru diabetici și 31% pentru grupul de control, diferență ne semnificativă statistic. Niciunul dintre cele două studii nu au putut dovedi existența unei corelații între infecțiile dermatofitice și nivelul crescut al glucozei plasmatic.

Bolnavii cu DZ, îndeosebi cu sindromul piciorului diabetic, fac parte din grupa de risc către dezvoltarea infecției micotice a plantelor. Pentru pacienții cu DZ îndeosebi cei cu neuropatie complicată a membrelor inferioare, tinea pedis reprezintă un pericol avansat și necesită o intervenție imediată în tactica de tratament. Leziunile cutanate minimale servesc drept poartă de intrare pentru bacteriile patogene, ceea ce la un diabetic conduce la dezvoltarea unor infecții profunde a țesuturilor moi ale membrelor inferioare cu dezvoltarea ulterioară a sindromului piciorului diabetic sfârșind de multe ori cu amputație.

Mayser și colab. într-un studiu pe 95 de pacienți vechi diabetici cu DZ de tip 1 au identificat prezența de leziuni sugestive pentru dermatofitiile la 82,1% dintre pacienți care au fost confirmate micologic prin examen microscopic sau cultură la 84,6% dintre ei [25]. Cultura a fost obținută la 47,4% din cazuri cel mai frecvent agent dermatofitic izolat fiind *Trichophyton rubrum* – 69,2% [25]. *T. rubrum* și *T. mentagrophytes interdigitale* au fost identificați împreună la un pacient, asociere care ar fi un semn sugestiv pentru polineuropatia diabetică [25]. Tinea pedis cauzată de *T. rubrum* a avut în general o evoluție cronică și s-a asociat de cele mai multe ori cu onicomicoza.

Aceste date concordă cu cele obținute de Gupta care din 550 de pacienți a identificat o prevalență a onicomicozei de 46% care a fost confirmată prin cultură la 26% din cazuri, dar în subgrupul cu DZ de tip 1 prevalența onicomicozei a fost de doar 13% [17]. După analiza statistică a reieșit că factorii predictorii semnificativi statistic pentru apariția onicomicozei la pacienții diabetici sunt: istoricul familial de onicomicoză, administrarea tratamentelor imunosupresoare și boala vasculară periferică. În plus, severitatea onicomicozei este semnificativ asociată cu vechimea DZ [17]. Yosipovitch a examinat 238 pacienți cu DZ tip 1 și 122 subiecți sănătoși găsind o prevalență a tinea pedis de 32% față de 7% în grupul de control [36].

În studiul lui Eckhard și colab. dintre pacienții diabetici studiați 82,1% prezentau leziuni sugestive pentru infecția micotică dintre care au fost confirmate de examenul micologic direct sau prin cultură la 84,6% dintre acești pacienți [12]. O relație semnificativă a fost stabilită în ceea ce privește sexul (bărbații au fost mult mai frecvent afectați) și vârsta pacienților. Într-un studiu ulterior, aceiași Eckhard și colab. au găsit o frecvență crescută a infecțiilor micotice ale piciorului la pacienții cu DZ de tip 1, DZ de tip 2 și chiar la cei cu toleranță alterată la glucoză [12]. O relație semnificativă statistic între valoarea HbA1c și frecvența infecției dermatofitice a fost stabilită doar în grupul cu DZ de tip 2, dar acest lucru poate fi datorat pe de o parte numărului mic de pacienți cu DZ de tip 1 cărora li s-a dozat hemoglobina glicozilată, iar pe de altă parte duratei relativ scurte de timp pe care o reflectă hemoglobina glicozilată.

Aida [1] și Buxton [6], în două studii diferite, nu au găsit o prevalență semnificativ mai ridicată a onicomicozei la pacienții diabetici comparativ cu lotul martor. Alteras și Saryt [3] în alt studiu au raportat concluzii asemănătoare. Lugo-Somolinos and Sanchez au diagnosticat onicomicoza la 39% dintre pacienții cu DZ [23]. În studiul lui Dogra [8] 17% dintre pacienții cu DZ au avut onicomicoză față de 6,8% dintre pacienții nondiabetici ai grupului de control.

Frecvența onicomicozei a fost cu puțin mai mare (64%-69%) în rândul pacienților cu complicații cum ar fi polineuropatia și tulburările circulatorii, comparativ cu întregul grup studiat (59%) [25]. Studiile epidemiologice au demonstrat existența unui risc crescut de infecții secundare la pacienții diabetici cu onicomicoză comparativ cu pacienții nediabetici [9]. Pacienții diabetici cu onicomicoză au avut o rată mai mare a gangrenei sau ulcerărilor piciorului (12,2%) comparativ cu pacienții fără onicomicoză [17]. Astfel onicomicoza severă poate fi considerată un factor predictiv semnificativ pentru instalarea ulcerelor diabetice ale piciorului [4].

