

Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador

Barrera-Guarderas F^{1,2}, Santacruz-Guzmán G^{1,3}, Zambrano-Costales M⁴, Serrano-Dueñas M^{1,5}, Gordillo-Altamirano F¹, Palacios-Álvarez S^{1,6}

Resumen

ANTECEDENTES: la diabetes mellitus es un gran problema de salud pública y muchas alteraciones de la piel se han asociado con ella.

OBJETIVO: determinar la prevalencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes y su correlación con el control metabólico, adecuado o no, lo que nunca se ha estudiado en pacientes ecuatorianos.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal analítico, realizado de octubre de 2015 a marzo de 2016, que incluyó una población de pacientes con diabetes tipo 2 de un centro de atención primaria en Quito, Ecuador. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de tres dermatólogos certificados para una evaluación completa. Las variables clínico-demográficas se obtuvieron de las historias clínicas y se midió la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de todos los pacientes para identificarlos como bien controlados (HbA1c \leq 7%) o mal controlados (HbA1c $>$ 7%). La comparación de la prevalencia de trastornos cutáneos entre grupos se realizó con la prueba χ^2 de Yates.

RESULTADOS: se incluyeron 267 pacientes con diabetes tipo 2; 97% de los pacientes tenía al menos un trastorno cutáneo y se identificaron 32 diferentes trastornos. Las anomalías cutáneas más prevalentes fueron: onicomiosis (45%), acrocordones (42%) y xerosis (39%). El 41% de la población tuvo buen control metabólico según su concentración de HbA1c. La onicomiosis fue el único trastorno con prevalencia significativamente mayor en los pacientes mal controlados ($p = 0.04$).

CONCLUSIONES: los problemas de la piel, especialmente las infecciones micóticas, están presentes en la gran mayoría de pacientes con diabetes. Estos problemas son fáciles de evaluar durante el examen físico. El control metabólico adecuado podría proteger a los pacientes con diabetes de la onicomiosis.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus, onicomiosis, Ecuador.

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE).

² Centro de Salud Chimbacalle, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

³ Servicio de Dermatología, Hospital General San Francisco de Quito, Ecuador.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁵ Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

⁶ Centro de la Piel (CEPI), Quito, Ecuador.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Francisco Barrera Guarderas
fbfarmapuce@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Barrera-Guarderas F, Santacruz-Guzmán G, Zambrano-Costales M, Serrano-Dueñas M y col. Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):457-473.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):457-473.

Cutaneous manifestations in patients with diabetes mellitus in a primary health care centre in Ecuador

Barrera-Guarderas F^{1,2}, Santacruz-Guzmán G^{1,3}, Zambrano-Costales M⁴, Serrano-Dueñas M^{1,5}, Gordillo-Altamirano F¹, Palacios-Álvarez S^{1,6}

Abstract

BACKGROUND: Diabetes mellitus is a major public health problem and many skin conditions have been associated with it.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of skin conditions in patients with diabetes, and its correlation with adequate metabolic control or lack thereof, which have never been studied in Ecuadorian patients.

MATERIAL AND METHOD: An analytical cross-sectional study was done from October 2015 to March 2016 with a population of patients with type-2 diabetes from a primary health care centre in Quito, Ecuador. Patients were randomly assigned to one of three certified dermatologists for a complete evaluation. Clinical and demographic variables were obtained from the medical files and the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) was measured in all patients to categorise them as well controlled ($HbA1c \leq 7\%$) or poorly controlled ($HbA1c > 7\%$). The prevalence of skin conditions between groups was compared using Yates' χ^2 test.

RESULTS: There were included 267 patients with type-2 diabetes; 97% of patients presented at least one skin condition, and 32 different conditions were identified. The most prevalent cutaneous abnormalities were onychomycosis (45%), acrochordons (42%) and xerosis (39%); 41% of the population was considered to have adequate metabolic control as per the value of HbA1c. Onychomycosis was the only skin disease that had a significantly higher prevalence in poorly controlled patients ($p = 0.04$).

CONCLUSIONS: Skin problems, especially fungal infections, are present in a great majority of patients with diabetes. Such problems are easy to evaluate during the physical examination. An adequate metabolic control could potentially protect patients with diabetes from onychomycosis.

KEYWORDS: diabetes mellitus; onychomycosis; Ecuador

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE).

²Centro de Salud Chimbacalle, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

³Servicio de Dermatología, Hospital General San Francisco de Quito, Ecuador.

⁴Facultad de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁵Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

⁶Centro de la Piel (CEPI), Quito, Ecuador.

Correspondence

Dr. Francisco Barrera Guarderas
fbfarmapuce@gmail.com

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un gran problema de salud pública. A lo largo de su historia natural,

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a major public health problem. During its natural history, it presents with

se manifiesta con múltiples complicaciones que incluyen, entre otras, enfermedades de la piel.

La prevalencia de diabetes en Ecuador se estimó en 6% en 2014.^{1,2} Entre las diez principales causas de mortalidad en Ecuador en 2011, se colocó en el primer lugar con proporción de 29% de todas las muertes reportadas.³ Asimismo, la prevención y tratamiento de la diabetes y otras enfermedades crónicas no trasmisibles se han convertido en una prioridad, pues su carga social y económica es grande.⁴

La diabetes afecta a todos los órganos y tejidos. Los cambios en la piel ocurren simultáneamente a los que aparecen en otros órganos.⁵ Algunos de estos cambios pueden ser el primer signo de la enfermedad en un paciente e incluso pueden preceder por varios años al diagnóstico de la misma.⁶ Desafortunadamente, a estas manifestaciones cutáneas no se les suele dar la atención que merecen y muchas son subdiagnosticadas, incluso cuando se ha comprobado que las enfermedades dermatológicas en pacientes con diabetes tienen efecto moderado en la calidad de vida.⁷

Los cambios de la piel en la diabetes pueden ser el resultado de trastornos metabólicos que aparecen durante el curso de la enfermedad o pueden deberse a sus complicaciones crónico-degenerativas.⁸ Varios mecanismos se han implicado en la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas de la diabetes.⁹ Se ha demostrado que los factores causales incluyen anormalidades macro y microvasculares, mayor susceptibilidad a infecciones, alteraciones neuropáticas, exceso de metabolitos circulantes normales y anormales y aumento en el colágeno glicosilado insoluble. Desde el punto de vista bioquímico, la consecuencia innegable de la hiperglucemia con déficit de insulina es la producción de productos finales de glucosilación avanzada, que resultan de la autooxidación de la glucosa, glucosilación no-enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos y estimulación

multiple complications including, but not limited to, skin conditions.

