

Dermatoses em pacientes com diabetes mellitus

Skin lesions in diabetic patients

N T Foss, D P Polon, M H Takada, M C Foss-Freitas e M C Foss

Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil

Descritores

Dermatopatias. Dermatomicoses.
Diabetes mellitus. Controle metabólico.

Resumo

Objetivo

Ainda é desconhecida a relação do diabetes com fatores determinantes ou precipitantes de lesões dermatológicas em pacientes diabéticos. Assim, o objetivo do estudo foi investigar a presença de lesões cutâneas, não referidas pelo paciente diabético e sua relação com o controle metabólico da doença.

Métodos

Foram examinados 403 pacientes, dos quais 31% eram diabéticos do tipo 1 e 69% do tipo 2. Em ambulatório de um hospital universitário, os pacientes foram atendidos por endocrinologista para a avaliação endócrino-metabólica e por dermatologista para a avaliação dermatológica. O grau de controle metabólico foi documentado em 136 pacientes por meio da dosagem de hemoglobina glicada.

Resultados

Houve predomínio de dermatofitoses (82,6%), seguido de grupo de dermatoses como acne e degeneração actínica (66,7%), piodermites (5%), tumores cutâneos (3%) e necrobiose lipoídica (1%). Entre as dermatoses mais comuns em diabéticos, foram confirmados com exame histológico: dois diagnósticos de necrobiose (0,4%), cinco de dermatopatia diabética (1,2%) e três casos de mal perfurante plantar (0,7%). Os valores da hemoglobina glicada foram: 7,2% em pacientes com controle metabólico adequado nos dois tipos de diabetes e de 11,9% e 12,7% nos tipos 1 e 2, respectivamente, com controle inadequado. Nos pacientes com controle metabólico inadequado foi observada frequência maior de dermatofitoses, em ambos os tipos de diabetes.

Conclusões

Os dados revelaram frequência elevada de lesão dermatológica nos pacientes diabéticos, especialmente dermatofitoses. Dessa forma, o descontrole metabólico do diabético propicia maior suscetibilidade a infecções cutâneas.

Keywords

*Skin diseases. Dermatomycoses.
Diabetes mellitus. Metabolic control.*

Abstract

Objective

It is yet unknown the relationship between diabetes and determinants or triggering factors of skin lesions in diabetic patients. The purpose of the present study was to investigate the presence of unreported skin lesions in diabetic patients and their relationship with metabolic control of diabetes.

Correspondência para/ Correspondence to:

Norma Tiraboschi Foss
Hospital das Clínicas - FMRP/USP
Av. Bandeirantes, 3900
14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: ntfoss@fmrp.usp.br

Recebido em 21/10/2004. Aprovado em 11/3/2005.

Methods

A total of 403 diabetic patients, 31% type 1 and 69% type 2, underwent dermatological examination in an outpatient clinic of a university hospital. The endocrine-metabolic evaluation was carried out by an endocrinologist followed by the dermatological evaluation by a dermatologist. The metabolic control of 136 patients was evaluated using glycated hemoglobin.

Results

High number of dermatophytosis (82.6%) followed by different types of skin lesions such as acne and actinic degeneration (66.7%), pyoderma (5%), cutaneous tumors (3%) and necrobiosis lipoidic (1%) were found. Among the most common skin lesions in diabetic patients, confirmed by histopathology, there were seen necrobiosis lipoidic (2 cases, 0.4%), diabetic dermopathy (5 cases, 1.2%) and foot ulcerations (3 cases, 0.7%). Glycated hemoglobin was 7.2% in both type 1 and 2 patients with adequate metabolic control and 11.9% and 12.7% in type 1 and 2 diabetic patients, respectively, with inadequate metabolic controls. A higher prevalence of dermatophytoses was seen in the both groups with inadequate metabolic control.

Conclusions

The results showed a high prevalence of skin lesions in diabetic patients, especially dermatophytoses. Thus, poor metabolic control of diabetes increases patient's susceptibility to skin infections.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) caracteriza-se por uma síndrome clínica de evolução crônica e degenerativa, dada por distúrbio na secreção e/ou ação da insulina no organismo, que determina um conjunto de alterações metabólicas, caracterizadas principalmente pela hiperglicemia.¹² É dividido, com base nos mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos em diabetes do tipo 1 e do tipo 2.