Tratamentul dermatofitiilor în diabet

Având în vedere că prevalența dermatofitiilor pare a fi mai mare la pacienții diabetici consecințele netratării acestora devin cu atât mai importante [16]. Schemele terapeutice ale dermatofitiilor la pacienții cu DZ sunt similare celor ale pacienților nediabetici. Opțiunile terapeutice includ antifungicele sistemice, antifungicele topice și „intervenții mecanice” în cazul onicomicozelor.

Antifungicele orale reprezintă o terapie eficientă dar sunt asociate cu o serie de efecte adverse și interacțiuni medicamentoase care necesită o monitorizare mai atentă. Utilizarea agenților antimicotici sistemici poate fi limitată de unele anomalii ale parametrilor de laborator și de interacțiunea cu medicațiile concomitente ale acestor pacienți cu multiple comorbidități.

Eficacitatea și tolerabilitatea antifungicelor orale nu au fost sistematic evaluate la pacienții diabetici, existând doar câteva studii sau prezentări de cazuri în legătură cu acest subiect, dar, în general, nu există dovezi ale potențării acestor efecte adverse la pacienții diabetici [2, 29]. Incidența efectelor adverse ale tratamentului cu terbinafină la pacienții diabetici administrată 250 mg pe zi timp de 12, 18 și

respectiv 24 de săptămâni, într-un studiu deschis pe 1508 pacienți, a fost superioară celei raportate în populația generală (61% față de 44,7%) dar nu au existat diferențe semnificative statistic [31]. În studiul lui Albreski, 4 pacienți din cei 27 pacienți diabetici cu onicomicoză tratați cu itraconazol au prezentat efecte adverse unul întrerupând terapia datorită alterării testelor hepatice [2]. Carstens a raportat apariția *toxic epidermal necrolysis* la un pacient diabetic tratat cu terbinafină pentru onicomicoză [7].

O atenție particulară pacienților cu DZ este potențialul semnificativ al imidazolilor de a crește riscul de hipoglicemie la cei care primesc antidiabetice orale. Terbinafina este mai puțin probabil să producă interacțiuni medicamentoase decât imidazolii [21].

Terapia topică este adesea preferată celei sistemice datorită potențialului mai mic de efecte adverse și interacțiuni medicamentoase. Antimicoticele topice au fost în cea mai mare parte evitate în tratamentul onicomicozelor datorită unei slabe penetrări a matricei unghiale și slabei eficacități. Lacul unghial cu ciclopiroxolamină 8% a fost primul antimotic topic aprobat ca fiind eficient în onicomicozele ușoare și moderate fără afectarea lunulei sau matricei unghiale și care penetrează toate straturile lamei unghiale [15].

Pe lângă tratamentul antimotic topic și sistemic în onicomicoze se mai poate recurge la diverse proceduri mecanice de îndepărtare a unghiei bolnave. Debridarea unghiilor infectate este o parte utilă a terapiei onicomicozei permițând îndepărtarea unghiilor îngroșate, ascuțite, a resturilor unghiale distrofice. Avulsia unghială este rareori indicată și doar în cazurile în care terapia sistemică este contraindicată sau ineficientă, dar este de evitat la pacienții diabetici datorită riscului de infecție și a procesului lent de cicatrizare.

Numărul actual mare al eșecurilor terapeutice și al reinfectărilor poate fi datorat pe de o parte tratamentului insuficient dar și lipsei educației privind dezinfectia încălțămintei și șosetelor.

Concluzii

Prevalența crescută a infecțiilor fungice la pacienții diabetici, complicațiile lor cu potențial sever și creșterea frecvenței speciilor rezistente la terapiile antimicotice standard

trebuie să impună ca examenul micologic să fie introdus în spectrul investigațional al unui pacient diabetic. Deasemenea este necesară educarea pacienților cu DZ în vederea unei autoexaminări permanente pentru depistarea infecțiilor dermatofitice evidente clinic.

Bibliografie:

1. Aida L. S., Sanchez J. L., Puerto S. J. - Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 408–410.
2. Albreski D. A., Gross E. G. - The safety of itraconazole in the diabetic population. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1999; 89: 339–345.
3. Alteras I., Saryt E. - Prevalence of pathogenic fungi in toe webs and toe nails of diabetic patients. *Mycopathologica*, 1979; 67: 157–159.
4. Boyko E. J., Ahroni J. H., Cohen V., Nelson K. M., Heagerty P. J. - Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1202–1207.
5. Braverman I. M., Keh-Yen A. - Ultrastructural abnormalities of the microvasculature and elastic fibers in the skin of juvenile diabetics. *J Invest Dermatol*, 1984; 82:270-274.
6. Buxton P. K., Milne L. J., Precocott W., et al. - The prevalence of dermatophyte infection in well controlled diabetics and the response to Trichophyten antigen. *Br J Dermatol*, 1996; 134: 900–903.
7. Carstens J., Wendelboe P., Søgaard H., Thestrup-Pedersen K. - Toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme following therapy with terbinafine. *Acta Dermato-Venereologica*, 1994; 74: 391–392.
8. Dogra S., Kumar B., Bhansali A., Chakrabarty A. - Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol*, 2002;41: 647–651.
9. Doyle J. J., Boyko W., Ryu S., Gause D. - Onychomycosis among diabetic patients: prevalence and impact of nonfungal foot infections [Abstract]. Presented at the 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Antonio, TX, June 11, 2000.
10. Drachman R. H., Root R. K. Jr, Wood W. B. - Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes on antibacterial defense

- demonstration of a defect in phagocytosis. *J Exp Med*, 1996; 24: 227-240.
11. Drozdowska A., Drzewoski J. - Mycoses in diabetes - difficult diagnostic and therapeutic problem. Review of literature. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*, 2008; 8(1): 1-11.
 12. Eckhard M., Lengler A., Liersch J., Bretzel R. G., Mayser P. - Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus – results of two independent investigations. *Mycoses*, 2007; 50 (Suppl. 2): 14–19.
 13. Gallacher S. J., Thomson G., Fraser W. D., Fisher B. M., Gemmell C. G., Mac-Cuish A. C. - Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med*, 1995; 12: 916-920.
 14. Greenwood A. M. - A Study of the Skin in 500 Cases of Diabetes. *JAMA*, 1927;89: 774-779.
 15. Gupta A. K., Fleckman P., Baran R. - Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: S70-S80.
 16. Gupta A. K., Humke S. - The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *European Journal of Dermatology*, 2000; 10: 379-384.
 17. Gupta A. K., Konnikov N., MacDonald P., et al. - Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentric survey. *Br J Dermatol*, 1998; 139: 665-671.
 18. Huntley A. C. - The cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7; 427-455.
 19. Jones H. E. - Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 28: 512-518.
 20. Joshi N., Caputo G. M., Weitekamp M. R., Karchmer A. W. - Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1906-12.
 21. Katz H. I., Gupta A. K. - Oral antifungal drug interactions. *Dermatologic Clinics* 1997; 15: 535– 544.
 22. Levy L. A. - Epidemiology of onychomycosis in special risk populations. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1997;87:546–550.
 23. Lugo-Somolinos A., Sanchez J. L. - Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 408-410.
 24. Masuda M., Markami T., Egawa H., Murata K. - Decreased fluidity of polymorphonuclear leukocyte membrane in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 1990; 39:466-470.
 25. Mayser P., Hensel J., Thoma W., et al. - Prevalence of fungal foot infections in patients with diabetes mellitus type 1 – underestimation of moccasin-type tinea. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004; 112: 264-268.
 26. McGregor J. M., Hamilton A. J., Hay R. J. - Possible mechanisms of immune modulation in chronic dermatophytoses; an in vitro study. *Br J Dermatol*, 1992; 127: 233-8.
 27. Muchova J., Liptakova A., Orszaghova Z., et al. - Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 1999; 16:74-78.
 28. Pecoraro R. E., Ahroni J. H., Boyko E. J., Stensel V. L. - Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes*, 1991; 40: 1305-1313.
 29. Penk A., Pittrow L. - Therapeutic experience with fluconazole in the treatment of fungal infections in diabetic patients. *Mycoses*, 1999; 42 (Suppl. 2): 97-100.
 30. Perez M. I., Kohn S. R. - Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 519-531.
 31. Pollack R., Billstein S. A. - Safety of oral terbinafine for toenail onychomycosis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 1997; 87:565-570.
 32. Rich P., Hare A. - Onychomycosis in a special patient population: focus on the diabetic. *Int J Derm*, 1999; 38: 17-19.
 33. Romano G., Moretti G., Di Benedetto A., Giotre C., Di Cesare E., Russo G. et al. - Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlation. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998; 39: 101-106.
 34. Valerius N. H., Eff C., Hansen N. E., Karle H., Nerup J., Soeberg B., Sorenson S. F. - Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand*, 1982; 211: 463-467.
 35. Van Hattem, Bootsma A. H., Thio H. B. - Skin manifestations of diabetes. *Cleveland*

Clinic Journal of Medicine, 2008; 75(11):
772-787.

36. Yosipovitch G., Hodak E., Vardi P., Shraga
I., Karp M., Sprecher E., et al. - The
Prevalence of Cutaneous Manifestations in

IDDM Patients and Their Association With
Diabetes Risk Factors and Microvascular
Complications. Diabetes Care 1998; 21(4):
506-509.