

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – ОТ ПРЕПОРЪКИТЕ КЪМ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Д-р Здравко Каменов, доц. Владимир Христов, д-р В. Карамфилова
Клиника по ендокринология, МБАЛ “Александровска”, МУ, София

Цел на това проучване беше да се обективизира информираността на ОПЛ в България по отношение на метаболитния синдром (МС) и захарния диабет тип 2 (ЗД2). **Участници** - 1210 общопрактикуващи лекари (ОПЛ) - около 1/4 от всички в България, лекуващи 1 139 406 пациенти, вкл. 53 472 пациенти с диабет. **Методика** – отговори на специално подготвена за проучването анкета, състояща се от 28 въпроса за рисковите фактори, профилактиката, диагнозата, лечението и мониторирането на МС и ЗД и късните му усложнения. **Участието** беше писмено и анонимно. **Набирането на данните** се реализира в периода март-ноември 2004. **Резултати** – в проценти е представена честотата на избор на различните отговори:

Кои от следните състояния са предиабетни:

- нарушена гликемия на гладно – **10.7%**,
- нарушен глюкозен толеранс – **18.9%**,
- и двете – **60.6%**,
- не знаят – **9.8%**.

Кои от изброените критерии определят метаболитния синдром:

1. нарушен въглехидратен толеранс или захарен диабет – **74.8%**,
2. инсулинова резистентност – **38.6%**,
3. артериална хипертония (над 130/85 мм Hg) – **51.7%**,
4. триглицериди > 1,7 ммол/л – **66.1%**,
5. HDL < 0,9 ммол/л за мъже и < 1,0 ммол/л за жени – **56.5%**,
6. висцерално затлъстяване (обиколка на талията над 102 см за мъже и над 88 см за жени) – **60.7%**,
7. преживян остър сърдечно-съдов инцидент – **7.2%**.

Кои са прицелните нива на гликиран хемоглобин (HbA1c) за добър гликемичен контрол:

- < 7,5% – **7.2%**;
- < 7,0% – **17.5%**;
- < 6,5% – **55.5%**;
- не знаят – **19.7%**.

Представени са отговорите и на други въпроси. **В обсъждането** се дискутират различията в определенията на метаболитен синдром, таргетните нива

на НbA1c и др. в световен мащаб. Анализира се значението на тези различия и други субективни и обективни фактори за пропуските в информираността на ОПЛ. Привеждат се данни за подобна международна студия при GP. **Вместо заключение** се цитира проучване, в което се съпоставя ефектът от повишения брой на ОПЛ или на тесните специалисти върху смъртността на населението и се установява, че по-високият брой ОПЛ корелира с по-ниска смъртност.

ВЪВЕДЕНИЕ

В края на миналия век стана ясно, че метаболитният синдром (МС) и захарният диабет тип 2 (ЗД) имат мултифакторна патогенеза и фундаментално значение за ССЗ, които са водеща причина за смъртност, а с това представляват и социално-значима патология от първостепенно значение, но са потенциално прогнозируеми и е възможна профилактиката им. Данните от големите студии на доказателствената медицина наложиха понижаване на прицелните нива на кръвната захар, липидите и артериалното налягане, както и препоръки за намаляване на индекса на телесната маса (ИТМ) и обиколката на талията.

Общо-практикуващите лекари (ОПЛ) са първа линия в диагностиката и лечението на социално-значимите заболявания. Познаването на съвременните концепции за откриване на рисковите фактори, ранна и активна профилактика и комплексно лечение на МС и ЗД би допринесло за намаляване на смъртността и подобряване на качеството на живота на нацията.

Цел на това проучване беше да се обективизира информираността на ОПЛ в България по отношение на МС и ЗД2. То беше част от голямата инициатива на Академия Кардиология за повишаване на квалификацията на ОПЛ и съставлява диабетното рамо на проучването **BULPRAKT-HEART-study (BULgarian PRospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in HEART Disease Treatment And Prophylaxis)**. Ръководител на "диабетното направление" на тази програма е доц. Владимир Христов.