O DM tipo 1 é, geralmente, um distúrbio auto-imune, com produção de auto-anticorpos contra as células β das ilhotas de Langerhans, e conseqüentemente, leva à diminuição na produção de insulina. Desenvolve-se em indivíduos geneticamente suscetíveis e pode estar associado a variados fatores ambientais.⁸ Por outro lado, no DM tipo 2 o mecanismo patogênico é diferente, pois a hiperglicemia crônica é causada, predominantemente, por resistência da célula alvo (muscular, adiposa e hepática) à ação da insulina circulante. A DM tipo 2 é freqüentemente associada à deficiência quantitativa e qualitativa da secreção de insulina para o controle dos níveis glicêmicos normais.⁴

Em ambas as formas da doença há descrições de aumento da incidência de infecções, que em diabéticos apresentam curso clínico mais grave e constituem uma das complicações crônicas freqüentes na evolução da doença.¹⁵ As causas dessa maior suscetibilidade às infecções em diabéticos não são esclarecidas. Estudos anteriores sugerem que poderia estar associada à presença de defeito imunológico caracte-

rístico do diabético,⁵ mas também, à micro/macro angiopatia e/ou neuropatia diabética.¹³

A elucidação dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem as complicações crônicas dos diabéticos é de fundamental importância, pois constituem fatores que comprometem a qualidade de vida dos pacientes com aumento significativo da morbidade e mortalidade. Estudos multicêntricos como o DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*)⁶ e UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)^{19,20} têm mostrado que o controle metabólico parece ser fator importante na evolução das complicações crônicas.

É conhecido que a hiperglicemia crônica tem influência no aparecimento das complicações crônicas por indução da glicação não-enzimática de proteínas.² Tais produtos são inicialmente reversíveis, porém, devido à hiperglicemia crônica, algumas proteínas sofrem alterações significantes nas paredes dos vasos, levando ao comprometimento do tecido local.⁷ Isso pode ocorrer com as proteínas do endotélio e do colágeno, por exemplo, acarretando em maior suscetibilidade às infecções. Quanto maior a glicemia, maior o acúmulo do metabólito glicosilado.

Além da situação metabólica descrita, devem ser mencionados outros fatores que favorecem o aumento de infecções em diabéticos. São eles: as complicações crônicas vasculares ou neurológicas, as alterações da resposta imunológica, especialmente redução da quimiotaxia e da fagocitose de neutrófilos de diabéticos em relação aos normais. Outro aspecto que tem sido descrito é que células epiteliais e de mucosa

de diabéticos apresentam aumento da aderência para alguns patógenos como a *Candida albicans* na mucosa bucal e vaginal e *Escherichia coli* nas células do epitélio urinário.¹⁷

Assim, considerando essa vulnerabilidade dos diabéticos às infecções, o presente estudo tem como objetivo principal investigar a presença de lesões cutâneas em pacientes diabéticos, ainda que sem queixas específicas de lesões dermatológicas.

MÉTODOS

Foram examinados 403 pacientes atendidos em ambulatório de um hospital universitário localizado no município de Ribeirão Preto, SP, durante o ano de 2000. Desses, 31% eram diabéticos do tipo 1 e 69% do tipo 2, idade média de 19,9±2,3 anos e 63,1±3,4 anos (respectivamente), maioria do sexo feminino (65,3%) e cor branca (70,3%). Os pacientes foram atendidos por endocrinologista para a avaliação metabólica e, então, por dermatologista para a avaliação dermatológica. O grau de controle metabólico do DM foi documentado em 136 desses pacientes por meio de dosagem de hemoglobina glicada pelo método de cromatografia de troca iônica.¹⁸ Foi considerado controle adequado hemoglobina glicada menor que 8% e superior a esse valor, controle inadequado.

A análise estatística utilizou o teste paramétrico *t* de Student e foi adotado o nível de significância de 5%.¹⁶

RESULTADOS

Os resultados do exame dermatológico mostraram que a maioria deles apresentava lesões cutâneas, embora não houvessem sido referidas durante as consultas médicas. Foram detectadas 1.198 manifestações cutâneas, correspondendo de três a quatro (média=3,7) manifestações dermatológicas por paciente. Houve predomínio da presença de dermatofitoses (82,6%), seguido de grupo de dermatoses como acne (4,7%), degeneração actínica, que englobava casos de ceratoses actínica, solar e seborreica, melanose solar e poiquiloderma (62,0%), piodermite (5%), tumores cutâneos de característica maligna (3%) e necrobiose lipóidica (0,4%). Apenas 19% dos pacientes não apresentavam qualquer lesão cutânea, como se observa na Tabela 1.

Entre as dermatofitoses, encontrou-se onicomicose em 42,6% (n=172) e *tinea pedis* em 29,2% (n=118) dos pacientes diabéticos. A associação de *tinea pedis* e *cruris* ou *pedis, corporis* e *cruris* foi observada em 30 pacientes correspondendo a 9% dos casos de dermatofitoses. A candidíase interdigital foi observada em 13% (n=52) dos doentes e pitiríase

versicolor em 5,2% (n=21) dos diabéticos examinados. Foram observados 19 casos (5%) de piodermite, sem referência prévia dos pacientes, entre elas foliculites, furunculoses, ectima e até dois casos de erisipela, sendo um deles em fase inicial de evolução, sem tratamento.

Tanto os diabéticos tipo 1 quanto dos tipo 2 apresentaram lesões cutâneas de etiologia infecciosa, como piodermite e micoses superficiais. Os casos de acne foram encontrados exclusivamente em tipo 1. Tumores cutâneos, como epitelioma basocelular, foram observados apenas em pacientes tipo 2, associados ou não a elastose.

Acantose nigricante foi encontrada em 6% (n=24) constituindo achado interessante, pois a maioria dos doentes não havia notado as lesões. Entretanto, foi observado que doenças como dermatopatia diabética e necrobiose lipóidica *diabeticorum*, mais frequentes em diabéticos, foram raras nos doentes examinados. Foram confirmados com exame histológico apenas dois (0,4%) diagnósticos de necrobiose, cinco (1,2%) de dermatopatia diabética e ainda, três (0,7%) casos de mal perfurante plantar. Outro aspecto relevante é que xerose cutânea foi encontrada na maioria dos diabéticos. Nos pacientes que apresentaram concomitância de lesões, as associações mais frequentes foram: xerose cutânea e dermatofitose; ceratose seborreica, onicomicose e xerose; acne juvenil e *tinea pedis*.

Tabela 1 - Percentagem de manifestações cutâneas em pacientes diabéticos do atendidos em hospital universitário. Ribeirão Preto, SP, 2000.

Dermatoses	Casos (N=403)	%
Acne	19	4,7
Acantose nigricans	24	5,9
Alpecia	11	2,7
Candidíase	52	12,9
Ceratose folicular	12	2,9
Cicatriz	51	12,6
Cisto epidérmico	7	1,7
Degeneração actínica	250	62,0
Dermatite atópica	27	6,6
Dermatofitose	333	82,6
Dermopatia diabética	5	1,2
Eczema	24	5,9
Escabiose	5	1,2
Hiperkeratose	35	8,6
Leucodermia grutata	5	1,2
Lesões vasculares	17	4,2
Lesões secundárias a doenças metabólicas	11	2,7
Mal perfurante plantar	3	0,7
Hanseníase	5	1,2
Necrobiose lipóidica	2	0,4
Pele xerótica	84	20,8
Prurigos	25	6,2
Piodermite	19	4,7
Pitiríase versicolor	21	5,2
Tumores benignos	95	23,5
Tumores malignos	11	2,7
Verruga vulgar	20	4,9
Outros	25	6,2
Total	1.198	

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes diabéticos segundo controle metabólico. Ribeirão Preto, SP, 2000.

Controle metabólico	Diabéticos tipo 1		Diabéticos tipo 2	
	A	NA	A	NA
N de pacientes (%)	4 (14%)	24 (86%)	20 (17,6%)	88 (82,4%)
Idade (anos)	23,7	20,3	58,5	58,3
Sexo	3F/1M	14F/10M	16F/4M	60F/28M
Duração (anos)	12,7	9,6	11,9	13
Hemoglobina glicada (%)	7,2	11,9	7,2	12,7

F: Feminino; M: Masculino; A: Adequado; NA: Inadequado

Dos 136 diabéticos com avaliação metabólica por meio da dosagem de hemoglobina glicada, 28 (20,6%) eram tipo 1 e 108 (79,4%) do tipo 2. Entre os diabéticos tipo 1, 14% apresentavam controle metabólico adequado, enquanto que 17% dos diabéticos tipo 2 apresentou hemoglobina glicada menor que 8% (Tabela 2).

A idade foi em média de 23,7 anos no grupo de tipo 1 com controle adequado e 20,3 anos naqueles com controle metabólico inadequado, já entre os diabéticos tipo 2 a idade média foi aproximadamente de 58 anos, para todos os doentes independentemente do controle metabólico. A hemoglobina glicada foi em média de 7,2% nos grupos de controle metabólico adequado nos dois tipos de diabetes (tipo 1 e 2) e 11,9% nos tipo 1 e 12,7% nos diabéticos tipo 2 com controle inadequado (Tabela 2). Não houve diferenças estatísticas significantes entre as idades e duração do DM nos dois grupos de controle metabólico adequado e inadequado tanto entre os diabéticos tipo 1 e tipo 2.

Entretanto, quando os pacientes foram agrupados segundo o controle metabólico, observou-se que diabéticos com controle adequado apresentavam xerose (25%), ceratose seborréica (20,8%), elastose solar (20,8%), dermatofitose (12,5%), dermatite seborréica (12,5%) e acantose nigricante (4,2%) enquanto que entre os pacientes com controle metabólico inadequado 55,3% apresentavam dermatofitose, 12,5% candidíase, 7,2% acne, 6,2% ceratose seborréica, 5,4% acantose nigricante, 5,4% elastose solar, 4,4% dermatite seborréica e 3,6% xerose (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das dermatoses em pacientes diabéticos conforme controle metabólico adequado e inadequado. Ribeirão Preto, SP, 2000.

Dermatoses	Controle metabólico	
	Adequado %	Inadequado %
Dermatofitose	12,5	55,3
Candidíase	4,2	12,5
Xerose	25	3,6
Elastose solar	20,8	5,4
Ceratose seborréica	20,8	6,2
Dermatite seborréica	12,5	4,4
Acantose nigricans	4,2	5,4
Acne juvenil	ND	7,2

Total 100,0 (N=24) 100,0 (N=112)

ND: Não detectado

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que foi elevada a detecção de lesões cutâneas em diabéticos, pois 81% dos pacientes apresentaram variados tipos de dermatoses. Algumas dessas lesões eram bem definidas e em fase crônica de evolução e embora não referidas pelo paciente, foram detectadas apenas ao exame dermatológico. A observação de mais de uma lesão na maioria dos diabéticos examinados concorda com Bub & Olerud,³ de que quase todos pacientes com DM apresentam lesões cutâneas. Dessa maneira, propõe-se que a pele dos diabéticos seja cuidadosamente examinada.

Verificou-se também, que 82,6% das dermatoses encontradas referem-se às dermatofitoses, sendo 42,6% delas onicopatias por fungos. Cerca de 10% das lesões fúngicas eram de *tíneas corporis e cruris*, ambas assintomáticas, dados semelhantes aos observados por Lugo-Somolinos & Sanches.¹¹ Essas micoses superficiais (*tinea*) são geralmente pruriginosas,¹⁷ o que pode sugerir que a manifestação de prurido está prejudicada no diabético. Isso talvez ocorra pelo comprometimento da inervação superficial causada pela neuropatia diabética, condição que predispõe ao aparecimento de infecções e traumatismos.¹

Outro fator que contribui para a instalação de lesões cutâneas é a presença de macro e microangiopatias do paciente diabético. Elas geram alterações vasculares, como aumento da permeabilidade e diminuição da resposta dos vasos à inervação simpática, com conseqüente queda da capacidade de reação ao estresse térmico e/ou hipóxia local.³

Adicionalmente, é conhecido que a colonização da pele queratinizada por fungo requer que esse fungo atravesse a barreira natural da camada córnea. Isso inclui, entre vários fatores, a presença de ácidos graxos fungistáticos produzidos pelos queratinócitos.¹⁴ Desse modo, a penetração dos esporos na epiderme depende da integridade dessa barreira e também da defesa contra a infecção, presente nas camadas mais profundas da epiderme, e relacionada à ativação da resposta imunológica, ambas comprometidas na pele do diabético.³

Além da relevante freqüência de dermatofitoses, observou-se ainda que a detecção de pele seca, es-

peçada e descamante, caracterizando o quadro de xerose cutânea, foi o achado mais freqüente nos pacientes examinados. A xerose estava associada a outras dermatoses (64%) ou como manifestação isolada (21%), provavelmente, relacionada a maior formação e acúmulo de radicais livres ou produtos finais da glicosilação (*advanced glycosylation end products - AGE*). Tal processo é acentuado na pele de pacientes com DM.³ De fato, a hiperglicemia ou elevação dos níveis de outras hexoses, pentoses ou seus derivados fosforilados observado no DM, leva ao aumento na formação de produtos de Amadori que agem como percussores da produção de AGE.² A presença de xerose cutânea pode ser relacionada às alterações metabólicas que resultam na formação de AGE, e ainda ao controle metabólico. A hiperglicemia leva a glicosilação não enzimática destes produtos glicosados, diretamente correlacionados com o grau de controle metabólico do DM.