The prevalence of diabetes in Ecuador was estimated at 5.9% for the year 2014.^{1,2} Among the top ten mortality causes in Ecuador for the year 2011, it was located in the first place with a proportion of 29% of all reported deaths.³ Furthermore, the prevention and treatment of diabetes and other noncommunicable diseases have become a priority, given their heavy social and economic burden.⁴

Diabetes affects all organs and tissues. Skin changes occur simultaneously to those happening in other organs.⁵ Some of these changes can be the first sign of the disease in a patient or may even precede its diagnosis by several years.⁶ Unfortunately, these skin conditions are usually neglected and underdiagnosed even though it has been proven that dermatological pathology in patients with diabetes has a moderate impact on their quality of life.⁷

Skin changes in diabetes can be the result of the metabolic disorders that arise over the course of the disease, or due to its chronic degenerative complications.⁸ Several mechanisms have been implicated in the pathophysiology of the cutaneous manifestations of diabetes.⁹ Macro and microvascular anomalies, higher susceptibility to infections, neuropathic alterations, excess of normal and abnormal circulating metabolites, and an increase of glycosylated insoluble collagen have all been shown to play a role. From a biochemical point of view, the hallmark of hyperglycaemia with insulin deficit is the production of advanced glycosylation end products, resulting from glucose autoxidation, non-enzymatic protein, lipid and nucleic acid glycosylation, and stimulation of the sorbitol-aldose reductase metabolic pathway.¹⁰ Advanced glycosylation end products have been implicated in the origin of most

de la vía metabólica de la sorbitol-aldosa reductasa.¹⁰ Los productos finales de glucosilación avanzada se han implicado en el origen de la mayor parte de las complicaciones de la diabetes. Sin embargo, la hiperglucemia por sí sola es capaz de alterar la homeostasia de la piel. La hiperglucemia sostenida inhibe la proliferación y migración de queratinocitos, induce apoptosis en las células endoteliales, disminuye la síntesis de óxido nítrico e interfiere con los procesos de fagocitosis y quimiotaxis.^{11,12}

El engrosamiento generalizado de la membrana basal de los capilares, asociado con aumento en el contenido de hidroxilisina en lugar de lisina en sus glucoproteínas, es la base fisiopatológica de la microangiopatía diabética. El proceso provoca daño en la membrana basal y una alteración significativa de la microcirculación que, a la vez, causan incrementos en la viscosidad sanguínea, tiempo de circulación, permeabilidad capilar e hipoxia.¹⁰ Asimismo, la glucosilación no enzimática del colágeno daña su arquitectura y entrecruzamiento normales, disminuye su solubilidad y flexibilidad y aumenta su resistencia a la degradación enzimática.¹² Por último, la inmunosupresión asociada con la diabetes también juega un papel importante, a través de procesos como función leucocitaria ineficiente, creación de un microambiente proinflamatorio y desregulación de factores de crecimiento.¹³

Los problemas dermatológicos que se manifiestan en pacientes con diabetes se han clasificado usando varios criterios. Según su causa pueden ser infecciosos, metabólicos, vasculares, neuropáticos o causados por enfermedades asociadas.^{6,14}

Debido a la falta de datos locales, es necesario definir la prevalencia de enfermedades dermatológicas en pacientes con diabetes. El objetivo de este estudio fue determinar esa prevalencia en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 en Quito, Ecuador y, además, investigar si esa prevalencia

of the complications of diabetes. However, hyperglycaemia by itself has been shown to alter skin homeostasis. Persistent hyperglycaemia inhibits keratinocyte proliferation and migration, induces endothelial cell apoptosis, decreases nitric oxide synthesis and impairs phagocytosis and chemotaxis.^{11,12}

Widespread thickening of the capillary basement membrane, associated to an increased content of hydroxylysine instead of lysine in its glycoproteins, and other advanced glycosylation end products, is the basis of diabetic microangiopathy. It results in basement membrane damage and a significant alteration of the microcirculation, leading to increases in blood viscosity, circulation time and permeability, and the emergence of hypoxia.¹⁰ On the other hand, the non-enzymatic glycosylation of collagen disrupts its normal crosslinking architecture, decreases its solubility and flexibility and increases its resistance to enzymatic degradation.¹² Finally, diabetes-related immunosuppression plays a role in skin conditions, particularly through inefficient leukocyte function, creation of a pro-inflammatory microenvironment and deregulation of growth factors.¹³

The dermatological problems present in patients with diabetes have been classified using multiple criteria. According to their aetiology they may be infectious, metabolic, vascular, neuropathic, or caused by associated diseases.^{6,14}

Because of the lack of local data, it is necessary to define the prevalence of dermatological conditions in patients with diabetes. The aim of this study was to determine such prevalence within a cohort of patients with type 2 diabetes in Quito, Ecuador; and also to investigate whether or not it correlates to the state of metabolic and glycaemic control of these patients.

tiene o no correlación con el estado de control metabólico y glucémico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico que incluyó pacientes con diabetes que acudieron a un centro de atención primaria en Quito, Ecuador, de octubre de 2015 a marzo de 2016. El estudio contó con la aprobación del comité institucional de ética. Los criterios de inclusión fueron haber acudido a controles clínicos regulares (por lo menos cuatro consultas durante el último año) y haber acudido a la consulta dermatológica programada. Los pacientes con diabetes tipo 1, con resultados incompletos o extraviados de los exámenes complementarios de laboratorio y los que no firmaron el formato de consentimiento informado se excluyeron del estudio.

Las variables clínicas y demográficas incluidas en el estudio fueron: sexo, edad, índice de masa corporal, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, tipo de medicación prescrita y comorbilidades. Las variables se obtuvieron a través de la revisión sistemática de las historias clínicas de todos los pacientes.

