

# Dermatózy asociované s diabetes mellitus a liečba metformínom

## Dermatoses associated with diabetes mellitus and the treatment with metformin

Breznická, M.<sup>1</sup>, Péčová, K. jr.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Péč, J. jr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

<sup>2</sup>Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení v Bratislave

korešpondencia: breznicka.maria1@gmail.com

### Súhrn

Autori analyzujú problematiku výskytu dermatologických ochorení asociovaných s diabetes mellitus, najčastejšie jeho druhý typ. Uvádzajú stručný prehľad možného vplyvu glukózy a inzulínu na jednotlivé štruktúry dermis. Ochorenia asociované s diabetes mellitus, na základe literárnych údajov, rozdeľujú do 5. skupín: 1. diabetická angiopatia a neuropatia; 2. infekcie kože a povrchových slizníc; 3. imunologicky mediované dermatózy; 4. metabolizmom vyvolané dermatózy; 5. dermatózy vyvolané inzulínom ako lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém, lipoatrofia, lipohypertrofia.

Autori upozorňujú na refraktérnosť liečby niektorých z uvedených ochorení, nakoľko nie každá úprava glykémie môže mať benefit v ich liečbe. Zvlášť sa venujú problematike metformínu v liečbe hidradenitis suppurativa.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus, diabetická angiopatia a neuropatia, infekcie kože a povrchových slizníc, imunologicky mediované dermatózy, metabolizmom vyvolané dermatózy, dermatózy vyvolané inzulínom, metformín

### Abstract

The authors analyse the dermatological diseases associated with diabetes mellitus, most frequently with DM2. They give a briefly survey of possible influences of the glucose and insulin on particular structures of the dermis.

On the basis of literature data, they divide the diseases associated with diabetes mellitus into the 5 groups: 1. diabetic angiopathy and neuropathy; 2. skin infections and infections of surface mucosa; 3. immunologically mediated dermatoses; 4. dermatoses initiated by metabolism; 5. dermatoses initiated by insulin.

The authors call attention to the refractory treatment some of the mentioned diseases because not each arrangement of glycaemia can have a benefit in the treatment. Metformin in successful treatment of hidradenitis suppurativa.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic angiopathy and neuropathy, skin infections and infections of surface mucosa, immunologically mediated dermatoses, dermatoses initiated by metabolism, dermatoses initiated by insulin, metformin

### Úvod

Problematika dermatologických ochorení a diabetes mellitus (ďalej DM) je zaujímavá s množstvom nejasností. V dermatológii je veľa dermatóz, ktoré viacej môžu s diabetom súvisieť, nakoľko môžu diabetu predchádzať a vtedy by sme ich mohli považovať aj za akýsi marker ochorenia, alebo sa súčasne s ním vyskytovať a navzájom sa ovplyvňovať. Kožné manifestácie diabetu postihujú 54 – 56 % pacientov s DM 1. typu, 60 – 71 % pacientov s DM 2. typu [1]. Diabetes je často asociovaný s dvoma dermatózami – psoriázou a hidradenitis suppurativa. Výskumom patogenézy týchto chorôb sa v posledných rokoch objavilo veľa nových poznatkov. Obidve dermatologické ochorenia sú najčastejšie asociované s metabolickým

syndrómom, a preto jedným z prvých vyšetrení psoriázy a hidradenitis suppurativa je stanovenie glykovaného hemoglobínu. V prípade jeho pozitivity môžeme dosiahnuť dobrý liečebný efekt napríklad v liečbe hidradenitis suppurativa (ďalej HS) metformínom.

### Koža a sacharidy

Sacharidy sú v koži súčasťou mnohých základných molekúl podieľajúcich sa na tvorbe štruktúr dermis a pri funkciách kože. Nachádzajú sa v proteínoch (glykoproteíny, proteoglykány), vo veľkých polysacharidoch (glykogén, mukopolysacharidy – glykozaminoglykány – ako kyselina hyalurónová, chondroitínsulfát, dermatánsulfát a heparán, glykoproteíny),

v určitých lipidoch (glykolipidy) a v nukleových kyselinách. Sacharidy sa vyskytujú v obaloch bunkových membrán (glykokalyx), sú inkorporované do desmozómov (adhézne molekuly), plazmatických membrán, bazálnych membrán, do spojivového tkaniva dermy (kolagén, laminín, fibronektín) a do bunkových organel.