Участници - 497 ОПЛ, които се грижат за 24 607 пациенти с диабет, взеха участие в анкетата първоначално. По-нататък проучването беше разширено до 1210 ОПЛ (около 1/4 от всички в България) с 1 139 406 пациенти, вкл. 53 472 пациенти с диабет. Тези резултати са представени тук.

Методика – отговори на специално подготвена за проучването анкета, която се състоеше от 28 въпроса за рисковите фактори, профилактиката, диагнозата, лечението и мониторирането на МС и ЗД и късните му усложнения. Участието беше писмено и анонимно. Набирането на данните се реализира в периода март-ноември 2004.

Резултати – в проценти е представена честотата на избор на различните отговори, получени на някои ключови въпроси от анкетата.

Кои от следните състояния са преддиабетни?

- нарушена гликемия на гладно - НГГ (кр. захар от 6,1 до 6,9 ммол/л) – **10.7%**
- нарушен глюкозен (въглехидратен) толеранс – НГТ (кр. захар на 120 мин при орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) между 7,8 и 11,1 ммол/л) – **18.9%**
- и двете – **60.6%**
- не знаят – **9.8%**

Кои от изброените критерии определят метаболитния синдром?

- нарушен въглехидратен толеранс или захарен диабет – **74.8%**

- инсулинова резистентност – **38.6%**
- артериална хипертония (над 130/85 мм Hg) – **51.7%**
- триглицериди > 1,7 ммол/л – **66.1%**
- HDL < 0,9 ммол/л за мъже и < 1,0 ммол/л за жени – **56.5%**
- висцерално затлъстяване (обиколка на талията над 102 см за мъже и над 88 см за жени) – **60.7%**
- преживян остър сърдечно-съдов инцидент – **7.2%**

Кои са прицелните нива на гликиран хемоглобин (HbA1c) за добър гликемичен контрол?

- < 7,5% – **7.2%**
- < 7,0% – **17.5%**
- < 6,5% – **55.5%**
- не знаят – **19.7%**

През какъв период от време контролирате HbA1c?

- на 3 месеца – **16%**
- на 6 месеца – **23.1%**
- всеки месец – **0.8%**
- не контролирам – **36.6%**
- не отговорили – **23.5%**

Кои са нормалните стойности на ИТМ?

- 18,5-25 – **29.5%**
- 19-24 – **35.6%**
- 21-25 – **16.4%**
- не знаят – **18.5%**

Коя от стойностите на ИТМ показва затлъстяване?

- > 25 – **29.5%**
- > 30 – **44.4%**
- > 35 – **13.8%**
- не знаят – **12.3%**

Коя от посочените дози на Метформин е тахимальна?

- 3 x 850 mg – **50.1%**
- 2 x 850 mg – **17.5%**
- 3 x 500 mg – **5.2%**
- не зная – **7.4%**
- не отговорили – **19.8%**

Какъв е подходът Ви в лечението на захарен диабет тип 2?

- монотерапия – **54.1%**
- комбинирана перорална терапия – **27.4%**
- ранно включване на инсулин – **4.6%**
- не отговорили – **13.9%**

Кои от посочените групи медикаменти се използват за понижаване на кръвна-та захар (може да има повече от един верен отговор)?

- статини – **5.8%**
- СУП (сулфониурейни препарати) – **84.9%**
- тиазOLIDиндиони – **13%**
- фибрати – **6.2%**
- бигваниди – **58.9%**
- алфа-глюкозидазни инхибитори – **21.9%**
- глюкагон – **4.6%**

Кой от посочените медикаменти крие реален риск от хипогликемия (може да има повече от един верен отговор)?

- Метформин – 17.3%
- Розиглитазон – 1.4%
- Глюкобай – 12.3%
- Манинил – 45.5%
- Инсулин – 74.8%

Кои са прицелните нива за оптимален контрол на артериалното налягане при захарен диабет?

- до 120/80 – 47.9%
- до 130/85 – 34.6%
- до 140/85 – 6.4%
- не отговорили – 11.1%

Кой е медикаментът на първи избор за лечение на артериална хипертония при захарен диабет?