Para la evaluación dermatológica, los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de tres dermatólogos certificados pertenecientes al estudio. Los hallazgos dermatológicos de cada paciente se recolectaron y organizaron en un formato clínico creado específicamente para el estudio y diseñado tomando en consideración la prevalencia de alteraciones de la piel en pacientes con diabetes de acuerdo con la bibliografía internacional.^{5,6,9} De manera concomitante a la evaluación dermatológica, se tomó una muestra de sangre de cada paciente para determinar sus concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c), perfil lipídico completo (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos), urea y creatinina.

MATERIAL AND METHOD

An analytical cross-sectional study was performed, using the totality of patients with diabetes attending a primary health care centre in Quito, Ecuador, from October 2015 to March 2016. The study counted with the approval of the institutional ethics committee. The used inclusion criteria were having attended regular clinical check-ups (at least four consults over the last year) and having attended the scheduled dermatology consult. Patients with type 1 diabetes, patients with incomplete or missing results from the complementary laboratory exams, and those who did not provide their informed consent, were excluded from the study. After the implementation of said criteria the sample consisted of 267 patients.

The clinical and demographic variables included in the study were gender, age, body mass index, time since the diagnosis of diabetes, type of prescribed medication, and comorbidities. These variables were obtained through the systematic review of the clinical files of all patients.

For the dermatology evaluation, the patients were randomly assigned to one of three certified dermatologists involved in the study. The dermatological findings in each patient were collected and organised in a clinical chart designed specifically for the study taking under consideration the prevalence of skin manifestations in patients with DM according to the international literature.^{5,6,9} Concurrently to the dermatological evaluation, a blood sample was obtained from each patient in order to determine levels of glycosylated haemoglobin (HbA1c), complete lipid profile (total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides), urea, and creatinine.

All the information was collated into an electronic database on Excel 2007 that was later

Toda la información se recolectó en una base de datos electrónica en Excel 2007 y posteriormente se trasladó al programa SPSS. v. 22. El análisis estadístico de los datos se ejecutó siguiendo estos pasos, según la bibliografía revisada:^{15,16} *i)* estadística descriptiva de la muestra, *ii)* cálculo de la prevalencia de las diferentes manifestaciones cutáneas de la diabetes encontradas en la muestra, *iii)* con la hemoglobina glucosilada como variable de segmentación se dividió a la muestra en dos grupos: pacientes bien controlados ($HbA1c \leq 7\%$) y pacientes mal controlados ($HbA1c > 7\%$), *iv)* los dos grupos se compararon, para variables cuantitativas se utilizó la prueba t, mientras que la prueba χ^2 con la corrección de Yates se utilizó para variables cualitativas; en cualquier caso, un valor $p \leq 0.05$ se aceptó como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por 267 pacientes con diabetes tipo 2, consistió en 216 mujeres (81%), el promedio de edad fue de 60.0 ± 11.9 años y el tiempo medio desde el diagnóstico fue de 7.5 ± 6.7 años. La información de estadística descriptiva de la muestra se encuentra en el **Cuadro 1**.

Los problemas cutáneos encontrados con más frecuencia en la muestra fueron onicomicosis (45%), acrocordones (42%) y xerosis (39%). El **Cuadro 2** describe un recuento completo de las alteraciones de la piel encontradas.

Luego de la segmentación de la muestra según los valores de hemoglobina glucosilada en pacientes bien y mal controlados, se encontró que, de las variables clínicas y demográficas, sólo las concentraciones de urea y colesterol HDL y el tiempo de enfermedad fueron significativamente diferentes entre los grupos (**Cuadro 3**). Además, la única enfermedad cutánea cuya prevalencia fue significativamente más alta en los pacientes mal controlados, en relación con los pacientes bien controlados, fue la onicomicosis (**Cuadro 4**).

transported into the program SPSS.v.22. The statistical analysis of the data was performed through the following steps, as per the reviewed literature:^{15,16} i) Descriptive statistics of the sample; ii) Calculation of the prevalence of the different cutaneous manifestations of diabetes encountered in the sample; iii) Using HbA1c as a segmentation variable, the sample was divided into two groups: well-controlled patients ($HbA1c \leq 7\%$) and poorly controlled patients ($HbA1c > 7\%$); iv) The two groups were compared, for quantitative variables the t-test was used; whereas the Yates' chi-squared test (χ^2) was used for qualitative variables; in any case, a value of $p \leq 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

*The sample, comprised of 267 patients with type 2 diabetes, consisted of 216 women (81%), with a mean age of 60.0 ± 11.9 years and a time since diagnosis of 7.5 ± 6.7 years. The descriptive statistics of the sample can be found in **Table 1**.*

*The most frequent cutaneous problems found in the sample were onychomycosis (45%), acrochordons (42%) and xerosis (39%). A full recount of the encountered skin conditions is found in **Table 2**.*

*After segmentation of the sample according to HbA1c values into well-controlled and poorly controlled patients, it was found that, among the clinical and demographic variables, only urea and HDL-cholesterol levels, and time since diagnosis were significantly different between groups (**Table 3**). Furthermore, the only cutaneous disorder whose prevalence was significantly higher in poorly controlled patients over well-controlled ones was onychomycosis (**Table 4**).*

Cuadro 1. Estadística descriptiva de la muestra (n = 267 pacientes con diabetes tipo 2)

	Mediana	Media ± DE	Variancia	Rango
Edad (años)	60.0	60.0 ± 11.9	140.4	60.0
Educación (años de escolaridad)	6.0	6.3 ± 4.1	16.8	19.0
Tiempo desde el diagnóstico (años)	6.0	7.5 ± 6.7	44.3	29.9
Colesterol total (mg/dL)	186.0	198.2 ± 56.8	3222.4	376.0
Colesterol HDL (mg/dL)	46.0	46.8 ± 10.7	113.8	61.0
Colesterol LDL (mg/dL)	114.2	120.8 ± 51.7	2670.4	349.2
Triglicéridos (mg/dL)	137.0	150.8 ± 79.6	6331.8	676.0
Hb1Ac (%)	7.4	7.9 ± 1.8	3.1	8.8
Urea (mg/dL)	36.0	38.4 ± 12.6	159.2	84.0
Creatinina (mg/dL)	1.0	1.0 ± 0.2	0.1	1.3
IMC (kg/m ²)	28.8	29.4 ± 4.9	24.4	30.7