**Dermis a glukóza**

Glukóza je transportovaná do keratinocytov (na rozdiel od iných buniek a tkanív) plazmatickou membránou voľne s vodou a s inými malými molekulami, teda bez spoluúčasti inzulínu, hexokinázy, alebo fosforylácie. Utilizácia glukózy v keratinocytoch je merateľná a je proporcionálna jej koncentrácii v substráte, narastá v prípadoch epidermálnej proliferácie (psoriáza, hojenie rán). Okrem keratínu v keratinocytoch môžu glukózu viazať tiež hemoglobín, kolagén, elastín, myelínové pošvy nervových buniek a podobne. U diabetikov koncentrácia glukózy v koži nalačno závisí od sérových hladín glukózy a menia sa vlastnosti tkanív. Pri vysokých glykémiiach prebieha glykozylácia bielkovín intenzívnejšie, dochádza k tvorbe ireverzibilných produktov pričom sa uvedené bielkoviny stávajú menejcennými, čo môže vyústiť do angiopatie, retinopatie, nefropatie aj neuropatie, ktorá býva sprevádzaná poruchou funkcie potných a mazových žliaz. Senzitívna neuropatia vedie k poruche vnímania tepla, tlaku, bolesti. Motorická neuropatia vedie k atrofii svalov, predovšetkým dolných končatín. Proces glykozylácie proteínov teda mení vlastnosti tkanív, dochádza ku zhrubnutiu kolagénu, stráca sa elastika a mení sa štruktúra epidermis [2]. Všetky uvedené procesy a zmeny vedú ku vzniku tzv. diabetickej dermopatie prejavujúcej sa pruritom kože, zvýšenej tuhosti a suchosti kože, náchylnosti ku vzniku infekcií, zhoršením hojenia rán a podobne [3].

**Epidermis a inzulín**

Inzulín má však veľmi dôležitú úlohu pri metabolizme glukózy v epiderme. Dôkazom sú receptory inzulínu na bunkách epidermy, ako aj pozorovanie abnormálneho rastu epidermy pri acanthosis nigricans, sprevádzajúcu viaceré syndrómy inzulínovej rezistencie, kde sú inzulínové receptory abnormálne, prípadne blokované. Za takýchto podmienok kompenzačne rezultuje vzostup cirkulujúceho inzulínu, ktorý sa môže viazať na receptory bunky pre „insulin-like“ rastový faktor, následkom čoho nastáva hyperplázia buniek (v našom prípade epidermy).

Niektoré ochorenia kože sú viac asociované s určitým typom diabetes mellitus (ďalej DM), a preto uvádzame stručný prehľad typov DM (Tabuľka č. 1).

**Tabuľka č. 1 • Typy diabetu**

<b>DM 1. typ</b>	autoimunitný, idiopatický
<b>DM 2. typ</b>	inzulínová rezistencia, porucha sekrécie inzulínu
<b>Gestačný DM</b>	
<b>Špecifické typy DM</b>	genetické poruchy funkcie B-buniek, poruchy účinku inzulínu, choroby pankreasu, endokrinopatie s nadprodukciou kontraregulačných hormónov, infekcie, zriedkavé formy imunitne podmieneného DM, genetické syndrómy asociované s DM, DM indukovaný liekmi, chemikáliami

Najčastejšie dermatózy asociované s DM je možné podľa etiológie, resp. poškodenia tkanív rozdeliť do piatich základných skupín združujúcich relatívne podobné dermatózy (Tabuľka č. 2, 3).

**Tabuľka č. 2 • Zvýšený výskyt diabetes mellitus pri niektorých dermatózach a dermatologických afekciách**

<b>I. Diabetická angiopatia a neuropatia</b> diabetická noha, ulcerácie nôh, diabetická bulóza, eryzipelodný erytém, diabetická rubeóza [4]
<b>II. Infekcie kože a povrchových slizníc</b> bakteriálne, mykotické a vírusové [5, 6, 7]
<b>III. Imunologicky mediované dermatózy</b> necrobiosis lipidica diabetorum, granulare anulare disseminatum, scleredema diabetorum, pemphigoid, vitiligo, psoriasis vulgaris, hidradenitis suppurativa (Obr. 1, 2), lichen ruber planus, reaktívna perforujúca kolagenóza [8, 9]
<b>IV. Metabolizmom vyvolané dermatózy</b> syndróm žltých nechtov a voskovej kože, diabetické tuhnutie kĺbov, eruptívne xantómy kože, keratoderma, hemochromatóza, porphyria cutanea tarda [10]
<b>V. Dermatózy vyvolané inzulínom</b> acanthosis nigricans, fibroma molle – mnohopočetné, spojené s obezitou, lipodystrofie – lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém, lipoatrofia, lipohypertrofia [11]

