

## AFEȚIUNI CUTANATE ÎN CADRUL DIABETULUI ZAHARAT

### SKIN DISEASES IN DIABETES MELLITUS

CAMELIA ANA BURTEA\*, VIRGIL PĂTRAȘCU\*\*,\*\*

#### Rezumat

Diabetul zaharat este o afecțiune metabolică de proporții epidemice, cu prevalență în creștere. Pielea este afectată în mod direct de hiperglicemia cronică și reacțiile fiziopatogenice complexe declanșate de către acesta. Autorii prezintă cele mai frecvente boli cutanate care sunt asociate diabetului zaharat, cu descrierea corelațiilor etiopatogenice, tabloului clinic și strategiei terapeutice.

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat, hiperglicemie, afectare cutanată, diagnostic, tratament.

#### Summary

Diabetes is a metabolic disorder of epidemic proportions, with increasing prevalence. The skin is directly affected by chronic hyperglycemia and the complex physiopathogenic reactions triggered by it. The authors present the most common skin diseases that are associated with diabetes mellitus, with the description of the etiopathogenic correlations, the clinical picture and the therapeutic strategy.

**Key words:** diabetes mellitus, hyperglycemia, skin manifestation, diagnosis, treatment.

Intrat în redacție: 14.10.2019

Acceptat: 20.11.2019

Received: 14.10.2019

Accepted: 20.11.2019

#### Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este un sindrom heterogen, cu etiologii multiple, având ca element comun hiperglicemia. Este caracterizat printr-o tulburare complexă în reglarea metabolismului energetic al organismului din cauza insuficienței absolute sau relative de insulină. Modificările biochimice pe care aceste tulburări le antrenează conduc la modificări celulare funcționale, urmate de leziuni anatomice ireversibile în numeroase țesuturi și organe.[1]

Conform datelor aferente anului 2017, oferite de către Federația Internațională de Diabet (IDF), 425 de milioane adulți au diabet zaharat la nivel

#### Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous syndrome, with multiple aetiologies, with hyperglycaemia as a common element. It is characterized by a complex disorder in regulating the body's energy metabolism due to absolute or relative insufficiency of insulin. The biochemical changes that these disorders cause lead to functional cellular changes, followed by irreversible anatomical lesions in numerous tissues and organs. [1]

According to data for 2017, provided by the International Diabetes Federation (IDF), 425 million adults have diabetes worldwide, the

\* Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

University of Medicine and Pharmacy of Craiova

\*\* Departmentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova

Department of Dermatology, Emergency County Hospital, Craiova

mondial, prevalența fiind de una din 11 persoane adulte. Aceste cifre sunt în continuă creștere, fiind prognozată ca numărul bolnavilor cu diabet zaharat să crească la 629 de milioane în 2045. Aceste date asociază o creștere a mortalității prin complicațiile diabetului, dar și a costurilor economice. În momentul actual 12% din cheltuielile globale din sănătate sunt acordate diabetului. Prevalența în Europa este estimată la 8,5%, iar în România este 11.6%. [2]

Complicațiile DZ sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici. Ele se clasifică în acute, potențial mortale (hipoglicemia severă, cetoacidoza) sau cronice, debilitante, datorate macro și microangiopatiei diabetice (boala cardiovasculară, retinopatia, nefropatia, neuropatia etc.).

### **Procese etiopatogenice cutanate celulare și extracelulare în diabetul zaharat**

Pielea este afectată în mod direct de procesele fiziopatogenice complexe declanșate de hiperglicemia cronică. Excesul intracelular de glucoză suprasolicită căile de metabolizare a glucozei, provoacă disfuncția mitocondriei și a reticulului endoplasmatic, cu generarea speciilor reactive de oxigen și apariția leziunii celulare.

Hiperglicemia cronică generează apariția produșilor finali avansați de glicare (AGE), în urma unor serii de reacții non enzimatică între glucidele reduse și proteine sau lipide. Acest proces, normal o dată cu înaintarea în vârstă, este accelerat în DZ și contribuie la apariția microangiopatiei diabetice. Moleculele AGE prezente intracelular alterează funcția și transportul celular, iar extracelular alterează structura și funcția biologică a proteinelor din derm și membrana bazală. Colagenul dermic este supus unor procese de fragmentare și cross-linkare, devenind rigid și rezistent la digestia proteolitică. Cuplarea AGE cu receptorul specific RAGE activează stresul oxidativ, apoptoza și declanșează procesul inflamator prin activarea factorului nuclear de transcripție NFκB. În plus, structura colagenului dermic este alterată prin acțiunea metaloproteinazelor 1, 2 și lisil oxidazelor, prezente în concentrații semnificativ crescute față de pielea non-diabetică. Studii clinice, derulate pe o perioadă de 10 ani, au evidențiat o corelație

prevalență fiind de una din 11 adulți. Aceste cifre sunt în continuă creștere, fiind prognozată ca numărul bolnavilor cu diabet zaharat să crească la 629 de milioane în 2045. Aceste date asociază o creștere a mortalității prin complicațiile diabetului, dar și a costurilor economice. În prezent, 12% din cheltuielile globale din sănătate sunt acordate diabetului. Prevalența în Europa este estimată la 8.5%, și în România este 11.6%. [2]

DM complicațiile sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici. Ele sunt clasificate în acute, potențial fatal (severe hipoglicemie, cetoacidoză) sau cronice, debilitante, datorate macro și microangiopatiei diabetice (boala cardiovasculară, retinopatie, nefropatie, neuropatie, etc.).

### **Aetiopatogenice celulare și extracelulare ale proceselor cutanate în DM**

Pielea este direct afectată de procesele fiziopatogenice complexe declanșate de hiperglicemia cronică. Excesul intracelular de glucoză suprasolicită căile de metabolizare a glucozei, provoacă disfuncția mitocondriei și a reticulului endoplasmatic, cu generarea speciilor reactive de oxigen și apariția leziunii celulare.