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

Table 1. Descriptive statistics of the sample (n = 267 patients with type 2 diabetes)

	Median	Mean ± SD	Variance	Range
Age (years)	60.0	60.0 ± 11.9	140.4	60.0
Education (years of schooling)	6.0	6.3 ± 4.1	16.8	19.0
Time since diagnosis (years)	6.0	7.5 ± 6.7	44.3	29.9
Total cholesterol (mg/dL)	186.0	198.2 ± 56.8	3222.4	376.0
HDL cholesterol (mg/dL)	46.0	46.8 ± 10.7	113.8	61.0
LDL cholesterol (mg/dL)	114.2	120.8 ± 51.7	2670.4	349.2
Triglycerides (mg/dL)	137.0	150.8 ± 79.6	6331.8	676.0
Hb1Ac (%)	7.4	7.9 ± 1.8	3.1	8.8
Urea (mg/dL)	36.0	38.4 ± 12.6	159.2	84.0
Creatinine (mg/dL)	1.0	1.0 ± 0.2	0.1	1.3
BMI (kg/m ²)	28.8	29.4 ± 4.9	24.4	30.7

SD: standard deviation; BMI: body mass index.

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó a 267 pacientes y la mayoría de ellos eran mujeres, alcanzando una relación mujer-hombre de 4 a 1. Los estudios que han buscado la prevalencia de diabetes en la población general en Sudamérica² y Europa¹⁷ han descrito diferencias mucho más sutiles en la

DISCUSSION

This study included 267 patients and a majority of them were female, reaching a female-to-male ratio of 4:1. Studies looking into the prevalence of diabetes in the general population in South America² and Europe¹⁷ have described much subtler differences of diabetes prevalence be-

Cuadro 2. Frecuencia absoluta y relativa de trastornos de la piel en pacientes con diabetes tipo 2 (n = 267)

	Prevalencia, núm. (%)
Onicomycosis	121 (45)
Acrocordones	111 (42)
Xerosis	104 (39)
Callosidades	85 (32)
Tinea corporis	44 (16.5)
Acantosis nigricans	33 (12.4)
Onicodistrofia	31 (11.6)
Intertrigo	11 (4)
Prurito	11 (4)
Foliculitis	8 (3)
Hiperhidrosis del hemicuerpo superior	8 (3)
Eritrasma	7 (2.5)
Verrugas	7 (2.5)
Carotinaemia	6 (2.3)
Dermopatía diabética	6 (2.3)
Vitiligo	6 (2.3)
Amiloidosis cutánea	5 (1.9)
Síndrome de engrosamiento cutáneo	4 (1.5)
Candidiasis	3 (1)
Paroniquia aguda	2 (0.8)
Queiroartropatía diabética	2 (0.8)
Queilitis angular	2 (0.8)
Otros	10 (3.7)
Ninguno	7 (2.5)

prevalencia de la enfermedad entre géneros. El promedio de edad de los pacientes en el estudio fue de 60.0 ± 11.9 años, con valores mínimos y máximos de 30 y 90 años, respectivamente, en acuerdo con lo que se ha descrito en la bibliografía, se sabe que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad y que típicamente afecta a individuos en el intervalo de 39 a 70 años de edad.¹⁷ Respecto al análisis del control glucémico a través de la medición de HbA1c, 41% de los pacientes se consideraron bien controlados ($HbA1c \leq 7\%$), cifra similar a lo demostrado por otros estudios efectuados en América Latina.¹⁸⁻²⁰

Table 2. Absolute frequency and prevalence of skin conditions in patients with type 2 diabetes (n = 267)

	Prevalence, n (%)
Onychomycosis	121 (45)
Acrochordons	111 (42)
Xerosis	104 (39)
Callosities	85 (32)
Tinea corporis	44 (16.5)
Acantosis nigricans	33 (12.4)
Onychodystrophy	31 (11.6)
Intertrigo	11 (4)
Pruritus	11 (4)
Folliculitis	8 (3)
Hyperhidrosis of the upper body	8 (3)
Erythrasma	7 (2.5)
Warts	7 (2.5)
Carotenaemia	6 (2.3)
Diabetic dermopathy	6 (2.3)
Vitiligo	6 (2.3)
Cutaneous amyloidosis	5 (1.9)
Skin thickening syndrome	4 (1.5)
Candidiasis	3 (1)
Acute paronychia	2 (0.8)
Diabetic cheiroarthropathy	2 (0.8)
Angular cheilitis	2 (0.8)
Other	10 (3.7)
None	7 (2.5)

tween genders. The mean age of the patients in the study was 60.0 ± 11.9 years, with a minimum and maximum values of 30 and 90 years, respectively, in accord to what has been described in the literature, where it is known that the prevalence of the disease increases with age and it typically affects patients within the range of 39 to 70 years of age.¹⁷ When it comes to the analysis of glycaemic control through the assessment of HbA1c, 41% of the patients were considered to be well-controlled ($HbA1c \leq 7\%$), which is similar to what is shown by other studies in Latin America.¹⁸⁻²⁰

Cuadro 3. Comparación de variables cuantitativas clínicas y demográficas (medias) entre pacientes bien controlados (HbA1c \leq 7%) y mal controlados (HbA1c $>$ 7%) usando la prueba t

	Bien controlados (n = 109)	Mal controlados (n = 158)	t	p \leq
Edad (años)	60.2	59.9	0.25	0.80
Educación (años de escolaridad)	6.1	6.3	0.46	0.65
Tiempo desde el diagnóstico (años)	4.0	10.0	8.75	0.00*
Colesterol total (mg/dL)	195.1	200.3	0.75	0.45
Colesterol HDL (mg/dL)	48.9	45.4	2.72	0.01*
Colesterol LDL (mg/dL)	117.0	123.5	1.05	0.30
Triglicéridos (mg/dL)	144.5	155.2	1.13	0.26
Hb1Ac (%)	6.4	8.9	19.51	0.00*
Urea (mg/dL)	36.6	39.7	1.97	0.05*
Creatinina (mg/dL)	1.0	1.0	0.73	0.47
IMC (kg/m ²)	29.4	29.4	0.02	0.98

IMC: índice de masa corporal.