- АСЕ-инхибитори – 78.7%
- АТ₁-рецепторни блокери – 8.9%
- калциеви блокери – 12.1%
- бета-блокери – 3%
- диуретици – 4.2%

ОБСЪЖДАНЕ

По отношение на предиабетните състояния, нормалната гликемия и ЗД понастоящем се използват следните критерии.

		На гладно (mmol/L)	ОГТТ-2ч. (mmol/L)
Норма		< 6.1(5.6)	< 7.8
Предиабетни състояния	НГГ	6.1(5.6) – 6.9	
	НГТ		7.8 – 11.0
ЗД		≥ 7.0	≥ 11.1

Като горна граница на нормалната плазмена гликемия вече се възприема стойността 5.6, която е поставена в скоби. Почти два пъти повече от участниците считат НГТ за предиабетно състояние в сравнение с тези, които приемат НГГ. Най-вероятно причината е сравнително по-скорошното дефиниране на категорията НГГ. Всеки десети лекар не разпознава тези състояния, които са критична точка за превантивна интервенция.

Познаването на МС е от голямо значение за адекватната оценка на сърдечно-съдовия риск и беше заложено като основен показател за информираността на ОПЛ. Затова на него ще бъде отдадено особено внимание. Анализът на отговорите на въпроса за компонентите на МС показва най-голяма убеденост по отношение на нарушенията на възлехидратната обмяна (75%) и несигурност за артериалната хипертония (52%). Спектърът между тях включва висцералния обезитет, високите триглицериди и ниските HDL. Тези елементи са най-добре познати, тъй като присъстват и в двете най-широко приети понастоящем дефиниции на МС. Не така стоят нещата по отношение на инсулиновата резистентност. Тя се приема като една от възможностите в задължителното условие в определението на Световната здравна организация (WHO). Според него за диагнозата МС е необходимо да е налице ЗД или нарушена гликемия на гладно (НГГ) или нарушен глюкозен толеранс (НГТ) или обективизирана ИР (например с кламп-техника). Към това състояние следва да са добавени поне 2 от следните нарушения:

АБДОМИНАЛЕН ОБЕЗИТЕТ (отношение талия/ханш)	мъже > 0.9 жени > 0.85
ПОВИШЕНИ ТРИГЛИЦЕРИДИ или ПОНИЖЕН HDL-C	> 1.7 mmol/L
	мъже < 0.9 mmol/L жени < 1.0 mmol/L
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ	> 140/>90 mmHg
Албуминурия или албумин/креатинин	> 20 mcg/min > 30 mg/g

Другото общоприето и по-често използвано определение е това от Третия доклад на National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III (ATP III). То дефинира МС при наличието на поне 3 от следните 5 компонента:

АБДОМИНАЛЕН ОБЕЗИТЕТ (обиколка на талията)	мъже > 102 см жени > 88 см
ПОВИШЕНИ ТРИГЛИЦЕРИДИ	> 1.7 mmol/L
ПОНИЖЕН HDL-C	мъже < 1.0 mmol/L жени < 1.3 mmol/L
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ	> 130/>85 mmHg
ХИПЕРГЛИКЕМИЯ	> 6.1 (5.6) mmol/L

Така представени, двете определения по същество са много близки, но имат и редица различия. Така например, дори и математически погледнато, определението на WHO “1 плюс 2 от 4” има 11 комбинации, характеризиращи различни рискови профили и клинични фенотипи, докато това на NCEP-ATP III – “3 от 5”, дава 16 комбинации. Естествено се налага въпросът дали тези комбинации са еднозначни по отношение на дефинирания от тях риск. Възникват и редица други въпроси, които предизвикаха полемика в научните среди. В началото на август 2005 г. Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD) излязоха със съвместна статия, озаглавена “The metabolic syndrome: time for a critical appraisal”, публикувана съответно в техните списания *Diabetologia* и *Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism*. В нея се указват редица слабости на използваните определения на МС:

- Те включват група от рискови фактори (РФ), но до момента няма публикуван анализ, който да мотивира защо са точно тези.
- Тези РФ имат различна роля и тежест – например наличието на ЗД увеличава риска от коронарна болест 5 пъти, от ССЗ – 3.6x и общата смъртност – 2.1x, докато наличието на МС – съответно 3.5, 2.7 и 1.5x. От този и други анализи се оказва, че наличието на МС крие по-малък риск от наличието например само на диабет, т.е. “цялото” не е по-голямо от сбора на съставните си части.
- Не са включени други сериозни РФ като фамилност, хипокинезия, възпалителни показатели, възраст, пол, тютюнопушене, LDL и др.
- Не се отчита степенята на изява на отделните РФ – няма количествена оценка на риска (както например във Framingham-алгоритъма)
- Няма проучване, сравняващо ефекта на заместване на някой от включените показатели с друг - невключен.
- Не се отчитат расови особености – напр. разликите в средната обиколка на талията за жълта и кавказка раса.
- Лечението на МС е концептуално сходно с лечението на съставните му елементи

Съществен е въпросът за ИР:

- ИР не е включена в NCEP-АТР III, **макар да се счита за патофизиологична основа** на МС
 - Няма сигурни критерии за това кое е норма и кое е ИР
 - Инсулин-медицираната глюкозна утилизация варира значително при видимо здрави мъже без диабет
 - Методите за определяне на инсулина не са достатъчно стандартизирани
- Тези аргументи предполагат вариабилност както в лабораторните резултати, така и в тяхната интерпретация. Ако се проследи “историята на МС”, става ясно, че ИР не винаги е била считана за необходима като диагностичен критерий може би точно поради тези причини.

1947 Vague	Централното затлъстяване е най-съществено
1988 Reaven	Инсулиновата резистентност е фундаментална
1999 WHO	Инсулинова резистентност
2001 NCEP АТР-III	Централно затлъстяване
2005 IDF	Централно затлъстяване , а ИР не е задължителна

Резонен е въпросът коя дефиниция е по-добра по отношение на предиктивната си мощ за МС? За съжаление досега има само 3 сравнителни студии - 2 в полза на NCEP-АТР III и 1 в полза на WHO.

И така, трябва ли да говорим за “синдром” или да диагностицираме и лекуваме всяко нарушение отделно? Не е ли МС една подвещаща диагноза [4]? **Мит ли е** метаболитният синдром [5]?

Един опит за излизане от деликатната ситуация е новото определение на МС според **Международната диабетна федерация (IDF)** [6], което има претенцията да бъде световно възприето. В него се решават някои частни проблеми като например въвеждането на расови параметри на задължителния показател – обиколката на талията, но основните въпроси остават. Според това определение за диагнозата МС е необходимо обиколката на талията да е над 94 см при мъжете и над 80 см при жените. Към този показател следва да се добавят поне 2 от следните:

ТРИГЛИЦЕРИДИ*	> 1.7
HDL-C*	мъже < 1; жени < 1.3
ХИПЕРТОНИЯ*	≥ 130/ ≥ 85
НГГ**	≥ 5.6

* или провеждано лечение; ** или установен вече ЗД2.

Препоръчва се ОГТТ, но не е задължителен за диагнозата на МС.

В това най-ново определение на МС правят впечатление основно 3 детайла – липсата на елемент като ИР, намалението на нормите за обиколката на талията и нормалната гликемия на гладно.

След всичко казано, **защо продължаваме да работим с тези дефиниции на МС?**

Отговорите могат да бъдат:

- няма други по-добри определения
- тези са прости
- тези вече се знаят
- всяко следващо ще се изправи пред същите проблеми
- целта е наличието на някои от тези лесно-достъпни за регистрация, РФ да индуцира търсенето и на други РФ, последвано от комплексна профилактика и лечение.