Hiperglicemia cronică generează apariția produșilor finali avansați de glicare (AGE), în urma unor serii de reacții non enzimatică între glucidele reduse și proteine sau lipide. Acest proces, normal o dată cu înaintarea în vârstă, este accelerat în DZ și contribuie la apariția microangiopatiei diabetice. Moleculele AGE prezente intracelular alterează funcția și transportul celular, iar extracelular alterează structura și funcția biologică a proteinelor din derm și membrana bazală. Colagenul dermic este supus unor procese de fragmentare și cross-linkare, devenind rigid și rezistent la digestia proteolitică. Cuplarea AGE cu receptorul specific RAGE activează stresul oxidativ, apoptoza și declanșează procesul inflamator prin activarea factorului nuclear de transcripție NFκB. În plus, structura colagenului dermic este alterată prin acțiunea metaloproteinazelor 1, 2 și lisil oxidazelor, prezente în concentrații semnificativ crescute față de pielea non-diabetică. Studii clinice, derulate pe o perioadă de 10 ani, au evidențiat o corelație

directă între nivelul AGE cutanat (măsurat prin autofluorescență), durata diabetului, apariția nefropatiei și a retinopatiei.[3,4]

Testele *in vitro* pe modele animale cu diabet indus, au arătat afectarea keratinocitelor prin inhibarea proliferării, migrării și diferențierii, cu scăderea numărului de celule bazale și creșterea numărului de corneocite. Filmul lipidic de la suprafața pielii este alterat prin diminuarea sintezei acizilor grași liberi, a colesterolului și scăderea sistemului de protecție antioxidant.[5]

**Microangiopatia diabetică** a fost descrisă și la nivelul pielii. Patogenia acestui proces este complexă, cu implicarea inflamației, a disfuncției endoteliale, scăderea producției de oxid nitric, acumularea în exces de AGE, stresului oxidativ, activitatea anormală a unor factori de creștere etc. Histopatologic se evidențiază îngroșarea pereților vasculari, edem și hiperplazie a celulelor endoteliale. Densitatea capilară poate să fie redusă. Permeabilitatea capilară este crescută pentru albumină și apă. Glicozilarea membranei eritrocitelor scade capacitatea de deformare a acestora și contribuie la obstruarea lumenului capilar, cu apariția ischemiei. De asemenea, pacienții diabetici prezintă concentrații crescute ale fibrinogenului și un status procoagulant. [6]

Afectarea sistemului nervos periferic, somatic și vegetativ, este o complicație cronică frecventă în DZ, cu manifestări clinice variate. În țările dezvoltate, DZ este principala cauză de **neuropatie periferică**. Neuropatia diabetică nu este o cauză de deces în mod direct, însă este o cauză majoră a diverselor forme de morbiditate asociate DZ. Cea mai comună formă de neuropatie diabetică este polineuropatia periferică senzitivomotorie simetrică, asociată frecvent cu neuropatia autonomă. Aproximativ 60–70% dintre diabetici prezintă forme medii sau severe de neuropatie. Până la 50% din polineuropatiile diabetice pot fi asimptomatice și pacienții respectivi prezintă un risc rescut de a nu conștientiza leziunile prezente la nivelul picioarelor. [7]

Diagnosticul neuropatiei periferice se pune prin: testarea sensibilității dureroase, a sensibilității vibratorii (utilizând un diapazon de 128 Hz), a sensibilității presionale cu un monofilament de 10 g, plasat pe fața plantară a ambelor haluce și a articulațiilor metatarsiene, evaluarea

period, have shown a direct correlation between the level of cutaneous AGE (measured by autofluorescence), the duration of diabetes, the onset of nephropathy and retinopathy. [3,4]

*In vitro* tests in animal models with induced diabetes have shown to affect keratinocytes by inhibiting proliferation, migration and differentiation, decreasing the number of basal cells and increasing the number of corneocytes. The lipid film on the surface of the skin is altered by the free fatty acids and cholesterol synthesis decrease, and lowering of the antioxidant protection system. [5]

**Diabetic microangiopathy** has also been described at the skin level. The pathogenesis of this process is complex, involving inflammation, endothelial dysfunction, decreased nitric oxide production, accumulation of excess AGE, oxidative stress, abnormal activity of growth factors, etc.

Histopathological evidence shows thickening of the vascular walls, oedema and hyperplasia of endothelial cells. The capillary density may be reduced. Capillary permeability is increased for albumin and water. Glycosylation of the erythrocyte membrane decreases their deformation capacity and contributes to obstruction of the capillary lumen, with the onset of ischemia. Also, diabetic patients have increased fibrinogen concentrations and procoagulant status. [6]

Impairment of the peripheral nervous system, somatic and vegetative, is a common chronic complication in DM, with various clinical manifestations. In developed countries, DM is the main cause of **peripheral neuropathy**. Diabetic neuropathy is not a direct cause of death, but is a major cause of various forms of morbidity associated with DM. The most common form of diabetic neuropathy is symmetrical sensory-motor peripheral polyneuropathy, commonly associated with autonomic neuropathy. Approximately 60–70% of diabetics have medium or severe forms of neuropathy. Up to 50% of diabetic polyneuropathies can be asymptomatic and the respective patients have a high risk of not being aware of the lesions present in the legs. [7]

Peripheral neuropathy diagnosis is set by: testing the painful sensitivity, the vibrational sensitivity (using a 128 Hz tuning fork), the

reflexului ahilian. Pentru disfuncția neurovegetativă cutanată se pot utiliza testări electrofiziologice și sudomotorii. Acestea sunt examinări clinice ușor de efectuat dar care evidențiază neuropatia în stadiu avansat. Biopsia cutanată permite măsurarea densității fibrelor nevoase intraepidermice, pierderea acestora fiind corelată cu severitatea neuropatiei periferice. Alte tehnici de evaluare precoce a prezenței leziunilor nervoase sunt microscopia confocală corneană și microscopia confocală de reflectanță. Testarea răspunsului neurovascular după aplicarea de stimuli termici, acetilcolină sau capsaicină, urmată de evaluarea prin tehnica Doppler, reprezintă de asemenea o metodă de depistare precoce a leziunilor nervoase, înainte de apariția tabloului clinic.[8]

Nu există un tratament specific al leziunilor nervoase subiacente, altul decât îmbunătățirea controlului glicemic, care poate încetini progresia, dar nu anulează distrucția neuronală deja prezentă.