*p \leq 0.05 considerada estadísticamente significativa.

Table 3. Comparison of clinical and demographic quantitative variables (means) between well-controlled (HbA1c \leq 7%) and poorly controlled (HbA1c $>$ 7%) patients using the t-test

	Well-controlled (n = 109)	Poorly controlled (n = 158)	t	p \leq
Age (years)	60.2	59.9	0.25	0.80
Education (years of schooling)	6.1	6.3	0.46	0.65
Time since diagnosis (years)	4.0	10.0	8.75	0.00*
Total cholesterol (mg/dL)	195.1	200.3	0.75	0.45
HDL cholesterol (mg/dL)	48.9	45.4	2.72	0.01*
LDL cholesterol (mg/dL)	117.0	123.5	1.05	0.30
Triglycerides (mg/dL)	144.5	155.2	1.13	0.26
Hb1Ac (%)	6.4	8.9	19.51	0.00*
Urea (mg/dL)	36.6	39.7	1.97	0.05*
Creatinine (mg/dL)	1.0	1.0	0.73	0.47
BMI (kg/m ²)	29.4	29.4	0.02	0.98

BMI: body mass index.

*p \leq 0.05 considered to be statistically significant.

A lo largo de la historia natural de la diabetes, las complicaciones son el resultado de múltiples factores, incluidos los metabólicos, hormonales, ambientales y genéticos. Las complicaciones

Along the natural history of diabetes, complications are the result of multiple factors, including those metabolic, hormonal, environmental and genetic. Complications can

Cuadro 4. Comparación de la frecuencia (absoluta y relativa) de trastornos cutáneos entre pacientes con diabetes tipo 2 bien controlados ($HbA1c \leq 7\%$) y mal controlados ($HbA1c > 7\%$) usando la prueba χ^2 con la corrección de Yates

	Bien controlados (n = 109)	Mal controlados (n = 158)	χ^2 de Yates	p ≤
Onicomycosis	41 (38%)	80 (1%)	3.9	0.04*
Acrocordones	47 (43%)	64 (40.5%)	0.09	0.76
Xerosis	47 (43%)	57 (36%)	1.07	0.3
Callosidades	36 (33%)	49 (31%)	0.05	0.83
Tinea corporis	20 (18%)	24 (15%)	0.27	0.6
Acanthosis nigricans	14 (13%)	19 (12%)	0	0.99
Onicodistrofia	15 (14%)	16 (10%)	0.51	0.47

*p ≤ 0.05 considerada estadísticamente significativa.

Table 4. Comparison of the frequency (absolute and relative) of cutaneous disorders between well-controlled ($HbA1c \leq 7\%$) and poorly controlled ($HbA1c > 7\%$) patients with type 2 DM using the Yates' χ^2 test

	Well-controlled (n = 109)	Poorly controlled (n = 158)	Yates' χ^2	p ≤
Onychomycosis	41 (37.6%)	80 (50.6%)	3.9	0.04*
Acrochordons	47 (43.1%)	64 (40.5%)	0.09	0.76
Xerosis	47 (43.1%)	57 (36.1%)	1.07	0.3
Callosities	36 (33.0%)	49 (31.0%)	0.05	0.83
Tinea corporis	20 (18.3%)	24 (15.2%)	0.27	0.6
Acanthosis nigricans	14 (12.8%)	19 (12.0%)	0	0.99
Onychodystrophy	15 (13.8%)	16 (10.1%)	0.51	0.47

*p ≤ 0.05 considered to be statistically significant.

pueden manifestarse prácticamente en cualquier órgano. En la muestra de este estudio, 97% de los pacientes tuvo al menos una anomalía cutánea. De hecho, sólo siete pacientes fueron completamente sanos, según su evaluación dermatológica. De acuerdo con los estudios revisados, entre 30 y 90% de los pacientes con diabetes tiene al menos una manifestación dermatológica de la enfermedad;^{5,10,21-24} la base de esta variabilidad puede atribuirse a características clínicas y demográficas de cada grupo de pacientes y la investigación continua en este tema está bien justificada.

En este estudio se observaron 32 diferentes enfermedades dermatológicas (**Cuadro 2**), las más prevalentes fueron: onicomycosis, acrocordones,

arise in practically every organ. In this study sample, 97% of the patients had at least one cutaneous abnormality. In fact, only 7 patients were completely healthy, as per the dermatologic evaluation. According to the reviewed studies, anywhere from 30% to 90% of patients with diabetes present at least one dermatologic manifestation of the disease;^{5,10,21-24} the basis of such variability can be attributed to clinical and demographic characteristics of each sample, and further research on this topic is warranted.

Thirty-two dermatological pathologies were observed in this study (**Table 2**), out of which onychomycosis, acrochordons, xerosis, cal-

xerosis, callosidades, tinea corporis, acantosis nigricans y onicodistrofia. Cada paciente tuvo un promedio de dos a tres enfermedades de la piel. Es notable el hecho de que en este grupo de pacientes no se hayan encontrado complicaciones agudas de la piel, como infección bacteriana, úlceras activas o lesiones necrotizantes, aunque 4 de ellos (1.5%) habían sufrido anteriormente amputaciones. Esto podría explicarse por el hecho de que este estudio trabajó con una población de pacientes que acude regularmente a un centro de atención primaria en salud y recibe activamente tratamiento de su enfermedad de base, factores que hipotéticamente prevendrían estas complicaciones agudas. Además, no se registraron reacciones cutáneas a la administración de insulina, ni efectos secundarios a la administración de agentes hipoglucémicos orales.

