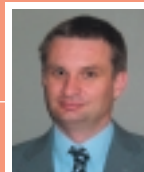


Otyłość – wpływ na wzrost ryzyka metabolicznego i rozwój powikłań



Prof. dr hab. med. Danuta Pupek-Musialik
Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Dr n. med. Paweł Bogdański
Kierownik Pracowni Edukacji, Diagnostyki i Leczenia Otyłości

Definicja

Otyłość to przewlekła choroba, którą cechuje zwiększona ilość tkanki tłuszczowej w organizmie (>25% masy dorosłego mężczyzny i >30% masy ciała dorosłej kobiety) prowadząca do pogorszenia jakości życia oraz szeregu narządowo-swoistych konsekwencji klinicznych.

Epidemiologia

Problem nadmiernej masy ciała dotyczy ok. 1 mld (!) osób na całym świecie i został uznany za pandemię XXI wieku. Ponad 30% Amerykanów to osoby otyłe. Otyłość w Europie występuje z częstością 10 do 20% wśród mężczyzn i 10 do 25% wśród kobiet. W Polsce blisko 60% mężczyzn i 50% kobiet ma nadwagę lub otyłość (wskaźnik masy ciała >25 kg/m²), a u co piątej osoby wskaźnik ten przekracza >30 kg/m². Wzrasta liczba dzieci i młodzieży z nadmierną masą ciała. 155 milionów dzieci na świecie będących w wieku szkolnym wykazuje nadwagę lub otyłość.

Przyczyny otyłości

Uwzględniając przyczynę prowadzącą do rozwoju otyłości rozróżniamy **otyłość prostą i wtórną**.

Otyłość prosta stanowi ponad 90% wszystkich przypadków otyłości, a spowodowana jest zaburzoną kontrolą przyjmowania pokarmu i/lub wydatkowania energii, co prowadzi do utrzymującego się przez dłuższy czas dodatniego bilansu energetycznego. Do licznych czynników modyfikujących równowagę pomiędzy dostarczaniem energii a jej wydatkowaniem w tym typie otyłości należą m.in. czynniki metaboliczne, neuroendokrynne, psychologiczne, środowiskowe i genetyczne. Dziedziczenie otyłości ma charakter wielogenowy. Do chwili obecnej analizą genetyczną objęto ponad 600 genów, markerów genetycznych i regionów chromosomalnych, których udział w rozwoju otyłości jest bardziej lub mniej prawdopodobny i wymaga dalszych badań. Dotychczas nie zidentyfikowano głównego genu czy mutacji, która tłumaczyłaby nadmierną masę ciała. Obecnie uważa się, że najważniejszy wpływ genotypu na masę ciała związany jest z regulacją procesów uczestniczących w przyjmowaniu energii (w postaci pokarmu) i jej wydatkowaniu. Ustalono, że udział czynników genetycznych w regulacji przyjmowania i wydatkowania energii nie przekracza 25–40%.

Otyłość wtórna obejmuje zaburzenia i choroby, których jednym z objawów jest otyłość. Wśród nich m.in.:

- endokrynopatie – zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przysadki, zespół policystycznych jajników, *insulinoma*;
- organiczne uszkodzenia podwzgórza: nowotwory, neuroinfekcje, tętniaki;
- leki: kortykosteroidy, insulina, neuroleptyki, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe;
- dziedziczne choroby i zespoły przebiegające z otyłością, np. zespół Pradera i Williego, osteodystrofia Albrighta, zespół Bardeta i Biedla, zespół Cohena.

Rozpoznawanie otyłości

Najprostszą i powszechnie przyjętą metodą rozpoznawania otyłości i nadwagi u dorosłych jest obliczenie tzw. wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). BMI obliczany jest jako iloraz wagi wyrażonej w kilogramach i wzrostu w metrach, podniesionego do kwadratu:

$$\text{BMI} = \text{waga [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$$

Poniżej przedstawiono zakresy prawidłowych wartości BMI oraz wartości charakteryzujące osoby z nadwagą i otyłością.

	BMI	Ryzyko chorób dodatkowych
Norma	18,5–24,9	Przeciętne
Nadwaga	25,0–29,9	Podwyższone
Otyłość – I stopnia	30,0–34,9	Umiarkowane
– II stopnia	35,0–39,9	Poważne
– III stopnia	≥40,0	Bardzo poważne

Ze względu na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej otyłość podzielić można na **gynoidalną (pośladkowo-udową)**, w której nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się przede wszystkim w okolicy pośladkowo-udowej oraz na **wisceralną (brzuszną)**, dla której typowe jest odkładanie tłuszczu w obrębie brzucha. Szczególne znaczenie kliniczne ma rozpoznanie otyłości brzusznej, która w szczególny sposób determinuje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związanych z otyłością.