Conform studiilor publicate, între 30% și 90% dintre bolnavi prezintă cel puțin o manifestare dermatologică în cursul DZ. Uneori reprezintă prima manifestare clinică a unui DZ nedagnosticat sau a unei stări prediabetice. De asemenea, anumite afecțiuni sunt considerate markeri ai unui control glicemic inadecvat.[9]

### **Manifestări cutanate în diabetul zaharat**

Afectarea cutanată întâlnită în DZ este diversă și prezintă variabilitate în prevalență, severitate, răspuns terapeutic sau asociere cu tipul de DZ. Ele se pot clasifica astfel:

- boli cutanate asociate în mod cert cu DZ: dermopatia diabetică, necrobioza lipoidică, granulomul inelar generalizat, buloza diabetică, scleredema diabeticorum, xantoame eruptive, acanthozis nigricans benign;
- afecțiuni cutanate comune, frecvent întâlnite în diabet: infecții cutanate bacteriene și fungice, pruritul generalizat sau localizat, fibroame cutanate, rubeoza facială, eritem palmar, colorație gălbuie a pielii și unghiilor, contractură Dupuytren, cheiroartropatia diabetică, psoriasis vulgar, vitiligo, lichen plan;

pressure sensitivity with a 10 g monofilament placed on the plantar face of both haloes and metatarsal joints, Achilles reflex assessment. For cutaneous neurovegetative disorder electrophysiological and sudomotor tests can be performed. These are clinical examinations that are easy to perform but that show advanced neuropathy. Skin biopsy allows the measurement of the density of the intraepidermal nerve fibres, their loss being correlated with the severity of the peripheral neuropathy. Other techniques for early assessment of the presence of nerve damage are corneal confocal microscopy and confocal reflectance microscopy. Testing the neurovascular response after the application of thermal stimuli, acetylcholine or capsaicin, followed by assessment by the Doppler technique, is also a method of early detection of nerve damage, before the appearance of the clinical picture. [8]

There is no specific treatment for underlying nerve damage, other than improving glycaemic control, which may slow the progression, but does not cancel out the neuronal destruction already present.

According to published studies, between 30% and 90% of patients present at least one dermatological manifestation during DM. Sometimes it is the first clinical manifestation of an undiagnosed DM or prediabetes. Also, certain conditions are considered markers of inadequate glycaemic control. [9]

### **Skin manifestations in DM**

The skin disorder encountered in DM is diverse and has variability in prevalence, severity, therapeutic response or association with the type of DM. They can be classified as follows:

- skin diseases clearly associated with DM: diabetic dermopathy, necrobiosis lipoidica, generalized granuloma annulare, diabetic bullae, scleredema diabeticorum, eruptive xanthomatosis, benign acanthosis nigricans;
- common skin conditions, commonly found in diabetes: bacterial and fungal skin infections, generalized or localized itching, skin fibroids, facial rubeosis, palmar erythema, yellow coloration of the skin and nails, Dupuytren's contracture,

- manifestări cutanate secundare macro și micro angiopatiei diabetice;
- efecte adverse dermatologice ale terapiei antidiabetice: lipodistrofii insulinice etc.

**Dermopatia diabetică** afectează între 9-55% dintre bolnavii diabetici, mai frecvent bărbați cu vârsta peste 50 de ani și istoric lung de DZ. Este considerată manifestarea cutanată specifică a microangiopatiei diabetice. Dintre bolnavii cu dermopatie diabetică, 52% asociază o complicație microangiopatică, iar 81% prezintă toate cele 3 complicații (neuropatie, retinopatie, nefropatie). Evoluția bolii nu pare a se corela cu valoarea hemoglobinei glicate. Afecțiunea este asimptomatică. Clinic, apar macule eritematoase pretibiale, bilateral, uneori scuamoase la debut, care devin în timp atrofice, brune, concomitent cu apariția de leziuni noi. Evoluția este variabilă. Diagnosticul este în general clinic, iar aspectul histopatologic este nespecific: atrofia epidermului cu hiperkeratoză, proliferarea colagenului dermic, angiopatie hialină, extravazarea eritrocitelor, infiltrat limfocitar perivascular, depozit de hemosiderină. Tratamentul este ineficace și de multe ori nu este necesar. [10,11]

**Necrobioza lipoidică** (NL) este o dermatoză cronică inflamatorie rară, care interesează 3 % dintre diabetici, îndeosebi cei cu formă juvenilă. Aspectul histopatologic este de granulom palisadic la nivelul dermului și hipodermului, format din limfocite, plasmocite, eozinofile, histiocite, degenerescența colagenului, infiltrat perivascular limfocitar, îngroșarea și obliterarea vaselor dermice, scleroză, depunere extracelulară de lipide și reducerea fibrelor nervoase. Factorul de necroză tumorală alpha prezintă concentrații ridicate în serul și pielea acestor bolnavi.

NL afectează mai frecvent femeile (raport femei/bărbați 3:1), în decada a 4-a de viață pentru bolnavii nediabetici și în decada a 3-a pentru bolnavii diabetici. DZ este prezent la 11-65% dintre bolnavii cu NL, iar pacienții nediabetici prezintă un risc mai mare de a face diabet zaharat în viitor. La bolnavii fără diabet, s-au observat asocieri cu hipertensiunea primară, obezitatea, dislipidemia, intoleranța la glucoză, afecțiuni tiroidiene.

Pacienții cu necrobioză lipoidică prezintă plăci ovalare sau neregulate, uneori confluate, cu margine reliefată, inițial de culoare brun deschis

diabetic cheiroarthropathy, vulgar psoriasis, vitiligo, lichen planus;

- macro and micro skin manifestations secondary to diabetic angiopathy;
- dermatological adverse effects of anti-diabetic therapy: insulin lipodystrophy etc.

**Diabetic dermopathy** affects between 9 and 55% of diabetic patients, more commonly men over 50 years and with a long history of DM. It is considered the specific skin manifestation of diabetic microangiopathy. Of the patients with diabetic dermopathy, 52% associate with a microangiopathy complication, and 81% have all 3 complications (neuropathy, retinopathy, and nephropathy). [2, 8, 9] The evolution of the disease does not seem to correlate with the value of glycated haemoglobin. The condition is asymptomatic. Clinically, erythematous macules appear pretibial, bilateral, sometimes squamous at onset, which in time become atrophic, brown, simultaneously with the appearance of new lesions. The evolution is variable. The diagnosis is generally clinical, and the histopathological aspect is non-specific: epidermal atrophy with hyperkeratosis, proliferation of dermal collagen, hyaline angiopathy, extravasation of erythrocytes, perivascular lymphocyte infiltrate, and hemosiderin deposit. Treatment is ineffective and is often unnecessary. [10,11]

**Necrobiosis lipoidica** (NL) is a rare chronic inflammatory dermatosis, affecting 3% of diabetics, especially those with a juvenile form. Histopathological appearance is of palisadic granuloma in the dermis and hypodermis, consisting of lymphocytes, plasmocytes, eosinophils, histiocytes, collagen degeneration, and lymphocyte perivascular infiltrate, thickening and obliteration of the dermal vessels, sclerosis, extracellular lipid deposit and nerve fibres loss. Alpha tumour necrosis factor has high concentrations in the serum and skin of these patients.