Una revisión internacional acerca del tema demuestra que la infección micótica es una de las manifestaciones de anormalidades cutáneas más frecuentes en pacientes con diabetes.²⁵ Con prevalencia de 45% de onicomiosis y de 16.5% de tinea corporis, la infección micótica representó una importante carga de la enfermedad en esta muestra, lo que coincide con datos previamente reportados.²⁶⁻²⁹ Las infecciones de la piel causadas por hongos deben identificarse y tratarse adecuadamente en el paciente con diabetes, porque pueden causar prurito, dolor y, principalmente, predisponer a sobreinfección bacteriana. El riesgo de onicomiosis es 2 a 2.7 veces mayor en pacientes con diabetes en comparación con la población general, un riesgo incrementado que puede atribuirse primordialmente a trastornos de la microcirculación y a la inmunosupresión.^{25,26,30,31} La onicomiosis fue la única enfermedad en este estudio cuya prevalencia fue significativamente más alta en los pacientes mal controlados (38 vs 51%; $p = 0.04$). Respecto a este tema existe evidencia contradictoria en la bibliografía: mientras algunos estudios han encontrado que las concentraciones elevadas de HbA1c están asociadas con onicomi-

losities, tinea corporis, acantosis nigricans and onychodystrophy were the most prevalent. Each patient had an average of 2 to 3 skin diseases. It is noteworthy that acute skin complications such as bacterial infection, active ulcers, or necrotizing lesions were not found in this group of patients, although 4 of them (1.5%) had suffered previous amputations. This could be explained by the fact that the study dealt with a population of patients attending a primary health care centre on a regular basis, and receiving active management for their DM, hypothetically preventing such acute complications. Moreover, there were no records of cutaneous reactions to insulin administration and secondary effects to the use of oral hypoglycaemic drugs.

An international review on the subject shows that mycotic infection is one of the most frequent manifestations of cutaneous abnormalities in patients with diabetes.²⁵ With a prevalence of 45.3% for onychomycosis and 16.5% for tinea corporis, mycotic infection presented an important burden of disease in this sample, consistent with previously reported data.²⁶⁻²⁹ Fungal skin infections should be adequately identified and managed in the patient with diabetes, as they can cause pruritus, pain, and, most importantly, predispose to bacterial superinfection. The risk of presenting onychomycosis is 2 to 2.7 times higher in patients with diabetes when compared to the general population, an increased risk that is mostly attributed to disorders of the microcirculation and immunosuppression.^{25,26,30,31} Onychomycosis was the only skin disease in this study that had a significantly higher prevalence in poorly controlled patients ($p = 0.04$). Conflicting evidence exists in the literature regarding this issue: while some studies have found that high HbA1c levels are associated with the presence of onychomycosis,³² some have reported the opposite.³³ Interestingly, the

sis,³² otros han reportado lo contrario.³³ Asimismo, resulta interesante que el tiempo desde el diagnóstico de diabetes sea un factor de riesgo bien demostrado de onicomiosis, y que en nuestra población hubo duración significativamente mayor de la enfermedad en el grupo de pacientes mal controlados.³²⁻³⁴ Otros factores que posiblemente hayan tenido un efecto en la prevalencia de onicomiosis en esta muestra incluyen la exposición profesional o recreativa a los hongos causales, el estado socioeconómico y el clima. El diagnóstico clínico de onicomiosis, especialmente de la forma clásica, subungueal distal, es sencillo y tiene alta correlación con el estudio micológico. Debe tenerse en mente, sin embargo, que las uñas de los pacientes con diabetes están predispuestas a otras alteraciones, como distrofia, anomalías vasculares y traumatismos.³⁵

Los acrocordones fueron la segunda alteración de la piel más frecuente en este estudio. Estas lesiones se han considerado manifestaciones cutáneas de la resistencia a la insulina y suelen estar presentes en pacientes con índice de masa corporal elevado.³⁶ A pesar de que los acrocordones pueden afectar también a pacientes sanos, es de interés comparar su número, distribución, tamaño y asociación con otras enfermedades de la piel con los que afectan a pacientes con diabetes. Los estudios previos sugieren que los fibromas péndulos múltiples en individuos sanos son predictores de la enfermedad.^{5,36}

Se encontró acantosis nigricans en 12% de los pacientes de este estudio, prevalencia similar a la de 17% encontrada por Ogbera y colaboradores, en un estudio realizado en Nigeria.³⁷ Esta alteración de la piel se observa en pacientes con diabetes tipo 2, lipodistrofia total, síndrome de ovario poliquístico, acromegalia y síndrome de Cushing.^{38,39} Todas estas enfermedades se manifiestan con importante resistencia a la insulina endógena, que empieza a circular a concentraciones elevadas en los pacientes afectados.

time since the diagnosis of diabetes is a well-demonstrated risk factor for onychomycosis, and in our sample there was a significantly longer duration of the disease in the poorly controlled group.³²⁻³⁴ Other factors that could have possibly had an effect on the prevalence of onychomycosis in this sample include professional and recreational exposure to causative fungi, socioeconomic status, and climate. The clinical diagnosis of onychomycosis, especially of its classic, distal subungual form, is easy and yields a high correlation with the mycological study. It should be kept in mind, however, that the nails of patients with diabetes might be subject to other anomalies such as dystrophy, vascular disorders and trauma.³⁵

Acrochordons were the second most frequent skin disorder found in this study. These lesions have been considered to be cutaneous manifestations of insulin resistance, and they also tend to be present in patients with high body mass index.³⁶ Even though acrochordons may also be present in healthy individuals, it would be important to compare their number, distribution, size and association to other skin conditions, to those that appear in patients with diabetes. Studies have suggested that multiple fibroma pendulans in healthy individuals are predictors of the development of the disease.^{5,36}

Acantosis nigricans was found in 12% of the patients in this study, a similar prevalence of 17% was found by Ogbera et al. in a study performed in Nigeria.³⁷ This skin condition is observed in patients with type 2 diabetes, obesity, total lipodystrophy, polycystic ovary syndrome, acromegaly and Cushing's syndrome.^{38,39} All these conditions present with significant resistance to endogenous insulin, which is typically circulating at high levels in the affected patients. The pathogenesis of acantosis nigricans is directly related to these high levels of circulating insu-

La patogénesis de la acantosis nigricans está directamente relacionada con estas concentraciones altas de insulina circulante: en una reacción cruzada se une a receptores de factores de crecimiento insulinosímiles localizados en los queratinocitos y fibroblastos dérmicos, estimulando así su crecimiento y proliferación.⁶