Otyłość brzuszną rozpoznajemy na podstawie pomiaru talii, którą należy mierzyć w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i górnym grzebieniem kości biodrowej. W świetle obecnie przyjętych norm dla populacji europejskiej otyłość brzuszną rozpoznajemy, gdy obwód pasa wynosi u mężczyzn >94 cm, a u kobiet >80 cm.

Konsekwencje zdrowotne otyłości

Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju licznych chorób – Tab. 1. Niektóre z nich znacznie upośledzają stan zdrowia i przyczyniają się do przedwczesnego zgonu. Na podstawie prospektywnej analizy badania Framingham Heart Study wykazano, że 40-letnia, niepaląca kobieta z powodu otyłości traci 7,1 lat życia; mężczyzna o podobnej charakterystyce – 6,7 lat. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania poważnych powikłań medycznych związanych z otyłością w 1997 roku Światowa Organizacja Zdrowia uznała ją za chorobę.

Tab. 1. Ryzyko chorób u osób otyłych w porównaniu do szczupłych (według WHO)

Ponad 3-krotny wzrost ryzyka	2–3-krotny wzrost ryzyka	1–2-krotny wzrost ryzyka
✓ Cukrzyca typu 2	✓ Choroba niedokrwienna serca	✓ Rak (m.in. piersi u kobiet, endometrium, okrężnicy)
✓ Nadciśnienie tętnicze	✓ Choroba zwyrodnieniowa stawów	✓ Upośledzona płodność; zespół policystycznych jajników
✓ Dyslipidemia	✓ Hiperurykemia i dna moczanowa	✓ Bóle krzyża
✓ Kamica pęcherzyka żółciowego	✓ Powikłania w czasie porodu	✓ Zwiększone ryzyko anestezjologiczne
✓ Zespół bezdechu w czasie snu		✓ Nieprawidłowości płodu

Według American Heart Association otyłość, obok palenia papierosów, to podstawowy czynnik ryzyka sprzyjający rozwojowi nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i choroby wieńcowej.

Ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego jest 3-krotnie większe u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała. W młodszej populacji osób otyłych (20–45 lat) ryzyko to zwiększa się jeszcze bardziej i jest 6-krotnie większe niż u szczupłych rówieśników. Co więcej, silna relacja między ciśnieniem tętniczym a ilością tkanki tłuszczowej nie jest ograniczona do otyłości patologicznej, lecz ma charakter ciągły, bez wartości progowej. Im dłuższy okres otyłości, tym większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Dodatni związek między masą ciała a wartościami ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, jak i z wartościami podwyższonymi. Wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała maleje liczba osób z nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego (non-dippers) – co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań choroby nadciśnieniowej. Szacuje się, iż w świecie zachodnim 30–65% przypadków nadciśnienia tętniczego można bezpośrednio przypisać otyłości.

Ścisły związek pomiędzy otyłością a cukrzycą potwierdza fakt, iż spośród osób z cukrzycą typu 2 aż 90% stanowią osoby z nadmierną masą ciała. Ryzyko rozwoju cukrzycy koreluje dodatnio zarówno z czasem trwania, jak i stopniem otyłości. Oszacowano, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z BMI >35 kg/m² jest 30–40-krotnie większe w porównaniu z osobami z BMI <22 kg/m². Związek pomiędzy otyłością a cukrzycą jest szczególnie silny w sytuacji, gdy tłuszcz gromadzi się wewnątrzbrzusznie.

Otyłości towarzyszy również charakterystyczny profil lipidowy: obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, podwyższone stężenie triglicerydów oraz obecność małych gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL. Otyłość sprzyja rozwojowi zespołu bezdechu w czasie snu, który zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, pogarsza jakość życia oraz stanowi poważne zagrożenie dla użytkowników dróg.

Bardzo często u osób otyłych rozpoznać można zespół metaboliczny, który stanowi wybitnie aterogenną konstelację „starych” (tj. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej) i „nowych” (tj. m.in. nasilenie procesu zapalnego, oporność na insulinę, mikroalbuminuria czy zwiększona aktywność prozakrzepowa) czynników ryzyka miażdżycy.