NL affects women more frequently (ratio of women to men 3: 1), in the fourth decade of life for non-diabetic patients and in the third decade for diabetic patients. DM is present in 11-65% of patients with NL, and non-diabetic patients are at higher risk of developing diabetes in the future. In patients without diabetes, associations with primary hypertension, obesity, dyslipidaemia,



sau eritematoase, care progresează spre plăci indurate de culoare gălbui și telangiectazii pe suprafață, atrofie centrală cu ulceratie în forma perforantă. Localizarea de elecție este pretibială, frecvent simetrică, dar în 15 % din cazuri apar leziuni la nivelul mâinilor, antebrațelor sau scalpului.

În etiopatogenia acestei afecțiuni sunt implicați următorii factori: microangiopatia, vasculita imunologică, reacția de hipersensibilitate întârziată, anomalii de sinteză și structură ale colagenului, factorul traumatic. Prezența creșterii agregabilității plachetare la bolnavii cu necrobioză lipoidică este demonstrată prin efectul terapeutic al aspirinei. Pacienții care au primit aspirină sau pentoxifilin au avut o îmbunătățire semnificativă a aspectului clinic al leziunilor și o vindecare a ulceratiilor în 2-4 săptămâni. Tratamentul local constă în dermatocorticoizi sau tacrolimus, iar general corticoterapie în doze mari pe o perioadă scurtă. [11-13]

**Granulomul inelar generalizat (GIG)** este forma de granulom inelar care asociază în 60-70% din cazuri DZ. Afectează predominant femeile (sex ratio 6:1), frecvent trecute de 40 de ani. Etiologia este necunoscută. Se presupune că este implicat un răspuns inflamator imun mediat celular al limfocitelor T, declanșat de anumiți factori trigger (ex: trauma locală, înțepătura de insectă, vaccin, infecții virale etc). S-au descris cazuri de GIG asociate cu altă patologie: tiroidita autoimună, afecțiuni maligne, infecția cronică cu VHB sau HIV. Unele cazuri sunt iatrogene, după administrarea de allopurinol, inhibitori ciclici, diclofenac, anti TNF, calcitonină sau unele chimioterapice. Aspectul clinic este de multiple leziuni asimptomatice, arciforme sau ovalare, cu diametrul 1-5 cm cu marginea formată de coalescența de mici papule ferme, discret eritematoase, cu centrul hipo sau hiperpigmentat, fără atrofie. Leziunile din GIG se localizează frecvent la nivelul trunchiului, cervical și extremităților. Histopatologic, la nivelul dermului se observă granulom limfocitar palisadic sau interstițial, degenerescența colagenului, depozite de mucină, fibre elastice absente sau reduse. Tratamentul este dificil. Se apelează la dermatocorticoizi, inhibitori de calcineurină, corticoterapie, antipaludice albe de sinteză,

glucose intolerance, thyroid disorders were observed.

Patients with necrobiosis lipoidica have oval or irregular plaques, sometimes confluent, with a raised margin, initially light brown or erythematous, progressing to yellow-coloured indurated plaques and telangiectasias on the surface, central atrophy with perforating ulceration. Election localization is pretibial, often symmetrical, but in 15% of cases there are injuries to the hands, forearms or scalp.

The following factors are implicated in the aetiopathogenesis of this condition: microangiopathy, immunological vasculitis, delayed hypersensitivity reaction, collagen synthesis and structure abnormalities, and traumatic factor. The presence of increased platelet aggregation in patients with lipid necrosis is demonstrated by the therapeutic effect of aspirin. Patients receiving aspirin or pentoxifylline had a significant improvement in the clinical appearance of the lesions and healing of the ulcers in 2-4 weeks. Local treatment consists of dermatocorticoids or tacrolimus, and generally corticosteroids in large doses over a short period. [11-13]

**Generalized granuloma annulare (GGA)** is the form of granuloma annulare that associates in 60-70% of DM cases. It mainly affects women (sex ratio 6: 1), often past 40 years. The aetiology is unknown. It is assumed that a cellular mediated immune inflammatory response of T lymphocytes is triggered by certain trigger factors (e.g. local trauma, insect bite, vaccine, viral infections, etc.). GGA cases associated with other pathologies have been described: autoimmune thyroiditis, malignancies, chronic HBV or HIV infection. Some cases are iatrogenic, after administration of allopurinol, cationic inhibitors, and diclofenac, anti TNF, calcitonin or some chemotherapeutics. The clinical appearance is of multiple asymptomatic, arciform or oval lesions, with a diameter of 1-5 cm with the margin formed by the coalescence of small firm papules, discrete erythematous, with the hypo or hyperpigmented centre, without atrophy. GGA lesions are frequently located in the trunk, cervical and extremities. Histopathologically, palisadic or interstitial lymphohistiocytic granuloma, collagen degeneration, mucin deposits, absent or reduced elastic fibres are

retinoizi, dapsonă, doxiciclină, infliximab etc. [13-15]

*Buloza diabetică* este o afecțiune rară, cu etiopatogenie incertă, caracterizată clinic prin bule mari, pline cu lichid clar sau serohematic, dispuse la extremități. Leziunile se vindecă spontan în câteva săptămâni, de regulă fără cicatrici, dar pot recidiva, evoluând în puseuri câțiva ani. Tratamentul este simptomatic. Această afecțiune nu este corelată cu durata de evoluție a diabetului sau controlul glicemic.

*Scleredemul diabeticului* se manifestă prin îngroșarea și indurația difuză a pielii, cu dispoziție simetrică. Boala debutează la nivelul feței și gâtului, apoi se continuă la trunchi și rădăcina membrelor superioare, cu respectarea abdomenului și a membrelor inferioare. Afecțiază în special bărbații obezi cu boală diabetică veche și complicații majore.