La xerosis, encontrada en 39% de pacientes en este estudio, puede explicarse mediante la neuropatía autonómica que se manifiesta en la diabetes.²⁶ La adecuada hidratación de la piel se mantiene gracias a la correcta función de las glándulas sebáceas y sudoríparas; estas últimas tienden a atrofiarse en la presencia de neuropatía autonómica. La marcada deshidratación del estrato córneo es un hallazgo común.¹² Además, aparecen problemas concernientes a la disminución de la elasticidad de la piel, probablemente debido a la glucosilación no enzimática de proteínas estructurales.⁴⁰

En este estudio, 32% de los pacientes padecieron callosidades. El factor más importante en la aparición de callosidades en el paciente con diabetes es la neuropatía periférica. La neuropatía motora lleva a la deformidad y la neuropatía sensitiva produce pérdida de sensibilidad, que a su vez provoca la aparición de zonas de presión anormales persistentes en el pie. Las anomalías biomecánicas conducen a hiperplasia del estrato córneo y la hiperqueratinización exacerba aún más las consecuencias de la neuropatía, pues disminuye la nocicepción y predispone a la formación de úlceras. Los cambios en la perfusión local contribuyen al problema al restringir el aporte sanguíneo a la superficie de la piel. Otros factores asociados incluyen las anomalías estructurales y biomecánicas, la atrofia neurogénica de músculos pequeños y la glucosilación no enzimática del colágeno y la queratina.^{40,41} De todas formas, la naturaleza de la relación entre insulinemia, hiperglucemia e hiperqueratosis aún no está completamente dilucidada.

lin: in a cross-reaction it binds to receptors of insulin-like growth factors located in keratinocytes and dermal fibroblasts, thus stimulating their growth.⁶

Xerosis, found in 39% of patients in this study, may be explained by the autonomic neuropathy found in diabetes.²⁶ Proper skin hydration is maintained by the correct function of sebaceous and sudoriferous glands; the latter tend to be atrophied in the presence of autonomic neuropathy. Marked dehydration of the stratum corneum is a common finding.¹² Additionally, problems regarding a decrease in skin elasticity arise, probably due to non-enzymatic glycosylation of structural proteins.⁴⁰

In this study, 32% of patients presented callosities. The most important factor for the development of callosities in the patient with diabetes is peripheral neuropathy. Motor neuropathy leads to deformity, and sensory neuropathy results in loss of sensation that in turn leads to persistent abnormal pressure on the foot. The biomechanical abnormalities lead to hyperplasia of the stratum corneum, and hyperkeratinisation further exacerbates the consequences of neuropathy, diminishing pain perception and predisposing to ulcer formation. Changes in perfusion contribute to the problem by restricting the blood supply to the skin surface. Other associated factors include structural and biomechanical abnormalities, neurogenic atrophy of small muscles and non-enzymatic glycosylation of collagen and keratin.^{40,41} The nature of the relationship between insulinaemia, hyperglycaemia and the development of hyperkeratosis remains to be fully understood.

It is remarkable that in this study the prevalence of diabetic dermopathy, widely considered to be an important secondary marker of diabetes, reached only 2.2%. Other published reports

En este estudio la prevalencia de dermatopatía diabética, ampliamente considerada un marcador secundario importante de la enfermedad, alcanzó únicamente 2%. Otros reportes publicados informan que la prevalencia de este hallazgo puede incluso alcanzar 12.5%.^{21,42} De la misma manera, no se reportaron casos de necrobiosis lipoica, alteración que junto con la dermatopatía diabética se considera patognomónica de la enfermedad. Podría asumirse que estos hechos se correlacionan con el control metabólico adecuado de los pacientes en esta población, como se describió previamente. Sin embargo, otras posibilidades, como la influencia de factores genéticos, no deberían menospreciarse, especialmente porque la mayor parte de las investigaciones realizadas en este campo no se han realizado en esta región.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que ha buscado la prevalencia de manifestaciones cutáneas de la diabetes en pacientes ecuatorianos y su relación con el control metabólico de la enfermedad, ya sea adecuado o no. El estudio provee una base importante para futuras investigaciones en el país y la región.

Las limitaciones de este estudio incluyen la exclusión de los pacientes que no habían estado recibiendo atención médica constante y de los que no habían tenido apego estricto al plan de tratamiento de su enfermedad crónica, lo que pudo haber resultado en la subestimación de la prevalencia de trastornos como la necrobiosis lipoica, infecciones bacterianas severas, úlceras activas o procesos necrotizantes. Además, los pacientes pertenecen a una población urbana de la capital del país, con acceso relativamente fácil al sistema de salud y alta alfabetización en salud, por lo que los resultados del estudio podrían no ser generalizables a pacientes de otras provincias del país, especialmente los de zonas rurales, con acceso limitado al sistema de salud nacional.

inform that the prevalence of this condition can even reach 12.5%.^{21,42} Likewise, there were no reported cases of necrobiosis lipoica, a condition that along with diabetic dermopathy is considered to be pathognomonic of the disease. It could be assumed that these facts correlate to the adequate metabolic control of the patients in this sample, as previously described. However, other possibilities such as the influence of genetic factors should not be dismissed, especially because most of the research done in this field has not been carried out in this region.

To the best of our knowledge, this is the first study that has looked into the prevalence of cutaneous manifestations of diabetes in Ecuadorian patients, and the relationship to their adequate glycaemic control or lack thereof. It provides an important basis for further research in the country and the region.

Limitations of this study include the exclusion of those patients that had not been receiving regular care, or being strictly compliant to the management plan for their chronic condition, which may have resulted in a misrepresentation of the prevalence of conditions such as necrobiosis lipoica, severe bacterial infection, active ulcers, or necrotizing processes. Moreover, the patients belong to an urban population of the country's capital, with relatively easy access to health care and high health literacy, which is why the results may not be generalizable to patients from other provinces of the country, especially those in rural areas with impaired access to the national health system. On the other hand, it may have been useful to correlate the clinical diagnoses of onychomycosis with laboratory confirmation and species identification in order to provide a clearer epidemiological panorama.