По отношение на прицелните нива на гликирания хемоглобин А1с също няма единомислие в световен мащаб. ADA както през 1999 г. [7], така и през 2005 г. приема като цел 7% [8]. Също в САЩ Американската асоциация на клиничните ендокринолози (ААСЕ) през 2002 г. препоръчва 6.5% [9]. IDF през 1999г. [10] и през 2005 г. [11] приемат като таргетно ниво за HbA1c стойността 6.5%, която все повече се налага. Подгържането на такъв гликемичен контрол осигурява оптимална протекция не само по отношение на микросъдовите усложнения, но и значително забавя прогресията на макросъдовите промени и следва да бъде терапевтична цел при съобразяване на реалния хипогликемичен риск за конкретния пациент. Около половината запитани са отговорили правилно, но всеки пети не е бил информиран за този най-съществен показател за контрол на диабета.

Контролът на HbA1c (или както вече по-често се нарича само А1с) зависи от стабилността в протичането на диабета и се препоръчва да бъде на 2–6 месеца [11]. На този въпрос не е отговорил всеки четвърти от анкетираните, а всеки трети не контролира този показател.

За ИТМ се използва класификацията:

<18.5	поднормено тегло
18.5–24.9	нормално тегло
25–29.9	наднормено тегло
30–34.9	затлъстяване I степен
35–39.9	затлъстяване II степен
>40	затлъстяване III степен

Ако се приеме, че посочилите като нормален интервала 19–24 са били близко до верния отговор, то гвама от всеки трима са били информирани по този показател, а близо половината са посочили ИТМ, след който се говори за затлъстяване.

Следващата група от представените въпроси касаят хипогликемизиращата и хипотензивната терапия, които имат редица общи черти:

- Значително намаляване на целевите нива на кръръвната захар и АН.
- Макар че най-често в по-леките случаи се започва с един медикамент, съвременните консенсуси препоръчват ранно включване на втори, евентуално трети медикамент преди достигане на тахималните дози на първия. Това е продиктувано от редица съображения:
 - Бързо изчерпване на възможностите на монотерапията
 - Намаляване на страничните ефекти при тахималните дози
 - По-комплексно повлияване на сложния патогенетичен механизъм на хипергликемията и хипертонията при диабет.

Така например при “класическия” пациент с втори тип диабет (ИР и повишен ИТМ) средство на избор е метформин с обичайна доза около 2 000 мг и тахимална 3 x 850 мг. Тъй като освен ИР е налице и неадекватна секреторна функция на панкреаса, при недостатъчен ефект от метформин като втори медикамент се добавя сулфанилуреен секреттагог, втори инсулинов очувствител (глитазон) или акарбоза. През последните години се наложи и ранното включване на инсулин (най-често вечер), който да намали нощната чернодробна глюконеогенеза и да съхрани по-дълго капацитета на ендогенната инсулинова секреция за фина настройка на гликемичния контрол.

От списъка на хипогликемизиращите медикаменти категорично следва да се изключи глюкагонът, който има точно обратен ефект. В последно време се натрупала много данни за това, че ендотелната дисфункция е тясно свързана както със

съдовите поражения, така индиректно и с дисгликемични ефекти. В този смисъл плейотропните съдови действия на статините и фибратите имат отношение и към гликемичния контрол, но това засега не е достатъчно основание, за да бъдат квалифицирани като хипогликемизиращи средства. Макар и да се използват за намаляване на КЗ, метформин, розиглитазон и акарбоза крият много нисък реален риск от хипогликемия.

Днес се приема, че артериалното налягане при пациент със ЗД без бъбречни усложнения трябва да бъде до 130/80 mmHg [8, 11]. Редица големи клинични проучвания при високорискови пациенти с диабет или бъбречни увреждания (UKPDS, MDRD, HOT, AASK, RENAAL, IDNT*) показаха, че броят на прилаганите медикаменти е средно 3.2. Предвид спецификата на АХ при ЗД, от съществено значение е да се използват метаболитно неутрални медикаменти с допълнителни благоприятни (например бъбречни) ефекти. Средство на избор са АСЕ-инхибиторите и блокерите на ангиотензин II-рецепторите тип 1 (АРБ).