Tabuľka č. 3 • Klasifikácia kožných manifestácií diabetes mellitus podľa Romana [1]

<b>Kožné ochorenia so slabou až silnou asociáciou s DM</b>	acanthosis nigricans, mnohopočetné fibroma molle, syndróm voskovej kože a tuhých kĺbov, scleredema diabetorum, xantóza, vitiligo, psoriáza, lichen ruber planus, pemphigoid, reaktívna perforujúca kolagenóza, pyoderma gangrenosum, necrobiosis lipoidica, granuloma anulare
<b>Infekčné ochorenia kože</b>	vírusové: herpes simplex, herpes zoster, Kaposiho sarkóm
	bakteriálne: abscedujúca folikulitída, furunkul, karbunkul, erythrasma, erysipel, nekrotizujúca fascitída
	mykotické: orofaryngeálna kandidóza (soor), intertrigo candidosa, vulvovaginitis candidosa, balanitis a balanopostitis candidosa, onychomycosis, paronychium candidosa, tinea
<b>Kožné ochorenia súvisiace s diabetickou angiopatiou a neuropatiou</b>	diabetická rubeóza, diabetická dermatopatia, diabetická bulóza, eryzipeloidný erytém a syndróm diabetickej nohy
<b>Kožné ochorenia asociované s liečbou DM</b> (dermatózy vyvolané perorálnymi antidiabetikami, subkutánnymi hypoglykemickými látkami a inzulínom)	makulopapulózny exantém, žihľavka, angioedém, alergická vaskulitída, alergická reakcia v mieste vpichu, lipodystrofia

### Metformín v liečbe hidradenitis suppurativa a diabetes mellitus

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je chronické rekurentné zápalové ochorenie kože postihujúce vlasové folikuly, vedúce k výraznému zhoršeniu funkčného stavu pacienta. Manifestuje sa obvykle po puberte bolestivými uzlami, abscesmi a neskôr suppurujúcimi fistulami, tiež jazvami predilekčne v axilárnej, ingvinálnej a genitoanálnej oblasti (podľa definície z Dessau, Nemecko, 2006). Hidradenitis suppurativa je často sprevádzaná obezitou, metabolickým syndrómom, diabetom, zníženou glukózovou toleranciou, inzulínovou rezistenciou (Obr. 1, 2) s možným výskytom syndrómu polycyklických ovárií (PCOS) [12].

Metformín (syntetický biguanid) sa ako antidiabetický liek používa už viac ako 60 rokov a za toto obdobie sa stal akýmsi „aspirínom“ diabetológie. Podľa aktuálnych odporúčaní liečby diabetes mellitus 2. typu (ďalej DM2) ostáva metformín liekom prvej voľby, pričom do kombinácie s ním sa dôrazne odporúčajú nové antidiabetické lieky zahŕňajúce antagonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1RA) a inhibítory sodíkovo-glukózového receptora-2 (SGLT-2) s dokázaným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym účinkom, nakoľko jeden z dôležitých aspektov liečby DM2 je posúdenie kardiovaskulárnej bezpečnosti a kardioprotektívneho účinku jednotlivých antidiabetických liekov [13, 14, 15]. Metformín sa stal liekom prvej voľby u všetkých pacientov s DM2 vďaka dokázanému kardiovaskulárnemu benefitu v štúdií UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Táto štúdia u pacientov s DM2 potvrdila, že intenzifikácia liečby sa spája s významnou redukciou mikrovaskulárnych

komplikácií, hodnotených ako incidencia retinopatie, albuminúrie alebo celej skupiny mikroangiopatií. V prípade makrovaskulárnych komplikácií však došlo iba k štatisticky nesignifikantnému poklesu zníženia rizika kardiovaskulárnych chorôb a mortality súvisiacej s DM2 o 16 %. Iba v podskupine pacientov s nadhmotnosťou liečených metformínom sa potvrdilo signifikantné zníženie výskytu infarktu myokardu o 39 % a mortality súvisiacej s DM2 o 42 %.

Podľa medzinárodných štandardov liečba metformínom je kontraindikovaná až pri poklese odhadovanej efektivity glomerulárnej filtrácie (eGFR) menej ako 0,5 ml/s 1,73 m<sup>2</sup>. Pri poklese eGFR pod 0,75 ml/s 1,73m<sup>2</sup> by sa nemala zahajovať nová liečba metformínom a pri pokračovaní liečby treba zvážiť benefity a riziko jeho ďalšieho podávania. V prípade podania jódových kontrastných látok treba užívanie metformínu prerušiť pri eGFR v rozmedzí 0,5 – 1,0 ml/s 1,73m<sup>2</sup>. V prípade chronického ochorenia obličiek by sa nová liečba metformínom nemala začínať a u liečených pacientov by sa dávka metformínu mala znížiť na polovicu. Metformín je kontraindikovaný až pri ťažkej renálnej insuficiencii (eGFR menej ako 0,5 ml/s).

Metformín pôsobí viacerými cestami [1], brzdí hepatálnu glukoneogénu, zvyšuje utilizáciu glukózy vo svaloch, limituje intestinálnu absorpciu glukózy, znižuje inzulínovú rezistenciu [16]. Liečba metformínom sa spája s miernym poklesom telesnej hmotnosti. Cestou aktivácie 5' adenosínmonofosfátom aktivovanej proteínovej kinázy (AMPK) a zvýšením adiponektínu ako endogénneho aktivátora AMPK sa metformín podieľa aj na priaznivej remodelácii tukového tkaniva, vrátane zníženia viscerálnej adipozity, ako hlavného etiopatogenetického faktora

navodenia inzulínovej rezistencie. Metformín znižuje hladinu lipidov, znižuje hladinu mužských hormónov pri syndróme PCOS a spomaľuje starnutie organizmu [17]. Evidentne znižuje produkciu proinflamačných cytokínov, ktoré sa podieľajú na patogenéze hidradenitis suppurativa (IL-17, TNF-alfa) [18]. Metformín sa podáva iba perorálne s postupným zvyšovaním dávky, resorbuje sa iba čiastočne (predovšetkým tenkým črevom), a preto farmakologicky účinná dávka sa dosiahne po podávaní 500 mg až 2500 mg denne, rozdelených do 3 dávok [19]. Polčas rozpadu metformínu je 1,5 – 4 hodiny [19]. Metformín je transportovaný do buniek cestou organických kationov, ktoré počas transportu interagujú s inými transportnými kationmi ako sú inhibítory protónovej pumpy [19]. Metformín sa nemetabolizuje a viac ako 80 % perorálnej dávky sa vylučuje močom a stolicou v nezmenenej podobe v priebehu celých 24 hodín [19], môže sa podávať deťom starším ako 10 rokov, metformín tiež prechádza placentou. Ako nežiaduci účinok sa zriedka pozoruje laktoacidóza a tiež signifikantné obličkové zlyhanie. Metformín na základe prebiehajúcich štúdií sa ukazuje ako liek s benefitom na liečbu HS [12, 20].

Imunomodulačné účinky metformínu sa v súčasnosti potvrdili pri pandémii infekcie COVID-19, kde u infikovaných osôb s DM2 sa liečba metformínom



**Obr. 2** • Ten istý pacient ako na obr. 1. Zo začiatku úspešná liečba HS (Hurley III a diabetes mellitus 2. typu, liečený perorálne metformínom v dávke 850 mg 2-krát denne a adalimumabom molekulou anti-TNF-alfa, ktorá musela byť ukončená na žiadosť NUSCH pre závažný kardiálny nález. Po vysadení anti-TNF-alfa liečby nastala závažná recidíva prejavov HS vo všetkých lokalitách (sérový amyloid – 1100.0 mg/l; norma 0 – 6,4), pravá pazucha. Napriek liečbe pacient umrel na komplikácie diabetu, hidradenitis suppurativa a kardiálneho zlyhania.



**Obr. 1** • Zo začiatku úspešná liečba HS (Hurley III) a diabetes mellitus liečený metformínom a tiež adalimumabom molekulou anti-TNF-alfa, ktorá musela byť ukončená na žiadosť NUSCH pre závažný kardiálny nález, po vysadení anti-TNF-alfa liečby závažná recidíva prejavov HS vo všetkých lokalitách (sérový amyloid – 1100.0 mg/l; norma 0 – 6,4), ľavá pazucha

spájala so zníženou závažnosťou ochorenia a mortalitou na COVID-19, ako aj so zníženou hospitalizačnou mortalitou a s nižšou incidenciou rozvoja akútnej respiračnej insuficiencie (ARDS) u žien [21, 22].

Metformín má silný antiproliferatívny účinok aj na nádorové bunkové kultúry in vitro. Protinádorové pôsobenie metformínu zahŕňa zlepšenie inzulínovej rezistencie s následným poklesom hyperinzulinémie a priamy pleiotropný protirastový účinok na nádorové bunky, vrátane indukcie ich apoptózy a inhibície angiogenézy. Metformín aktivuje AMPK spolu so supresormi rastu nádorových buniek, ako sú LKB-1 (Peutz-Jeghersov nádorový supresorový gén, pečeneňová kináza B-1 a p53 supresorový gén) a následnou supresiou aktivátorov proliferácie [23].

## Záver

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie s rozsiahlym spektrom kožných manifestácií. Vysoká prevalencia dermatologických ochorení u pacientov s DM potvrdzuje ich klinický význam a značný dopad na kvalitu života. Znalosť spektra dermatologickej symptomatológie cukrovky môže

pomôcť včasne identifikovať doposiaľ nediagnostikovaný alebo dekompenzovaný diabetes, a tak včasne začať, prípadne intenzifikovať antidiabetickú liečbu. V poslednom období sa pozorujú nové súvislosti výskytu dermatóz a DM (napr. HS a DM), čo môže mať význam v ich

liečbe, ale tiež v liečbe DM. Metformín sa ako antidiabetický liek používa už viac ako 60 rokov a za toto obdobie sa stal akýmsi „aspirínom“ diabetológie. Podľa aktuálnych odporúčaní liečby diabetes mellitus 2. typu ostáva metformín liekom prvej voľby.

## Literatúra

1. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlation. *Diabetes Res Clin Practise* 1998; 39 (2): 101-106.
2. Vohradníková O, Perušicová J. Kožní projevy pri diabetes mellitus. Praha, Maxdorf-Jessenius, 1996, 135.
3. Mahajan S, Korrane RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Ind J Dermatol Venerol Leprosy* 2003; 69: 105-108.
4. Frykberg RG. Diabetic foot disorders: a clinical practice guidelines. *J Foot Ankle Surg* 2006; 39(5): 1-60.
5. Palencarova E, Pec J, Plank L, Straka Š, Jesenska Z, Filo V. Phaeohyphomycosis due to *Alternaria* spp. and *Phaeosclera dematioides*: a histopathological study. *Mycoses* 1995; 39: 207-221.
6. Pec J, Minarikova E, Zaborska D, Adamicova K, Krkoska D. Treatment of dermal and subcutaneous phaeohyphomycosis of 55 years' duration. *Int J Dermatol* 2008; 47: 526-529.
7. Babal P, Pec J. Kaposi's sarcoma-still an enigma. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2003; 17: 377-380.
8. Krause WKH. Diabetes mellitus and glucagonoma 121-137. In Krause WKH. *Cutaneous manifestations of endocrine disease*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2009; 197.
9. Pec J, Martinka E, Mogan M, et al. Scleredema diabetorum in patient with LADA. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 596-598.
10. Filo V, Buchvald J, Rasochova E, Adamicova K, Plank L, Pec J. Perforating lipoidic necrosis: successful treatment with cyclosporin. *Amer J Dermatol Treatment* 1998; 9: 41-43.
11. Filo V, Pec J. Lipomatosis benigna symmetrica-Launois-Bensaude syndrome. Diagnosis: Launois-Bensaude syndrome (1898). *Eur J Dermatol* 1996; 6: 533-534.
12. Kubba R. Metformin. 28th EADV Congr. 2019; bl 4151
13. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities. *Diabetes Care* 2022; 45(Supl 1): S39-545.
14. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supl 1): 144-174.
15. American Diabetes Association. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes; 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supl 1): 175-184.
16. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 32: 920-921.
17. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1101-1108.
18. Jennings L, Hambley R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2020; 31: 261-263.
19. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Pharm Des* 2017; 23(17): 2532-2550.
20. Tsentemidou A, Vakirlis E, Dimitrios Ioannides IP, Sotiriou E. Metformin in hidradenitis suppurativa: is it worth pursuing further? *Skin Appendage Disord* 2023; 9: 187-190.
21. Jiang N, Chen Z, Liu L, et al. Association of metformin with mortality ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes. A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 173: 108619.
22. Kamyshnyi O, Matskevych V, Lenchuk T, et al. Metformin to decrease COVID-19 severity and mortality: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112230.
23. Samoš M, Bolek T, Péc MJ, Jurica J, Galajda P, Mokán M. Diabetes mellitus, obezita a srdcové zlyhávanie. P+M, Turany 2022; 307.