Asimismo, hubiese sido útil correlacionar el diagnóstico clínico de onicomycosis con confirmación e identificación micológica por laboratorio para obtener un panorama epidemiológico más claro.

CONCLUSIONES

Los problemas de la piel afectan a una gran mayoría de pacientes con diabetes. Hubo una prevalencia particularmente alta de onicomycosis y esa prevalencia fue significativamente más alta en los pacientes con mal control glucémico y metabólico ($HbA1c > 7\%$). No hubo asociaciones de la prevalencia de otros trastornos cutáneos entre pacientes bien controlados y mal controlados.

Las manifestaciones cutáneas de pacientes con diabetes son fáciles de evaluar durante el examen físico y mediante su correcta identificación puede mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad. De la misma manera, hacerlo podría mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes. Por esta razón, es necesario adiestrar permanentemente a los médicos de atención primaria en el reconocimiento y tratamiento de estas manifestaciones cutáneas. Por último, este estudio sugiere que el control metabólico adecuado podría proteger potencialmente a los pacientes con diabetes de la onicomycosis.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) por financiar y apoyar este estudio.

REFERENCIAS

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
2. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: The CARMELA Study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2009;26:864-871.

CONCLUSIONS

Skin problems are present in a great majority of patients with diabetes. There was a particularly high prevalence of onychomycosis, and such prevalence was significantly higher in those patients deemed to have a poor glycaemic and metabolic control ($HbA1c > 7\%$). There were no associations between the prevalence of other skin conditions in well-controlled and poorly controlled patients.

Cutaneous manifestations of patients with diabetes are easy to evaluate during the physical examination; by correctly identifying them it is possible to improve the diagnosis, prevention and management of the disease. Furthermore, doing so may improve the quality of life of patients with diabetes. Thus, it is necessary to constantly train the primary health physicians in recognising and managing the cutaneous manifestations of DM. Finally, this study suggests that an adequate metabolic control could potentially protect patients with diabetes from onychomycosis.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) for funding and supporting this study.

3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. Anuario de Estadísticas Vitales [Internet]. Ecuador: INEC; 2011 [cited 2016 Dec 14]. 471p. Available from: http://www.inec.gob.ec/estadisticas_sociales/nac_def_2011/anuario.pdf
4. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:19-27.
5. Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. *Clinics in Dermatology* 2008;26:235-242.
6. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clinics in Dermatology*. 2006;24:237-246.
7. Rodrigues AN, Sobrinho JDA. Influência das dermatoses na qualidade de vida do portador de diabetes mellitus The role of dermatosis on diabetes patient's quality of life. *Ciência Saúde Coletiva* 2010;15(Supl. 1):1325-1332.
8. Goyal A, Sujeet R, Kaushal SS, Mahajan V, Sharma NL. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol* 2010;55:39-41.
9. Campos de Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2016;8:63.
10. Santamaría VG, Barrios E. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 2001;10:45-56.
11. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2009;8:95-104.
12. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1203-1211.
13. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery* 2003;30:37-45.
14. Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:519-531.
15. Feinstein AR. Principles of Medical Statistics. Boca Ratón, FL: Chapman Hall; 2002. 687 p.
16. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical Methods in Medical Research. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2001;832.
17. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
18. Gagliardino JJ, Fuente GV. Calidad de la atención de la diabetes en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:520-528.
19. Lopez Stewart G, Tambascia M, Rosas Guzmán J, Etche-goyen F, et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2007;22:12-20.
20. Gagliardino JJ, Hera MD, Siri F. Evaluación de la calidad de la asistencia al paciente diabético en América Latina. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2001;10:309-317.
21. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:143-144.
22. Santamaría González V. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 2003;46:143-147.
23. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1994;33:605-617.
24. Shahzad M, Al Robaee A, Al Shobaili H, Alzolibani AA, et al. Skin manifestations in diabetic patients attending a diabetic clinic in the Qassim region, Saudi Arabia. *Medical Principles and Practice* 2011;20:137-141.
25. Gupta K, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: A multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139:665-671.
26. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149(Suppl. 65):1-4.
27. Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss-Freitas MC, Foss MC. Skin lesions in diabetic patients. *Revista Saude Publica* 2005;39:677-682.
28. Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Maysen P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus - results of two independent investigations. *Mycoses* 2007;50(Suppl 2):14-19.
29. Buxton PK, Milne LJ, Prescott RJ, Proudfoot MC, Stuart FM. The prevalence of dermatophyte infection in well-controlled diabetics and the response to *Trichophyton* antigen. *Br J Dermatol* 1996;134:900-903.
30. Chanussot C, Arenas R. Infección micótica plantar e interdigital en pacientes con onicomicosis. *Revista Iberoamericana de Micología* 2007;24:118-121.
31. Maysen P, Freund V, Budihardja D. Toenail onychomycosis in diabetic patients: issues and management. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:211-220.
32. Chang SJ, Hsu SC, Tien KJ, Hsiao JY, et al. Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with diabetes mellitus. *International J Dermatol* 2008;47:467-472.
33. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatric Medical Assoc* 2011;101:49-54.
34. 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.
35. Rich P. Nail changes due to diabetes and other endocrinopathies. *Dermatol Ther* 2002;15:107-110.
36. Rasi A, Soltani-arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. *Int J Dermatol* 2007;46:1155-1159.
37. Ogbera AO, Akinlade A, Ajose O, Awobusuyi J. Prevalence of acanthosis nigricans and its correlates in a cross-section

- of Nigerians with type 2 diabetes mellitus. *Tropical Doctor* 2009;39:235-236.
38. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33:466-470.
39. Plascencia Gómez A, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodríguez Carreón A. Skin disorders in overweight and obese patients and their relationship with insulin. *Actas Dermo-sifiliográficas* 2014;105:178-185.
40. Aye M, Masson EA, Infirmay HR. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:463-474.
41. Pavicic T, Korting HC. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: dermatologic view of the problem and its management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:935-941.
42. Morgan AJ, Schwartz R. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:447-451.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa: la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

Sus objetivos son claros y precisos: afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:

<http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”