*Xantoamele* reprezintă acumulări de lipide în piele și țesut celular subcutanat. Xantoamele eruptive sunt forme clinice rare de xantoame, care se manifestă printr-o erupție cu debut brusc, formată din multiple papule gălbui coalescente, uneori pruriginoase, cu localizare de elecție pe fese și părțile de extensie ale membrelor. Ele asociază frecvent o hipertrigliceridemie importantă, de etiologie primară sau secundară unui DZ necontrolat, cirozei biliare primitive, sindromului nefrotic, hipotiroidiei, consumului de medicamente (betablocante, estrogeni etc.). Xantoamele eruptive pot fi prima manifestare clinică a unui DZ. Tratamentul xantoamelor eruptive începe cu tratamentul dislipidemiei pe care o semnalează. Acestea se remit în 6-8 săptămâni de la obținerea controlului metabolic adecvat.[15,16 ]

*Acanthozis nigricans benign* (AN) este o afecțiune cutanată asociată frecvent cu tulburări metabolice sau endocrine. AN este cea mai frecventă manifestare cutanată care însoțește obezitatea, prezența acesteia fiind direct corelată cu creșterea indexului de masă corporală. Etiopatogenia AN implică prezența rezistenței la insulină, respectiv hiperinsulinemie compensatorie, tulburare de metabolism ce precede și însoțește DZ. Nivelul crescut de insulină stimulează proliferarea excesivă a keratinocitelor și a fibroblastelor via receptorii factorilor de creștere insulin-like-1 (IGF-1), epidermal (EGF) și fibro-

observat în dermis. Tratamentul este dificil. Următoarele sunt utilizate: dermatocorticoizi, calcineurini inhibitori, corticoterapie, antimalarici, retinoidi, dapson, doxiciclină, infliximab, etc. [13-15]

*Diabetic bullae* disease is a rare condition, with uncertain aetiopathogenesis, clinically characterized by large bubbles, filled with clear or serohematic fluid, arranged at the extremities. The lesions heal spontaneously within a few weeks, usually without scarring, but they can recur, evolving into a few years. Treatment is symptomatic. This condition is not correlated with the duration of diabetes or glycaemic control.

*Diabetic scleredema* manifests through thickening and diffuse induration of the skin, with symmetrical disposition. The disease begins at the level of the face and neck, then continues to the trunk and root of the lower limbs, with respect to the abdomen and lower limbs. It particularly affects obese men with old diabetic disease and major complications.

*Xanthomas* are accumulations of lipids in the skin and subcutaneous cellular tissue. Eruptive xanthomas are rare clinical forms of xanthomas, manifested by an eruption with a sudden onset, consisting of multiple coalescing, sometimes itchy, yellow papules, with localization of election on the buttocks and extension parts of the limbs. They frequently associate a significant hypertriglyceridemia, of primary or secondary aetiology to an uncontrolled DM, primitive biliary cirrhosis, nephrotic syndrome, hypothyroidism, drug use (beta blockers, oestrogens, etc.). Eruptive xanthomas may be the first clinical manifestation of a DM. Treatment of eruptive xanthomas begins with the treatment of dyslipidaemia that they report. They remit within 6-8 weeks of gaining adequate metabolic control. [15, 16 ]

*Benign Acanthozis Nigricans (AN)* is a skin condition commonly associated with metabolic or endocrine disorders. AN is the most common cutaneous manifestation that accompanies obesity, its presence being directly correlated with the increase in body mass index. The aetiopathogeny of AN implies the presence of insulin resistance, respectively compensatory hyperinsulinemia, a disorder of metabolism that

blastic (FGF). Clinic, se caracterizează prin hiperpigmentare gri sau brună, imprecis delimitată, îngroșarea pielii, prurit, cu afectarea simetrică a axilelor, zonelor inghinale, latero-cervical, foselor antecubitale și poplitee, regiunii ombilicale. Aspectul histopatologic este de papilomatoză, hiperkeratoză moderată și hiperpigmentare. AN este prezent în diverse sindroame genetice (HAIR-AN, tip B, lipodistrofii congenitale, boala Wilson, sindromul Lawrence-Seip, ataxia telangiectazia etc.), boli autoimune (dermatomiozita, sclerodermia, lupusul eritematos, tiroidita Hashimoto), gigantism sau acromegalie. Sindromul HAIR-AN (tip A), prezent la 1-3% dintre pacientele cu sindromul ovarelor polichistice, asociază hiperandrogenismul, rezistența la insulină și AN. Aceste paciente au un risc crescut pentru DZ. AN poate fi iatrogen, după administrarea sistemică a corticosteroizilor, niacinei, estrogenilor de sinteză, dar și local secundar injecțiilor cu insulină. Prezența AN la adolescenții obezi este considerat un semn de alarmă precoce pentru instalarea DZ tip 2. AN poate fi tratat prin regim igienico-dietetic și scădere ponderală, local aplicare de keratolitice chimice, emoliente, terapie laser, iar general se administrează retinoizi. Medicamentele care scad rezistența la insulină pot fi o opțiune terapeutică pentru AN.[17-19]

**Infecțiile cutanate** constituie, în majoritatea studiilor, cea mai frecventă manifestare cutanată asociată DZ. Acestea pot releva un diabet nedagnosticat sau pot fi un semn al controlului glicemic inadecvat. [8-10]. Prezența complicațiilor vasculare și a neuropatiei, alături de un presupus dezechilibru imunitar indus de DZ, contribuie la apariția infecțiilor. Hiperglicemia și acidocetoza inhibă capacitatea de diapedează, activitatea fagocitară a polimorfonuclearelor și funcția limfocitelor T CD4. De asemenea, producția interleukinelor 1, 6, 10 de către monocite și a interferonului  $\gamma$  de către limfocitele T este scăzută.

Stafilococul aureu și streptococii beta hemolitici sunt cei mai frecvenți germeni patogeni implicați în apariția impetigo, erizipelului, foliculitelor, furunculului și furunculozei, ectimei. Pacienții diabetici prezintă frecvent forme recidivante, dificil de controlat, cu evoluție spre forme severe de celulită sau gangrenă. Fasciita

precedes and accompanies DM. Increased insulin levels stimulate excessive proliferation of keratinocytes and fibroblasts via insulin-like growth factor-1 (IGF-1), epidermal (EGF) and fibroblastic (FGF) growth receptors. Clinically, it is characterized by grey or brown hyperpigmentation, imprecisely delimited, thickening of the skin, itching, with symmetrical affection of the armpits, groin areas, laterocervical, antecubital and popliteal fosses, umbilical region. The histopathological aspect is papillomatosis, moderate hyperkeratosis and hyperpigmentation. AN is present in various genetic syndromes (HAIR-AN, type B, congenital lipodystrophy, Wilson's disease, Lawrence-Seip syndrome, telangiectasia ataxia, etc.), autoimmune diseases (dermatomyositis, scleroderma, lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis), gigantism or acromegaly. HAIR-AN syndrome (type A), present in 1-3% of patients with polycystic ovary syndrome, is associated with hyperandrogenism, insulin resistance and AN. These patients have an increased risk for DM. AN can be iatrogenic, after systemic administration of corticosteroids, niacin, synthesis oestrogens, but also locally secondary to insulin injections. The presence of AN in obese adolescents is considered an early warning signal for the DM type 2 development. AN can be treated by dietary hygiene and weight loss, local application of chemical keratolytics, emollients, laser therapy, and retinoids are generally administered. Drugs that lower insulin resistance may be a therapeutic option for AN. [17-19]

