Таксономске недоумице употребе термина за означавање истовремене присутности и повезаности више болести код пацијената

Taxonomic miscellaneous terminology for description of simultaneous presence and connection of various diseases in patients

Филип Михајловић, Александар Милосављевић, Душан Ђурић

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац

Filip Mihajlovic, Aleksandar Milosavljevic, Dusan Djuric

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 14.06.2016.
PRIHVAĆEN 06.10.2016.

RECEIVED 14.06.2016.
ACCEPTED 06.10.2016.

САЖЕТАК

Циљ. У савременој медицинској терминологији не постоји консензус о употреби термина који се односе на истовремено присуство више болести код пацијената. Због клиничког значаја неопходно је да значење ових термина буде јасно. Сprovedено истраживање има за циљ да укаже на значај стварања разлике међу терминима "коморбидитет" и "полиморбидитет", како при употреби ових термина у литератури, тако и у медицинској комуникацији уопште.

Метод. Рад је конципиран као системски прегледни чланак, који се заснива на анализи студија према употреби термина "коморбидитет" и "полиморбидитет".

Резултати. Пажљивом претрагом и анализом студија, у потрази за тачним дефиницијама и описима ових појмова, дошло се до резултата према којима су анализиране студије груписане у две категорије према сличности коришћења поменутих термина за објашњење различитих медицинских стања, које би биле од опште користи за будућа објашњења.

Закључак. Јасним успостављањем разлике међу терминима, трошкови здравствене заштите, нарочито на примарном нивоу, полипрагмазија и инетеракције лекова би се у значајној мери редуковали или, чак, свели на минимум.

Кључне речи: болест; коморбидитет; терминологија као тема.

ABSTRACT

Objective. In modern medicinal terminology there is no consensus for using the terms that describe simultaneous presence of more diseases in patients. It is of clinical importance for the meaning of these terms to be clear. The research conducted has for goal to point to meaning of creating difference between terms "comorbidity" and "polymorbidity" for use of these terms in literature as well as in medical community in general.

Method. The work is designed as systematic review, which is based on the analysis of the studies; the following terms were used "comorbidity" and "polymorbidity".

Results. After careful examination and analysis of the studies in the search for the exact definition of these terms, the results have shown that the analyzed studies were grouped in the two categories according to the similarities of utilization of the mentioned terms for explaining different medical conditions, which would be beneficial for future clarifications.

Conclusion. Establishing clear differences between the terms, the cost of health care, particularly at the primary level, and polypragmasy and drugs interactions would be significantly reduced or even minimized.

Key words: disease; comorbidity; terminology as topic.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Filip Mihajlovic, Novice Rankovica br.9, 34113 Stanovo, Kragujevac, tel. 064/3857063, E-mail: f.mihajlovic@yahoo.com

Filip Mihajlovic, Novice Rankovica No. 9, 34113 Stanovo, Kragujevac, Serbia, Phone: +381643857063, E-mail: f.mihajlovic@yahoo.com

УВОД

Термини и дефиниције који се користе у контексту вишеструких истовремених болести описане у различитој медицинској литератури, нису добили одговарајућу пажњу, до данас. Покушај да се разјасне такономске недоумице око примене различитих термина који се односе на медицинска стања започет је уводом семинара др Alvan R. Feinstein-a, не тако далеке 1970. године:

"Упркос томе што се пацијенти са више од једне дијагностиковане болести, често јављају лекарима ради контроле и компликација болести, тим узајамним везама више болести није посвећена довољна таксономска пажња."¹

Термин коморбидитет који у почетку није био јасно дефинисан, а према Feinstein-овим речима представљао је посебан клинички проблем, са скупом симптома и знакова који се могу јавити у оквиру дијагностиковане болести. Термин који је произвео Feinstein послужио је за дефинисање и редеофинисање термина који су повезани са корелацијом између вишеструких обољења, који могу а не морају бити у вези са основном болешћу.²

Од тада до данас, међу ауторима клиничких студија не постоји општа сагласност па се различити термини са сличним значењем могу наћи у медицинској литератури: коморбидитет, мултиморбидитет, полиморбидитет, полипатологија, плурипатологија, мултипатологија, вишеструко обољевање, полипатија, мултифакторијална обољења, ко-обољевање. Ова разноликост може имати негативан утицај на практичан рад и истраживања.³

На основу претраживања литературе и изворне Feinstein-ове дефиниције коморбидитета, предлажу се следеће дефиниције:

- Коморбидитет (comorbidity) – једно или више обољења као последица основног обољења (index disease). Пример: дијабетес – ендокрино обољење, болести микроангиопатије и макроангиопатије, не васкуларна обољења;
- Полиморбидитет (polymorbidity, multimorbidity) – присуство више од једног хроничног (index disease) или дуготрајног обољења или стања. Пример: дијабетес и хронична опструктивна болест плућа.⁴

Значај разумевања и употребе наведених термина, посебно долази до изражаја код пацијената

геријатријске популације, обзиром да је старост повезана са оштећеним адаптивним и хомеостазним механизмима. Старост се сматра главним фактором ризика за бројна обољења која по својој природи могу бити самостална или се јављају као последица основне болести. Да је дефинисање таксономских недоумица око поменутих термина од великог значаја указују и подаци Светске Здравствене Организације који говоре о учесталисти обољења код пацијената старијих од 70 година. Учесталост је следећих проценуталних вредности: артритис 58%, хипертензија 45%, срчана обољења 21%, канцер 21%, дијабетес 12%, мождани удар 9%.⁵

Дефинисање ових термина важно је и са аспекта фармакотерапије, при чему стања са више медицинских дијагноза, односно полиморбидитети, захтевају полифармацију, која у већини случајева прелази у полипрагмазију. Овај пораст полипрагмазије праћен је све већом распрострањеношћу полиморбидитета, односно појаве две или више дугорочних болести или стања код једног пацијента. Недефинисане појмове додатну компликују клинички водичи који предлажу употребу неколико лекова за контролу појединих обољења и њихових придружених обољења. Тиме, не само лекари лекари и фармацеути већ и сами пацијенти долазе у дилему о примени лека који потенцијално може помоћи у лечењу основне болести, али и довести до погоршања придружене.⁶

На све поменуте чињенице које се односе на непознавање медицинске терминологије истовремене присутности више обољења код пацијената, значајне су и интеракције лекова на чије последице посебно треба обратити пажњу. Као коначан исход примењених лекова можемо имати не само погоршање придружене болести, већ и могуће интеракције са лековима за лечење основног обољења.⁷

Циљ овог истраживања био је да укаже на потенцијалне проблеме који се могу јавити услед неправилне употребе термина који се односе на истовремено присуство више болести код пацијента; такође и да истакне значај успостављања разлике између термина коморбидитет и полиморбитет, како при употреби ових термина у литератури, тако и у медицинској комуникацији уопште.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Рад је конципиран као системски прегледни чланак, који се заснивао на анализи студија према употреби термина коморбидитет и полиморбидитет. У циљу прикупљања најрелевантнијих студија које ће се анализирати у наставку истраживања, извршена је претрага медицинске базе података "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) коришћењем одговарајућих кључних речи у периоду од 28.08.-28.11.2015. Претрага је вршена и помоћу претраживача "Google Scholar" (<https://scholar.google.com/>), који је коришћен и у циљу проналазак студија у пуном тексту, уколико су оне у поменутој медицинској бази података биле доступне само у облику апстракта. Изабрали смо ову базу података јер садржи више од 22 милиона цитата из области биомедицинске књижевности, зато што је доступна, као и зато што има широку могућност библиографског претраживања. Услови које смо користили при претраживању односили су се на термине као што су: коморбидитет (и његова варијанта ко-морбидитет), полиморбидитет (заједно са његовом варијантом поли-морбидитет), полипатологија (са варијантом поли-патологија), мултипатологија (као и варијанта мулти-патологија). Услови су тражени у свим областима публикација, а односили су се на назив студије, сажетак и резултате. Једини филтери које смо користили при претраживању били су:

1. да су радови публиковани на енглеском језику;
2. да су публикације индексиране од 1970. године до децембра 2014. године

У случају коморбидитета број публикација при претрази овог термина био је велики. Да бисмо смањили листу, као и број публикација које потенцијално не би испуњавале критеријуме валидности, користили смо "Mesh" претраживање. Све врсте публикација (истраживачки чланци, уводници, радови који су се односили на разматрање ових појмова итд.) укључени су у наше истраживање. У даљем писању рада користили смо смернице који би проналазили публикације које би при аутоматском претраживању биле евентуално пропуштене. Тиме смо утврдили да је број публикација у корелацији са терминима који се у њима користе. Све расположиве публикације биле су искоришћене у циљу дефинисања или описивања поменутих термина.

Приликом претраживања база нису била постављена ограничења у погледу дизајна студија доступности текста у целини у циљу смањивања могућности појаве систематичне грешке (пристрасности тј. BIAS-a) на

минимум. У претрази је коришћена је и „Snowballing“ метода, која се заснива на претрази референци које су коришћене у претходно селектованим студијама. Приликом селекције добијених студија, узети су у обзир следећи критеријуми:

1. Валидност методологије студија;
2. Дизајн студије – кохортне студије, студије случај-контрола и студије пресека; као типови студија са вишим новоом доказа;
3. Датум публикације – у обзир су узете анализе старости до десет година,
4. Циљ студије тј. истраживачко питање – анализирале су студије које су се бавиле испитивањем корелације између таксономских недоумица употребе термина за означавање истовремене присутности и повезаности више болести код пацијената.

Употребом кључних речи у вези са термином коморбидитет, библиографско истраживање првобитно је обухватало 67,577 публикација. Након споментуте "Mesh"-главне теме претраге, остало је 1028 публикација. Ради процене валидности публикације извршено је анализирање апстракта студија, али и разматрање обољења и термина који описују поменуто медицинско стање или обољење. Број публикација које су писане без апстракта износио је 162, док преосталих 866 са резимеом није имало медицинско стање обухваћено спроведеном студијом, сугеришући да термин коморбидитет није адекватно коришћен, у складу са насловима спроведених студија, односно публикација.

Када је реч о таксономским недоумицама, око употребе кључне речи у вези са термином полиморбидитет, пронађено је 434 публикација. Радом је анализирано седам студија, које су својом тематиком помогле у дефинисању појмова. У анализираним студијама акценат ће бити стављен на дефинисање и употребу појмова, због чега ћемо дефиниције појмова поделити у категорије према сличности употребе, које би биле од опште користи за будућа објашњења.

РЕЗУЛТАТИ

Студија број 1: Improving Patient–Clinician Communication About Chronic Condition, 2008. година.⁸

Сprovedено клиничко истраживање имало је за циљ да укаже на значају улоге пацијента у активној контроли тока своје болести. Истраживањем је предвиђено да пацијенти описују симптоме својих обољења и да их путем интернета (e-mail-a) шаљу надлежном медицинском особљу у оквиру примарне здравствене заштите. Након обраде података у вези са тематиком послате поруке, медицинско особље би давало корисне смернице у даљем збрињавању медицинског стања. Овакав начин комуникације између лекара и пацијента, значајно одступа од уобичајне неге пацијента, али даје могућност усавршавања комуникације и превазилажењу потенцијалних проблема.

За побољшање квалитета при лечењу хроничних болести код ових пацијената у оквиру примарне здравствене заштите, фокус је стављен на три полиморбидитетна стања која се могу јавити у оквиру основног обољења и то су: хроничан бол, депресија и поремећај мобилности.

Како пацијенти постају навикавани на електронску комуникацију, долази до унапређења партнерства на релацији пацијент-клиничар у управљању овим полиорбидитетима при лечењу хроничних болести.

Студија број 2: Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases, 2005. година.⁹

Ова студија пресека има за циљ да укаже да старење популације и повећање распрострањености хроничних болести код старијих пацијената представљају изазов за примену смерница добре клиничке праксе. Сprovedена је у САД-а, а према подацима из 1999. године од када је почело њено истраживање, код пацијената преко 65 година старости примећено је да код 43% пацијената постоји присуство најмање три истовремене хроничне болести, док је 21% имао пет или више.

Аутори ове студије, узроке коморбидитета приписују лошем квалитету живота, слабој контроли основног обољења, физичкој неактивности али и високом трошковима здравствене заштите и ценама лекова.¹⁰ Сprovedеном студијом идентификоване су најраспрострањеније болести у САД-у на основу података из Националног архива корисника здравствене заштите. Хронично обољење овим је дефинисано као најмање два јављања на амбуланти преглед и најмање једна хоспитализација годишње. Од 15 најчешћих

хроничних болести, одабрано је 9, које се обично јављају на примарном нивоу здравствене заштите као што су: хипертензија, хронична срчана инсуфицијенција, стабилна ангина пекторис, атријална фибрилација, хиперхолестеролемија, дијабетес мелитус тип 2, хронична опструктивна болест плућа и остеопороза.

Анализа ове студије заснована је на оцењивању стандарда добре клиничке праксе код пацијената са истовременом присутношћу вишеструких обољења. (хипертензија и хиперхолестеролемија, хронична срчана инсуфицијенција и дијабетес мелитус тип 2, итд.) Подаци су добијани из два извора података, које су истраживачи посматрали из угла примењивости стандарда добре клиничке праксе, у зависности од циљева лечења, изводљивости предложених метода лечења, измењених стратегија лечења код пацијената са коморбидитетом, при чему су узета у обзир и очекивања испитаника.

Сprovedеним испитивањем дошло се до закључка да стандарди добре клиничке праксе не пружају довољно смерница за лечење старијих пацијената са више хроничних болести. Иако постоје детаљна упутства за управљање основном болешћу, терапију треба прилагодити пацијенту, његовим присутним обољењима, начину и навикама живота, али и очекивањима пацијента.

Студија број 3: Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice, 2005 година.¹¹

Ова клиничка студија има за циљ да процени преваленцу појаве мултиморбидитета код пацијената старије животне доби. Анализом ове студије се фокусирамо на дефинисању појма мултиморбидитет.

Када је решавање мултиморбидитета у питању, аутори ове студије наглашавају да је први проблем који се јавља заправо јасна дефиниција појма. Иако тек треба да буде предложен јасан концепт за дефинисање мултиморбидитета, очигледно је да таква дефиниција треба да садржи и меру о процени озбиљности медицинских стања. У овој студији аутори дефинишу мултиморбидитет као присуство два или више обољења истовремено код једног пацијента, која најчешће нису узрочно-последичне етиологије. Међутим, оно што је акценат ове студије, јесте тежина медицинског стања, при чему исти терет нема пацијент који истовремено болује од хипотиреозе и екцема, као пацијент са астмом и дијабетесом. Као што се и могло очекивати, већина пацијената који су учествовали у студији, имали су више од једног хроничног стања, а најчешћа била су: хипертензија, хиперлипидемија и реуматолошка обољења.

Студија број 4: Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years, 2008 година.¹²

Ова опсервациона студија имала је за циљ да утврди учесталост и факторе који доводе до мултиморбититета, у оквиру примарне здравствене заштите према старости, полу, социо-економском статусу и да анализира тренд мултиморбититета у последњих 20 година.

Тиме је утврђено да су фактори који доводе до мултиморбититета старост, женски пол и низак социо-економски статус. Учесталост хроничних болести удвостручила се у периоду од 1985.-2005. године, а проценат пацијената са четири или више хроничних обољења, порастао је за 30%. Све већа стопа мултиморбититета у примарној здравственој заштити, као и већег броја хроничних болести по пацијенту, доводи до сложеније медицинске неге. Зато је важно дефинисати узрочно-последичне везе између обољења, како због терапије, тако и због побољшања квалитета живота пацијената.

Студија број 5: Report from the CDC. Changes in selected chronic disease-related risks and health conditions for nonpregnant women 18-44 years old BRFSS. 2005. година¹³

И у овој, петој по реду обрађеној студији, пратимо правилну употребу термина ко/полиморбититет. Заправо, реч је о факторима који доводе до погоршања полиморбититетних стања код испитаница старости од 18 до 44 година. Као фактори ризика за настанак коморбититета били су употреба алкохола, пушење цигарета, ниво дневне физичке активности, индекс телесне масе. Полиморбититети у којима смо испитивали факторе ризика за њихово погоршање су: хипертензија, астма, дислипидемија (повишен ниво холестерола). Затим се пратила повезаност фактора са погоршањем стања основних болести. Код испитаница млађих од 25 година, као најчешћи фактори за погоршање основних болести били су пушење и конзумирање алкохола, што је уочено лошом контролом хипертензије и погоршањем астме. Испитанице ниског степена образовања које су при том биле и гојазне, због лоше контроле хипертензије, имале су и лошу контролу липидног статуса.

Студија број 6: Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. 2010. година¹⁴

Овом студијом, мултиморбититет (полиморбититет), представља истовремену појаву две или више хроничних болести код једног пацијента, и често је повезана са старашћу. Спроведена студија има за циљ да разбије предрасуде да се полиморбититети не јављају само код старијих особа, већ и да у млађој популацији постоји извесна стопа полиморбититета код једног пацијента.

Тако су овом студијом обухваћени испитаници са најмање два дијагностикована медицинска стања, а онда је вршено испитивање појаве учесталости обољења у зависности од година старости. Полиморбититети који су били дијагностиковани су: дијабетес, астма, хронична опструктивна болест плућа, хипертензија, остеопороза и артритис.

Учесталост полиморбититета код пацијената старосне доби од 20 до 39 година била је 4,4%. Када је реч од испитаницима од 40 до 59 година, стопа учесталости износила је 15%, док је код пацијената старијих од 60 година, учесталост 39,2%. Као збуњујуће варијабле за издвајање ове три старосне групе испитаника били су брачно стање, породични статус, гојазност, употреба лекова, држава рођења и опште здравствено стање.

Студија број 7: Comorbidity of chronic diseases in general practice. J Clin Epidemiol 1993 година.¹⁵

Са повећањем учесталости старије популације, расте и учесталост коморбититета. Познато је да је на нивоу опште праксе старији пацијенти пате више од једне хроничне болести. Циљ ове студије је да опише степен коморбититета код следећих обољења: хипертензија, исхемијска болест срца, дијабетес, остеоартитис и запаљенске болести плућа. Резултатима и ове студије, још једном је потврђено да степен коморбититета у тесној вези са животном доби пацијента где код пацијената преко 65 година, чак 23% пацијената пати више од једне хроничне болести. Остеоартитис и дијабетес мелитус су болести са највишом стопом коморбититета.

ДИСКУСИЈА

Анализом употребе термина ко/полиморбидитет, од велике важности је користити смернице за сваког пацијента, а не за сваку болест. Истовремено присуство више хроничних обољења код једног пацијента је озбиљан проблем са којим се највише суочавају лекари примарне здравствене заштите.¹⁶ Статистика говори да је у Холандији присуство више од четири хроничне болести истовремено код једног пацијента присутно у 7% становништва старосне доби од 45 до 64 година. Учесталост се повећава чак до 30% код пацијената старосне доби од 65 до 74 година и 55% становништва од преко 75 година.¹² Што се података са Аустралијског континента тиче, резултати истраживања из 2004/05. године указују да половина пацијената оболелих од малигне болести као коморбидитет има проблеме менталног здравља у 16,1% оболелих. Друго место заузима астма са учесталošћу од 15,1%, затим кардиоваскуларне болести 14,6% и дијабетес 9,0%.¹⁷

Анализирањем студија и претрагом системских прегледних чланака, студије смо подели у две категорије према сличности дефинисања ових термина у њима. Прву категорију представљају студије које сматрају да су медицинска стања у узрочно последиочној вези тј. да су повезана са основним обољењем (index disease). Другу категорију, чине више основних обољења која најчешће нису међусобно повезана, односно јављају се као одвојени ентитети.

Термин коморбидитет, анализом ових студија, може се посматрати на више начина. Неки коморбидитети зависе од претходно постојећих медицинских стања, као што је срчана инсуфицијенција код пацијената са хипертензијом. Остали коморбидитети тј. полиморбидитети, нису у узрочно-последиочној вези, као што је бенигна хиперплазија простате, код пацијента са хипертензијом или такође, остеоартритис код пацијената са хипертиреозом.¹⁸ Коморбидитет је важан и са аспекта тзв. медицински необјашњивих симптома, који обухватају синдром нервозних црева, главобољу, уринарне инфекције, бол у карлици, лумбални бол, где присуство једног од ових симптома предвиђа развој или коегзистенцију једног или више других симптома.¹⁹ У последњих неколико година, резултати студија говоре о све већем броју психијатријских коморбидитета у оквиру хроничних болести. Тиме се може рећи да психијатријски поремећаји праћени зависношћу, представљају важну подгрупу коморбидитета.

ЗАКЉУЧАК

Може се доћи до закључка да је прецизно дефинисање термина коморбидитет и полиморбидитет од посебне важности за пацијенате старије животне доби. Обзиром да су резултати студија показали да је учесталост ко/полиморбидитета у корелацији са старењем и смањењем адаптивних способности организма, неопходно је користити терапијске смернице за сваког пацијента, а не за сваку болест посебно. Јасним успостављањем разлике међу овим терминима, трошкови здравствене заштите, нарочито на примарном нивоу, полипрагмазија и инетеракције лекова би се у значајној мери редуковали или, чак, свели на минимум.

LITERATURA

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic diseases. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455–69.
2. Bonavita V, De Simone R. Towards a definition of comorbidity in the light of clinical complexity. *Neurol Sci* 2008; 29(Suppl 1): S99–S102.
3. Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb* 2013; 3: 4–9.
4. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. London: The King's Fund, 2013. (https://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf)
5. Rassool GH. Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive world-wide problem. *J Adv Nurs* 2004; 45: 447.
6. Carol Sinnott, Colin P. Bradley. Multimorbidity or polypharmacy: two sides of the same coin?. *J Comorb* 2015; 5: 29–31.
7. Treadwell J. Coping with complexity: working beyond the guidelines for patients with multimorbidities. *J Comorb* 2015; 5: 11–4.
8. Allen M, Iezzoni LI, Huang A, Huang L, Leveille SG. Improving patient-clinician communication about chronic conditions: description of an internet-based nurse E-coach intervention. *Nurs Res* 2008; 57: 107–12.
9. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716–24.
10. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 661–74.
11. Fortin N, Bravo G, Hudon C, et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223–8.
12. Uijen A, Van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract* 2008; 14 (Suppl 1): 28–32.
13. Ahluwalia IB, Mack KA, Mokdad A. Report from the CDC. Changes in selected chronic disease-related risks and health conditions for nonpregnant women 18–44 years old BRFSS. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 382–6.
14. Taylor AW, Price K, Gill TK, et al. Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. *BMC Public Health* 2010; 10: 718.
15. Schellevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E, van Eijk JT, van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 469–73.
16. Dawes M. Co-morbidity: we need a guideline for each patient not a guideline for each disease. *Fam Pract* 2010; 27: 1–2.
17. Caughey GE, Vitry AI, Gilber AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8: 221.
18. Jones R. Chronic disease and comorbidity. *Br J Gen Pract* 2010; 60(575): 394.
19. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17–21.