Обобщавайки показаните и другите, непредставени резултати от това проучване, може да се каже, че се констатира удовлетворяваща информираност, но в някои области на диabetологията са налице пропуски. Те са обусловени както от обективни, така и от субективни фактори. В световен мащаб липсва консенсус по някои ключови проблеми и дефиниции. В лекционните курсове обикновено се търси синхрон с Американските или Европейските ръководни линии. Различията между-народни становища се пречупват и адаптират към нашите условия в периодично създаването насоки за клинична практика на локалните за страната ни гружества, чиято актуализация не винаги е достатъчно своевременна. Поради ограничения финансов ресурс на тези гружества, необходимата работа по следдипломната квалификация се поема и от фармацевтични фирми, което предполага акценти в приоритетните им направления. Най-сетне в съображение влизат и фармако-икономическите аспекти, регламентирани от разпоредбите на Здравната каса и лимитирани от финансовия статус на конкретния пациент. Подобно е положението и в гругите области на медицината. Така се създава ситуация, в която представителите на най-младата и хетерогенна специалност “Обща медицина” са обект на твърде мощен поток от първична и модифицирана информация, която не винаги е възможно да бъде асимилирана или съхранена.

Това състояние на нещата в никакъв случай не е характерно само за България. Един пример за съпоставка е студията TNS Sofres survey, проведена с 12-минутно телефонно интервю със системата CATI (Computer Assisted Telephone Interviewing) при 661 ОПЛ във Франция, Великобритания, Полша, Канада и Сингапур през октомври–ноември 2003 г. Авторите отчитат голяма разлика между предполагаемата от запитаните добра информираност за МС (дефиниция на NCEP-ATP III) и **реалното** познаване на неговите елементи.

	Общо	Fr	UK	Pol	Can	Sin
Смятат, че знаят/са чували за МС (% от всички запитани)	84	65	83	98	89	82
От тях реално знаят (%):						
поне 1 критерий	80	66	60	88	93	98
поне 3 критерия	36	28	13	28	60	65
и петте критерия	4	1	1	1	11	14
Не знаят нито един критерий	20	34	40	12	7	2

* UKPDS=United Kingdom Prospective Diabetes Study; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; HOT=Hypertension Optimal Treatment; AASK=African American Study of Kidney Disease; RENAAL=Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; IDNT=Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial;

Вместо заключение е уместно да се представят данните на едно проучване за значението на броя на тесните специалисти и лекарите от първичната помощ върху смъртността на населението [12]. **То се провежда в 3 075 окръга (99.9% от всичките) в САЩ.** Като лекари от първичната помощ се включват тези със специалности Обща медицина, Вътрешни болести и Обща педиатрия. Критерий за оценка е общата смъртност за периода 1996–2000 г. Оказва се, че увеличението на броя на лекарите в първичната помощ с **1 на 100 000 популация (20% увеличение)** води до намаление на общата смъртност с 6% и детската смъртност с 3%. Изводите на авторите са, че повишеният брой лекари в първичната помощ **корелира с** по-ниска смъртност, докато по-големият брой специалисти или съотношението специалисти/лекари от първичната помощ няма благоприятен ефект върху смъртността.

КНИГОПИС

1. World Health Organization (1999) Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. World Health Organization, Geneva
2. Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (2001) Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486–2497
3. R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini and M. Stern. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Diabetologia; Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism 4 August 2005
4. Metabolic Syndrome: A Misleading 'Diagnosis'. Joint European/ADA paper. August 2005
5. Gale E. A. M. The myth of the metabolic syndrome. Diabetologia; Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism, 16 юли 2005
6. Alberti KGMM. International Diabetes Federation Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 1st international Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin, 14 April 2005
7. American Diabetes Association. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 1):S1-S114
8. American Diabetes Association. 2005 Clinical Practice Recommendations. www.diabetes.org
9. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocrine Pract, 2002
10. European Diabetes Policy Group. Diabetic Medicine 1999;16:716-30;
11. IDF Clinical Guidelines Task Force, Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
12. Tokarski C. More Primary Care Physicians Leads to Lower Mortality Rates. Medscape Medical News, March 23, 2005 no Health Affairs. published online March 15, 2005.