**Skin infections** are, in most studies, the most common skin manifestation associated with DM. These may reveal undiagnosed diabetes or may be a sign of inadequate glycaemic control [8-10]. The presence of vascular complications and neuropathy, together with a supposed immune deficiency induced by DM, contributes to the appearance of infections. Hyperglycaemia and acidosis inhibit the ability of diapodesis, phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes and CD4 T lymphocytes function. Also, the production of interleukins 1, 6, 10 by monocytes and interferon  $\gamma$  by T lymphocytes is low.

Gold staphylococcus and haemolytic beta streptococci are the most common pathogenic germs involved in the occurrence of impetigo,



necrozantă, infecție severă a fasciei și țesutului subcutanat, rapid extensivă și cu mortalitate de 40%, este mai frecventă la diabetici. *Pseudomonas aeruginosa* colonizează unghiile și spațiile interdigitale. Otita externă malignă este o infecție gravă a conductului auditiv extern, cauzată de *pseudomonas aeruginosa*, manifestată prin otalgie severă, otoree, apariția țesutului de granulație și evoluție spre osteită și paralizii ale nervilor cranieni. Pacienții afectați sunt cel mai frecvent diabetici sau imunocompromiși.[20]

Infecții recurente mucocutanate candidozice sunt relevante pentru prezența unui DZ.

### **Manifestări cutanate secundare angiopatiei și neuropatiei diabetice**

La nivel cutanat, se observă xeroză sau, dimpotrivă, un picior umed, cald la atingere, distrofii unghiale și/sau onicomicoză, scăderea pilozității distale. Xeroza este frecvent raportată la pacienții diabetici cu neuropatie periferică și afectarea microcirculației prezentă. Folosirea de emoliente pentru tratarea xerozei scade posibilitatea infectării locale bacteriene sau micotice și reduce formarea calusului. Concomitent cu agravarea neuropatiei și ischemiei periferice, apar fisuri plantare, calusuri pe zonele de presiune, urmate de ulceratii neuropate sau neuroischemice. Ulcerația este delimitată de o zonă hiperkeratozică inelară. Necroza are tendință de progresie către structurile profunde musculoaponevrotice și osoase, realizând osteită osteoliză și osteoartrită. Apariția ulcerelor reprezintă ultimul stadiu al „piciorului diabetic” și precede majoritatea amputațiilor suferite de diabetici. [8-10]

Piciorul diabetic este o complicație redutabilă a DZ care afectează între 1-6% dintre bolnavi, de regulă cu boală de durată și neglijată. Leziunile interesează concomitent pielea, țesutul subcutanat, nervii, vasele și țesutul osos. Diagnosticul de picior diabetic presupune prezența a cel puțin 3 din următoarele leziuni: neuropatia diabetică, micro și/sau macroangiopatia diabetică, osteoartropatia diabetică, mal perforant plantar. Infecția este o complicație frecventă a piciorului diabetic, iar semnele locale pot fi uneori mascate datorită neuropatiei periferice și/sau a ischemiei severe.[11]

erysipelas, folliculitis, boils and furunculosis, ectima. Diabetic patients frequently have relapsing forms, difficult to control, with progression to severe forms of cellulite or gangrene. Necrotizing fasciitis, a severe infection of the fascia and subcutaneous tissue, rapidly extensive and with 40% mortality, is more common with diabetics. *Pseudomonas aeruginosa* colonizes nails and interdigital spaces. External malignant otitis is a serious infection of the external auditory canal, caused by *pseudomonas aeruginosa*, manifested by severe otalgia, otorrhea, the appearance of granulation tissue and evolution towards osteitis and paralysis of the cranial nerves. Patients affected are most commonly diabetic or immunocompromised. [20]

Recurrent candidiasis mucocutaneous infections are relevant for the presence of DM.

### **Skin manifestations secondary to diabetic angiopathy and neuropathy**

At the skin level, xerosis is noticed or, on the contrary, a damp leg, warm to touch, nail dystrophies and / or onychomycosis, decreased distal hair. Xerosis is commonly reported in diabetic patients with peripheral neuropathy and impaired microcirculation. The use of emollients for the treatment of xerosis decreases the possibility of local bacterial or fungal infection and reduces the formation of callus. [8] At the same time as worsening of peripheral neuropathy and ischemia, plantar cracks, callus appear on the pressure zones, followed by neuropathic or neuro-ischemic ulcerations. The ulceration is delimited by an annular hyperkeratotic area. Necrosis has a tendency of progression to the deep musculaponeurotic and bone structures, resulting in osteolysis and osteoarthritis. The onset of ulcers is the last stage of the “diabetic foot” and precedes most of the amputations suffered by diabetics. [8-10]

Diabetic foot is a powerful complication of DM that affects between 1-6% of patients, usually with long-term and neglected disease. Lesions interact simultaneously with the skin, subcutaneous tissue, nerves, vessels, and bone tissue. The diabetic foot diagnosis implies the presence of at least 3 of the following lesions: diabetic neuropathy, diabetic micro and/or

Într-un studiu clinic efectuat pe 2.511 pacienți cu ulcer al piciorului s-a constatat că riscul de amputație este crescut de: prezența comorbidităților (retinopatie, boala cronică de rinichi, prezența edemului, dizabilitatea la mers), durata bolii, ulceratii multiple, prezența infecției profunde, severitatea arteriopatiei periferice, non-complianța pacientului.[21]

Ghidurile internaționale pentru prevenția și managementul piciorului diabetic recomandă măsuri de profilaxie și o abordare multidisciplinară integrată a bolnavului, pentru a scădea semnificativ riscul de amputații ale membrilor inferioare. Examinările clinice trebuie efectuate cel puțin anual iar la bolnavii cu factori de risc pentru apariția ulceratiilor, mai des. Adoptarea unui program de rutină profilactic scade, de asemenea, riscul de amputație și îmbunătățește calitatea vieții acestor bolnavi. Acest program include: educarea pacientului și a familiei acestuia, examinarea și îngrijirea zilnică a picioarelor, renunțarea la fumat, adoptarea unui stil de viață sănătos, purtarea de încălțăminte adecvată, identificarea precoce și tratarea leziunilor nou apărute, controlul metabolic adecvat.[22]