Esses resultados foram observados entre os diabéticos tipo 1 em controle metabólico adequado, onde 41% dos pacientes examinados não apresentavam lesões cutâneas. Enquanto que no grupo de diabéticos tipo 1 em controle metabólico inadequado, com faixas etárias e duração do DM semelhantes, observou-se a presença freqüente de lesões cutâneas infecciosas e acantose nigricante. Nesse grupo em controle metabólico inadequado, apenas 6% dos pacientes não apresentavam lesões cutâneas.

Destaca-se também, nos diabéticos tipo 1, a presença de ceratose seborreica (13%), dermatose mais freqüentemente observada em pacientes de outra faixa etária (acima de 50 anos de idade). Isso sugere que a evolução da doença associada à liberação de produtos glicosados facilitaria o desenvolvimento dessas lesões.⁷

No grupo de diabéticos tipo 2, foi observado domínio de dermatoses infecciosas, como a dermatofitose e a candidíase, em relação às lesões de

ceratose seborreica e actínica. Da mesma forma, em pacientes com diabetes tipo 2 com controle metabólico inadequado, a freqüência de dermatofitoses e candidíase cutânea foi acentuadamente maior que naqueles com controle metabólico adequado. Esse dado concorda com os relatados por Gupta et al,⁹ que mostraram a presença de 26% de onicomicose em grupo de diabéticos tipo 1 e 2, correspondendo a aproximadamente um terço desses pacientes.

Se, entretanto, não foi observada relação entre o número de lesões cutâneas e a duração do DM, encontrou-se percentagens maiores de lesões como elastose solar, associadas aos processos de envelhecimento e degeneração da pele nas faixas etárias maiores, e de lesões como acne em faixas menores.

Os resultados sugerem que o DM tende a acentuar os processos de envelhecimento da pele, como mostra a Tabela 3. Constatou-se freqüência acentuada de elastose solar e ceratose seborreica em diabéticos tipo 2 e presença, significativa, de ceratose seborreica no grupo de diabéticos tipo 1, constituído de jovens (média de idade: 20 anos), independente do controle metabólico. Adicionalmente, foi observado aumento no número de lesões cutâneas de etiologia infecciosa, tanto bacterianas como fúngicas entre os diabéticos tipo 1 e 2 em controle metabólico inadequado. Tal dado sugere que o descontrole metabólico do diabético representa maior suscetibilidade a infecções cutâneas. Ainda, elas podem evoluir para manifestações mais graves nesses pacientes, resultando em acentuação da alteração metabólica e comprometimento do estado geral do paciente.¹⁰

Assim, conclui-se que o exame dermatológico cuidadoso deve ser associado ao seguimento ambulatorial dos pacientes diabéticos, a fim de proporcionar o tratamento adequado das dermatoses diagnosticadas. Dessa forma, será possível eliminar a associação de fatores que poderiam acentuar as dificuldades de controle da doença.

REFERÊNCIAS

1. Ansel JC, Armstrong CA, Song I, Quinlan KL, Olerud JE, Caughman SW, Bunnett NW. Interactions of the skin and nervous system. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997;2:23-6.
2. Beisswenger PJ, Moor LL, Curphey TJ. Relationship between glycemic control and collagen-linked advanced glycosylation end products in type I diabetes. *Diabetes care* 1993;16:689-94.
3. Bub JL, Olerud JE. Diabetes Mellitus. In: Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, McGraw-Hill, editors. Chapter 168. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1651-61.
4. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for type 2 diabetes mellitus, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.

5. Delamare M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
7. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Baillie KE, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW. Accumulation of maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993;91:2463-9.
8. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:1360-8.
9. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139:665-71.
10. Josh N, Caputo GM, Wettkamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes melitus. *N Engl J Med* 1999;16:1906-12.
11. Lugo-Somolinos A, Sanchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:408-10.
12. Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS, editors. Joslin's diabetes mellitus. 12th ed. Philadelphia: Lea-Febiger; 1985. p. 526-52.
13. McMahon MM, Bristian BR. Host defenses and susceptibility to infections in patients with diabetes mellitus. *Infec Dis Clin of North Am* 1995;9:1-9.
14. Nelson MM, Martin AG, Heffernan MP. Superficial fungal infections: dermatophytosis, onychomycosis, tinea Nigra, Piedra. Fungal diseases with cutaneous involment. In: Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw Hill; 2003. Chapter 205, Section 29, p. 1989-2005.
15. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious disease for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-3.
16. Shott S. Statistics for health professionals. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990.
17. Leonhardt JM, Heymann WR. Cutaneous manifestations of other endocrine diseases. In: Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: MacGraw-Hill; 2003. Chapter 169, p. 1662-70.
18. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:353-7.
19. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
20. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metiformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.