Według obowiązujących kryteriów dla populacji europejskiej zespół metaboliczny rozpoznajemy po stwierdzeniu:

- otyłości centralnej (zdefiniowanej jako obwód w talii ≥ 94 cm u Europejczyków i ≥ 80 cm u Europejki)
- oraz 2. z 4. następujących czynników:
 - ✓ zwiększone stężenie triglicerydów: >150 mg/dl lub leczenie tego zaburzenia lipidowego,
 - ✓ zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL: <40 mg/dl u mężczyzn i <50 mg/dl u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego,
 - ✓ podwyższone ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg, lub leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego,
 - ✓ zwiększenie stężenia glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

Konsekwencją szczególnie niekorzystnego profilu metabolicznego osób z nadmierną masą ciała oraz zwiększonego ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego jest przyspieszony rozwój miażdżycy i jej klinicznych konsekwencji. U osób otyłych częściej niż u szczupłych dochodzi do zawału serca (2-krotnie), zaburzeń rytmu serca (10-krotnie) czy przedwczesnego zgonu (2-krotnie).

Cel terapii

Postępowanie lecznicze powinno być dostosowane do stopnia i typu otyłości, płci i wieku oraz uwzględniać choroby towarzyszące. Jako doraźny cel zaleca się redukcję masy ciała o 5–10% wagi wyjściowej, która przynosi wiele korzyści klinicznych – Tab. 2. Racjonalna szybkość redukcji masy ciała to około 2–4 kg na miesiąc.

Tab. 2. Oszacowane korzyści metaboliczne i kardiologiczne wynikające z 10% redukcji masy ciała

Ciśnienie tętnicze	Obniżenie o 10 mm Hg ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u osób z nadciśnieniem tętniczym
Cukrzyca	Obniżenie do 50% wartości początkowych glikemii na czczo u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą
Osoby zagrożone cukrzycą	>30% obniżenie stężeń insuliny na czczo >30% wzrost insulinowrażliwości 40–60% zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy
Lipidy	10% obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu 15% obniżenie stężenia cholesterolu LDL 30% obniżenie stężenia triglicerydów 8% wzrost stężenia cholesterolu HDL
Śmiertelność	>30% zmniejszenie liczby zgonów związanych z cukrzycą >40% zmniejszenie liczby zgonów związanych z otyłością

Terapia otyłości

Podstawą leczenia otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego. Terapia w każdym przypadku powinna być kompleksowa i opierać się na zaleceniach dietetycznych, zwiększeniu aktywności fizycznej i modyfikacji stylu życia. Część pacjentów dodatkowo kwalifikuje się do nowoczesnej farmakoterapii. Niektórzy wymagają leczenia chirurgicznego.

Zalecenia dietetyczne

Przed wdrożeniem leczenia dietetycznego należy zawsze ustalić zapotrzebowanie energetyczne dla danego pacjenta. Dobbowe zapotrzebowanie energetyczne zależy od wieku, płci, masy ciała oraz aktywności fizycznej. Dla realizacji zalecenia redukcji masy ciała o 0,5–1 kg tygodniowo należy spożywać o 600–1000 kcal mniej, w stosunku do potrzeb organizmu. Należy uwzględnić właściwy rozkład posiłków w ciągu dnia oraz odpowiednią zawartość poszczególnych składników żywieniowych. Posiłki powinny być spożywane regularnie, o stałych porach i w zmniejszonych porcjach. Należy bezwzględnie spożywać śniadania, natomiast ograniczyć jedzenie wieczorem. Zaleca się zwiększenie spożycia warzyw i wody oraz ograniczenie tłuszczów zwierzęcych i pokarmów węglowodanowych o wysokim indeksie glikemicznym.

Zwiększenie aktywności fizycznej – integralny składnik programu odchudzania

Należy uświadomić choremu, że jakikolwiek wysiłek fizyczny jest lepszy niż żaden. Trzeba wykorzystywać każdą okazję do ruchu. W leczeniu otyłości poleca się ćwiczenia ogólnokondycyjne – marsz, jazdę na rowerze, pływanie, taniec. Nie zaleca się ćwiczeń siłowych oraz ćwiczeń krótkotrwałych wymagających dużego wysiłku. Intensywność ćwiczeń powinna być dostosowana do możliwości danego pacjenta.

Leczenie farmakologiczne – kiedy i dla kogo?

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenie farmakologiczne należy rozważyć u chorych z BMI przekraczającym 30 kg/m² lub – gdy współistnieją dodatkowe czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie, jak: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca – przekraczającym 27 kg/m². Oczekiwane korzyści wynikające z włączenia leku powinny wyraźnie przewyższać ryzyko potencjalnych działań niepożądanych. Leczenie farmakologiczne powinno być włączone, gdy konwencjonalne kompleksowe leczenie niefarmakologiczne w postaci diety niskokalorycznej, zwiększonej aktywności fizycznej i modyfikacji zachowań było nieefektywne – tj. redukcja masy ciała w okresie 3–6 miesięcy wyniosła mniej niż 5% wagi początkowej. Obecnie na obszarze Unii Europejskiej do przewlekłego leczenia farmakologicznego dopuszczono jedynie trzy substancje: **sibutraminę, orlistat i rimonabant**.

Sibutramina – ośrodkowo działający inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny – zmniejsza przyjmowanie pokarmu poprzez wywoływanie uczucia sytości, co wyraża się szybszym osiaganiem przez pacjentów poczucia „pełności”, prowadzącego w efekcie do zakończenia jedzenia. Mechanizm obserwowanej pod wpływem sibutraminy redukcji masy ciała związany jest także z ośrodkowym pobudzeniem układu adrenergicznego i zwiększeniem wydatku energetycznego. W Polsce są obecnie dostępne trzy preparaty, których substancją czynną jest sibutramina – do stosowania raz na dobę w dawce 10 lub 15 mg. Wskaźnikiem efektywności jej stosowania jest stopień redukcji masy ciała. Po 3-miesięcznej terapii dawką 10 mg/d powinien on wynosić >5% początkowej masy ciała. Z kolei, gdy redukcja masy ciała jest wówczas mniejsza niż 2 kg, stanowi to podstawę do odstawienia sibutraminy. Natomiast, gdy osiągnięty efekt waha się pomiędzy 2 a 4 kg, dawkę można zwiększyć do 15 mg/d. Przy braku odpowiedzi po dalszych 3 miesiącach terapii lek należy odstawić. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: suchość w jamie ustnej, zmęczenie, uczucie niepokoju, zaparcia, bezsenność, bóle głowy. Ze względu na potencjalny wzrost ciśnienia tętniczego i/lub częstości serca – szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem – wymagana jest kontrola ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku terapii. Dostępne preparaty to Meridia, Lindaxa i Zelixa.

Orlistat jest silnym i nieodwracalnym inhibitorem lipazy trzustkowej i żołądkowej, hamując w ten sposób trawienie tłuszczów i upośledzając ich wchłanianie. W efekcie około 30% spożytego tłuszczu, składnika pokarmowego o najwyższej wartości energetycznej, zostaje wydalone z kałem. Brak redukcji masy ciała o >5% podczas 3-miesięcznej terapii stanowi wskazanie do jej przerwania. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: tłuszczowe stolce, plamienie tłuszczowe, zwiększenie liczby wypróżnień, luźne stolce, parcie na stolec, dyskomfort w jamie brzusznej. Na rynku europejskim i amerykańskim jest obecny pod nazwą Xenical.

Rimonabant jest antagonistą receptora kannabinoidowego-1 (CB1). Efektem jego działania jest hamowanie apetytu. W zarejestrowanej dawce 20 mg jest skuteczny (spadek masy ciała o 5–10%) u 60–70% pacjentów. Wykazuje dodatkowy korzystny wpływ na parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej; ułatwia rzucenie palenia papierosów. Na rynku europejskim jest dostępny pod nazwą Acomplia. W odróżnieniu od sibutraminy i orlistatu rimonabant nie został zarejestrowany przez FDA do sprzedaży na rynku Stanów Zjednoczonych. Oceny wymaga bezpieczeństwo leku w zakresie działań niepożądanych w postaci depresji, niepokoju i myśli samobójczych.

Terapia chorób związanych z otyłością

Terapia nadciśnienia tętniczego

W większości opublikowanych ostatnio wytycznych podkreśla się znaczenie redukcji masy ciała jako jednej z najbardziej efektywnych strategii niefarmakologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie masy ciała o 5,1 kg związane jest z obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o odpowiednio 4,4 mm Hg i 3,6 mm Hg.

Ważnym aspektem klinicznym przy wyborze optymalnej terapii hipotensyjnej wśród osób z nadmierną masą ciała jest wpływ stosowanej terapii na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Istnieją dowody wskazujące, że wdrożenie terapii z zastosowaniem diuretyków lub β -blokerów może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowych przypadków cukrzycy typu 2, w porównaniu z terapią opartą na inhibitorach ACE i sartanach.

Pomimo braku badań z twardymi punktami końcowymi, które jednoznacznie mogłyby potwierdzić rolę inhibitorów ACE w leczeniu tej grupy chorych, obecnie najwięcej danych wskazuje na wybór tej grupy leków jako najwłaściwszych u otyłych chorych na nadciśnienie.

Coraz większa liczba danych wskazuje, że korzyści ze stosowania inhibitorów konwertazy są większe niż wynikające jedynie z ich działania hipotensyjnego. Wśród dodatkowych zalet wymienia się działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne. Stosowanie tych leków jest korzystne zwłaszcza w przypadku współistnienia przerostu lewej komory serca, jego niewydolności i hiperfiltracji kłębuszkowej – elementów często spotykanych u osób otyłych.

Leki z tej grupy również korzystnie wpływają na profil lipidowy i funkcję śródbłonna, a ponadto zwiększają insulinowrażliwość. Dodatkową zaletą inhibitorów ACE jest hamujący wpływ na zwiększoną aktywność układu współczulnego u osób otyłych. Wydaje się, że przy wyborze optymalnego preparatu z grupy inhibitorów ACE, należy uwzględnić jego zdolność do skutecznego hamowania lokalnych, tkankowych układów renina-angiotensyna-aldosteron.

Należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów z nadmierną masą ciała wymagać będzie politerapii. Stopień kontroli nadciśnienia tętniczego wśród otyłych pacjentów jest znamienne niższy, niż w populacji hipertoniców z prawidłową masą ciała. Sugerowana kolejność włączania kolejnych grup leków to dołączenie do inhibitorów ACE antagonistów receptora dla angiotensyny II, długodziałających niedydropirydynowych blokerów kanału wapniowego lub małych dawek diuretyków tiazydopodobnych. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leków z 3 grup (w tym diuretyku), rozpoznajemy nadciśnienie odporne na leczenie. Ważnym pozostaje fakt, aby jako przyczynę oporności na leczenie wykluczyć często współistniejący w tej grupie chorych zespół bezdechu sennego. U osób z opornym nadciśnieniem tętniczym powinno rozważyć się włączenie małych dawek β -blokerów, zwłaszcza tych o korzystnym wpływie na insulinoporność, jak np. karwedilol, α -blokerów lub spironolaktonu.

Terapia zaburzeń lipidowych

Stratyfikacja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, przy użyciu powszechnie dostępnych kalkulatorów ryzyka (Framingham, SCORE), stanowi podstawę do ustalenia celów leczenia hipolipemicznego w oparciu o obowiązujące standardy. W przypadku większości pacjentów z dyslipidemią najważniejsze i kluczowe znaczenie w leczeniu mającym na celu zmianę profilu lipidowego u danego pacjenta, będzie obniżenie stężenia cholesterolu zawartego w lipoproteinach o małej gęstości – głównego celu terapii hipolipemizującej. Jako lek z wyboru do osiągnięcia optymalnego stężenia cholesterolu frakcji LDL stosuje się statyny. Należy podkreślić, iż korzyści wynikające z leczenia statynami wyrażone m.in. spadkiem incydentów sercowo-naczyniowych są tym większe, im znaczniejsze zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i im dłuższy okres leczenia.

W przypadku nie osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL, należy rozważyć zwiększenie dawki statyny lub dołączenie ezetymibu lub fibratów. Należy pamiętać, iż po uzyskaniu rekomendowanych stężeń cholesterolu LDL, dalsze postępowanie terapeutyczne skoncentrowane powinno być na uzyskaniu zalecanych stężeń triglicerydów oraz cholesterolu HDL.

Należy podkreślić, że u osób otyłych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej nawet niewielka redukcja masy ciała przynosi wymierne korzyści. Zmniejszenie masy ciała o 10 kg pozwala zmniejszyć stężenie triglicerydów o 30% oraz podwyższyć stężenie cholesterolu HDL o 8%. W korzystny sposób wpływa także na cholesterol LDL.

Terapia cukrzycy typu 2

Bardzo istotnym jest odpowiednie leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. U wszystkich chorych z nadwagą lub otyłością rekomenduje się redukcję masy ciała, jako podstawowy element kompleksowej terapii. Wśród leków doustnych, po wykluczeniu wszystkich przeciwwskazań, preferowane są pochodne biguanidyn. Przy braku skuteczności terapii opartej na zmianie stylu życia oraz stosowaniu metforminy należy rozważyć leczenie skojarzone.