*Manifestările musculoscheletale* asociate DZ sunt afecțiuni comune, dar mai frecvent întâlnite la pacienții cu diabet vechi, care prezintă retinopatie, nefropatie și control glicemic inadecvat. Aceste manifestări, în afară de piciorul diabetic, se localizează frecvent la nivelul mâinilor, constituind *sindromul de mână diabetică*, asociind deseori sclerodactilia. În cadrul mâinii diabetice sunt incluse: limitarea mișcărilor articulare, tenosinovita flexorilor, sindromul de tunel carpian, contractura Dupuytren. Glicozilarea proteinelor, neuropatia periferică, alterarea microcirculației, depunerea colagenului la nivelul pielii și periarticular, reprezintă presupuse mecanisme etiopatogenice. Manifestările clinice din mâna diabetică sunt invalidante pentru pacient. Aceștia prezintă limitarea mișcărilor articulare, din cauza îngroșării și fibrozei pielii și a țesutului periarticular. De asemenea, flexia și extensia degetelor este limitată, cu apariția deformărilor și impotenței funcționale. Se mai constată prezența de noduli și îngroșări localizate ale tendoanelor degetelor,acompaniate de durere. Diagnosticul mâinii

macroangiopathy, diabetic osteoarthropathy, perforating foot ulceration. Infection is a common complication of the diabetic foot, and local signs can sometimes be masked because of peripheral neuropathy and / or severe ischemia. [11]

In a clinical study performed on 2,511 patients with foot ulcers it was found that the risk of amputation is increased by: the presence of comorbidities (retinopathy, chronic kidney disease, oedema presence, and walking disability), disease duration, multiple ulcerations, deep infection presence, severity of peripheral artery disease, patient's non-compliance. [21]

International guidelines for the prevention and management of diabetic foot recommend prophylaxis measures and an integrated multidisciplinary approach to the patient, to significantly reduce the risk of lower limb amputations. Clinical examinations should be performed at least annually and in patients with risk factors for ulceration, more often. Adopting a routine prophylactic program also lowers the risk of amputation and improves the quality of life of these patients. This program includes: educating the patient and his / her family, examining and maintaining daily foot care, quitting smoking, adopting a healthy lifestyle, wearing appropriate footwear, early identification and treatment of newly emerging lesions, adequate metabolic control. [22]

*Musculoskeletal symptoms* associated with DM are common, but more commonly seen in patients with old diabetes who have retinopathy, nephropathy and inadequate glycaemic control. These symptoms, apart from the diabetic foot, are frequently located in the hands, constituting the *diabetic hand syndrome*, often associated with sclerodactyly. The diabetic hand includes: limiting joint movements, flexor tenosynovitis, carpal tunnel syndrome, Dupuytren's contracture. Glycosylation of proteins, peripheral neuropathy, alteration of microcirculation, collagen deposition in the skin and periarticular, are presumed aetiopathogenic mechanisms. Clinical symptoms in the diabetic hand impair the patient. They present the limitation of the joint movements, because of the thickening and fibrosis of the skin and of the periarticular tissue. Also, the flexion and extension of the fingers is limited, with the appearance of deformations and

diabetice este în general clinic. Se poate efectua testului rugăciunii, testul flexiei încheieturii mâinii și testul Tinel. Biopsia cutanată relevă în derm o masă crescută de colagen dispus dezorganizat, uneori fragmentat, vase dermice puține și cu pereții îngroșați. Controlul glicemic adecvat, alături de intervenții de recuperare medicală și ortopedice, pot ameliora semnificativ aceste afecțiuni.[23,24]

*Disfuncția sudomotorie* reprezintă una din manifestările clinice ale neuropatiei autonome. În fazele inițiale apare hiposudorația termoreglatoare cu localizare distală, hipersudorație compensatoare proximală, cu evoluție spre anhidroză.

Denervarea simpatică contribuie la deschiderea de șunturi arterivenoase. Neuropatia periferică afectează capacitatea de vindecare a leziunilor cutanate, din cauza scăderii sintezei de factor de creștere nervoasă (NGF), factorul de creștere insulin like (IGF) și de neurotrofine.[25]

## Concluzii

Diabetul zaharat afectează, structural și funcțional, toate componentele organului cutanat.

Afecțiunile cutanate asociate diabetului zaharat sunt frecvente și prezintă impact puternic asupra calității vieții pacienților.

Depistarea precoce a acestora oferă indicații asupra existenței unei stări prediabetice sau a unui diabet neglijat.

Controlul metabolic adecvat al bolnavilor diabetici este cel mai important factor pentru prevenirea complicațiilor cronice, dar și pentru eficiența răspunsului terapeutic al manifestărilor cutanate prezente.

functional impotence. There is also the presence of nodules and localized thickening of the fingers tendons, accompanied by pain. Diabetic hand diagnosis is generally clinical. The following tests can be performed: the prayer test, the wrist-flexion test, and Tinel's sign. Skin biopsy reveals an increased mass of collagen in the dermis, which is disorganized, sometimes fragmented, with few dermal vessels and thickened walls. Adequate glycaemic control, together with medical and orthopaedic recovery interventions, can significantly improve these conditions. [23,24]

*Sudomotor dysfunction* is one of the clinical symptoms of autonomic neuropathy. In the initial phases, the thermoregulatory hyposweating with distal localization, proximal compensatory hyposweating, with evolution towards anhidrosis, appear.

Sympathetic denervation contributes to the opening of arteriovenous shunts. Peripheral neuropathy affects the healing ability of skin lesions, because of decreased synthesis of nerve growth factor (NGF), insulin like growth factor (IGF) and neurotrophins. [25]

## Conclusions

Diabetes affects, structurally and functionally, all the components of the skin organ.

Skin disorders associated with diabetes are common and have a strong impact on the patients' life quality.

Their early detection provides indications of the existence of prediabetes or neglected diabetes.

Proper metabolic control of diabetic patients is the most important factor for the prevention of chronic complications, but also for the therapeutic response of the present skin manifestations.

## Bibliografie/ Bibliography

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of WHO Consultation, 1999: 1-20.
2. Global Guideline for Type 2 Diabetes – International Diabetes Federation, 2017.
3. Bud JL, Oledur JE. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. Vol. 2. New York, Toronto: McGraw Hill Companies; Diabetes mellitus: 1651–61.
4. Fournet, Maxime et al. "Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging." Aging and disease vol. 9,5: 880-900. 1 Oct. 2018.

5. Park HY, Kim JH, Jung M, Chung CH, A longstanding hyperglycaemic condition impairs skin barrier ageing process; *Exp Dermatol* 2011 Dec; 20(12): 969-74.
6. Madonna, Rosalinda et al. "Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches." *Vascular pharmacology* 90 (2017): 1-7.
7. Bajenaru O, Vasile M, Clasificarea și fiziopatologia neuropatiilor diabetice; *Neuropatia diabetica*. Editura Viața Medicală, 2016, ISBN 978-606-94161-0-5: 7-9.
8. Bațani A, Ghiță Mihaela Adriana, Vilcu M, Boda D, Căruntu C, *Neuropatia diabetică în dermatologie; Neuropatia diabetica*. Editura Viața Medicală, 2016, ISBN 978-606-94161-0-5: 48-51.
9. Pierard G, Seite S, Franchimont C, The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermatocosmetic management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013; 6: 127-135.
10. Ragunatha S, Anitha B, Inamadar AC, Palit A, Devarmani SS. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol*. 2011;56: 160-4.
11. Virgil Pătrașcu, *Boli dermatologice și infecții sexual transmisibile*. Ediția a II-a, Editura Sitech Craiova, 2012: 544-551.
12. Hashemi DA, Brown-Joel ZO, Tkachenko E, Nelson CA, Noe MH, Imadojemu S, Vleugels RA, Mostaghimi A, Wanat KA, Rosenbach M. Clinical Features and Comorbidities of Patients With Necrobiosis Lipoidica With or Without Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2019 Apr 1; 155(4): 455-459.
13. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2013; 42: 869-98.
14. Yun JH, Lee JY, Kim MK, et al. Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol*. 2009; 21(2).
15. Geisa Maria Campos de Macedo, Samanta Nunes, Tania Barreto. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetology & Metabolic Syndrome* volume 8, Article number: 63 (2016).
16. Furqan S, Kamani L, Jabbar A. Skin manifestations in diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014 Jan-Mar; 26(1): 46-8.
17. Karadaş, A. S., You, Y., Danarti, R., Al-Khuzaei, S., & Chen, W. (2018). Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1): 48-53.
18. Plascencia Gómez, A., Vega Memije, M. E., Torres Tamayo, M., & Rodríguez Carreón, A. A. (2014). Skin Disorders in Overweight and Obese Patients and Their Relationship With Insulin. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 105(2): 178-185.
19. Sinha, Smeeta et al. Juvenile acanthosis nigricans. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 57, Issue 3: 502 - 508.
20. Gangawane AK, Bhavin Bhatt, Sunmeet M (2016) Skin Infections in Diabetes: A Review. *J Diabetes Metab* 7: 644
21. Gershater, M.A., Löndahl, M., Nyberg, P. et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* (2009) 52: 398 .
22. Mo?a M, Clenciu D, Calitatea vieții pacientului cu diabet zaharat; *Neuropatia diabetică*. Editura Viața Medicală, ISBN 978-606-94161-0-5: 132-133.
23. Khanna G, Ferguson P. MRI of Diabetic Cheiroarthropathy; *American Journal of Roentgenology*. 2007;188: W94-W95.
24. Afzal W., Movahedian M., Singh B., Teller K., Cervellione K., Pinsker R. Diabetic Sclerodactyly Mimicking Limited Sclerosis: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, North America, 7 may 2017.
25. Simu M, Roșca E.C. *Neuropatia autonomă din diabetul zaharat; Neuropatia diabetică*. Editura Viața Medicală, ISBN 978-606-94161-0-5: 83-85.

Conflict de interes  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Virgil Pătrașcu, MD, PhD,  
Facultatea de Medicină și Farmacie Craiova  
Str. Petru Rareș nr. 2-4, Craiova, România  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address: Virgil Pătrașcu, MD, PhD,  
University of Medicine and Pharmacy from Craiova  
Petru Rareș Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

## MECANISME ȘI EFECTE ALE APLICĂRII VITAMINEI C LA NIVEL CUTANAT

## MECHANISMS AND EFFECTS OF APPLYING VITAMIN C AT THE SKIN LEVEL

ANA MARIA ALEXANDRA STĂNESCU\*, MARIA MAGDALENA CONSTANTIN\*\*,  
MIHAI CRISTIAN DUMITRAȘCU\*\*\*, CAMELIA CRISTINA DIACONU\*\*\*\*, AIDA PETCA\*,\*\*\*\*,  
FLORICA ȘANDRU\*,\*\*\*\*

### Rezumat

*Pielea este cel mai mare organ multi-funcțional din organism, aspectul său reflectând, în general, starea de sănătate. Pielea normală conține concentrații mari de vitamina C, cu niveluri comparabile cu alte țesuturi ale corpului și cu mult peste concentrațiile plasmatiche. Vitamina C este implicată în formarea barierei pielii și a colagenului în derm și joacă un rol fiziologic la nivelul pielii împotriva oxidării, în combaterea ridurilor și protecției împotriva radiațiilor UV. Vitamina C poate fi aplicată topic, deși eficacitatea acesteia depinde de formula cremei sau serului folosit, de concentrație și de condiția pielii în momentul aplicării.*

**Cuvinte cheie:** vitamina C, topic, îmbătrânire, protecție UV.

### Summary

*The skin is the largest multi-functional organ in the body, its appearance generally reflecting the general health status. Normal skin contains high levels of vitamin C, with levels comparable to other body tissues and well above plasma levels. Vitamin C is involved in the formation of the skin and collagen barrier in the dermis and plays a physiological role in the skin against oxidation, in the fight against wrinkles and protection against UV radiation. Vitamin C can be applied topically, although its effectiveness depends on the formula of the cream or serum used, the concentration and the condition of the skin at the time of application.*

**Keywords:** vitamin C, topical, aging, UV protection.

Intrat în redacție: 24.10.2019

Acceptat: 28.11.2019

Received: 24.10.2019

Accepted: 28.11.2019

\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România  
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

\*\* Spitalul Clinic Colentina, București, România  
Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania

\*\*\* Spitalul Universitar de Urgență București, România  
University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

\*\*\*\* Spitalul Clinic de Urgență București, România  
Clinical Emergency Hospital of Bucharest, Romania

\*\*\*\*\* Spitalul Universitar de Urgență “Elias”, București, România  
“Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania