

AGGIORNAMENTI

Il progetto CUORE scopre le sue carte.

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto

L'identificazione delle persone a rischio cardiovascolare elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico.

Per identificare le persone ad elevato rischio si utilizza un indicatore, il *rischio globale assoluto*, che permette di valutare la probabilità di ammalarsi negli anni successivi conoscendo il valore di alcuni fattori di rischio. Il rischio globale assoluto si stima attraverso funzioni matematiche che si costruiscono con dati raccolti attraverso studi epidemiologici longitudinali. Queste funzioni sono caratterizzate da tre elementi:

- il valore medio dei fattori di rischio nella popolazione dello studio longitudinale;
- i coefficienti dei fattori di rischio, fattori moltiplicativi che indicano il loro ruolo eziologico;
- la probabilità della popolazione arruolata di sopravvivere senza la malattia.

È intuitivo, che per poter essere attendibili, queste funzioni devono essere costruite su popolazioni arruolate in tempi recenti.

Per questo motivo il Progetto CUORE, nella sua sezione sugli studi longitudinali, ha costruito un database dei fattori di rischio cardiovascolare di alcuni studi longitudinali iniziati fra la metà degli anni '80 e la metà degli anni '90 e ha realizzato il follow-up della mortalità e morbosità cardiovascolare per stimare il rischio globale assoluto (inteso come primo evento coronarico o cerebrovascolare maggiore) nella popolazione italiana, differenziandolo per uomini e donne.

Il valore aggiunto rispetto a studi simili condotti fino ad oggi in Italia sta nel fatto che le coorti sono di numerosità elevata, arruolate in tempi relativamente recenti, includono anche le donne, provengono da popolazioni abitanti in differenti aree geografiche del paese e sono state seguite per mortalità totale, specifica per causa e

per eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, morte coronarica, morte improvvisa e interventi di rivascolarizzazione), validati adottando metodologie standardizzate e applicando gli stessi criteri diagnostici.

Identificata la funzione, sono stati messi a punto due strumenti, la carta e il punteggio individuale, per il calcolo della probabilità di ammalarsi di primo evento cardiovascolare maggiore a 10 anni sia per gli uomini, sia per le donne^{1,2}. Carta e punteggio individuale si differenziano per la modalità di utilizzo dei fattori, per il numero di fattori considerati e per la modalità di esprimere il rischio.

Metodologia

Coorti in studio

Dodici coorti sono state utilizzate per questa analisi; di queste sei appartenevano allo studio MONICA (Brianza '86, '90 e '93; Friuli '86, '89 e '94), pertanto i fattori di rischio erano stati misurati con la stessa metodologia. Per le altre coorti (Brianza-PAMELA, Friuli-Emostatico, MATISS '83, '87 e '93 e Napoli-ATENA) le procedure e le metodologie di raccolta erano standardizzate e confrontabili con quelle del progetto MONICA^{3,4}.

Metodologia di raccolta dei fattori di rischio

Sono stati utilizzati otto fattori di rischio misurati alla linea-base: età, sesso, storia di diabete, abitudine al fumo di sigarette, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL, terapia antipertensiva.

La pressione arteriosa è stata misurata per due volte consecutivamente al braccio destro, con il soggetto in posizione seduta, dopo circa 5 minuti di riposo, utilizzando lo sfigmomanometro a mercurio; sono stati documentati i valori della prima (pressione arteriosa sistolica) e quinta fase di Korotkoff (pressione arteriosa diastolica). Nell'analisi è stata utilizzata la media delle due mi-

surazioni della pressione arteriosa sistolica.

La colesterolemia totale è stata determinata a digiuno su siero e la misurazione è stata effettuata utilizzando il metodo enzimatico colorimetrico in quattro differenti laboratori, che erano, all'epoca dell'indagine, sotto il controllo di qualità di laboratori di riferimento.

La glicemia è stata misurata su campione di siero o di plasma prelevato a digiuno; sono state considerate diabetiche le persone con il valore della glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl oppure l'anamnesi positiva per il diabete, e l'uso regolare di terapia farmacologica (ipoglicemizzanti orali o insulina).

L'abitudine al fumo di sigarette e l'utilizzo di terapia farmacologica sono state rilevate attraverso un questionario standard.

Identificazione degli eventi cardiovascolari

Per l'identificazione degli eventi sospetti e la loro validazione sono state utilizzate metodologie comuni. Sono state identificate le persone che si sono ammalate o che sono decedute a causa di un evento cardiovascolare maggiore, in particolare infarto del miocardio, ictus, interventi di rivascularizzazione (by-pass o angioplastica coronarica, endoarterectomia carotidea) o morte improvvisa. L'identificazione degli eventi fatali è avvenuta tramite la ricerca dello stato in vita nei comuni di residenza, la raccolta e la codifica dei certificati di morte; l'identificazione degli eventi non fatali è avvenuta attraverso la ricerca nei registri di dimissione ospedaliera. Alcune coorti avevano a disposizione riesami della popolazione in tempi successivi; in questo caso gli eventi sospetti sono stati identificati anche attraverso le informazioni raccolte in occasione di questi riesami o attraverso questionari postali inviati agli interessati, alle famiglie, ai medici curanti.

Eventi coronarici

Sono stati validati i certificati di morte che presentano quale causa principale la malattia ischemica del cuore (ICD9 codici 410-414) o la morte improvvisa (ICD9 798-799), oppure i certificati che presentavano come causa principale di morte il diabete (ICD9 250), l'ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o altra malattia coronarica non specificata (ICD9 420-429), purché accompagnati da codice di malattia ischemica del cuore (ICD9 410-414) in causa secondaria; per gli eventi non fatali sono stati validati gli eventi dimessi con causa di infarto miocardico (ICD9 410) o altre

forme acute e subacute di malattia ischemica del cuore (ICD9 411), e gli interventi di rivascularizzazione (by-pass e angioplastica ICD9CM 36.0-36.9). Alcuni eventi sono stati identificati attraverso i riesami della popolazione; in questo caso è stata considerata la storia clinica accompagnata a modificazione degli ECG, in particolare sono stati considerati sospetti i casi che presentavano, rispetto alla linea base, la comparsa di codici relativi alla presenza di onda Q e QS negli esami successivi (argomento 1), presenza di onda T negativa (argomento 5), e disturbi del ritmo (argomento 6, 7 e 8.3). Gli eventi sospetti, identificati dalle varie fonti, sono stati validati seguendo procedure, metodologie e criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS⁵, basati sulla presenza di sintomi, classificati in base alla sede e alla durata, ECG, letti secondo il codice Minnesota e classificati in base alla comparsa di onda Q diagnostica o alla evoluzione di una corrente di lesione, presenza di valori degli enzimi cardiaci elevati e, se disponibili, reperti autoptici sicuri per evidenza di infarto.

Nell'analisi sono stati inclusi tutti gli eventi coronarici classificati come sicuri, possibili e probabili fatali e come sicuri e possibili non fatali, nonché gli interventi di rivascularizzazione.

Eventi cerebrovascolari

Sono state identificate le persone ammalatesi o decedute a causa di una malattia cerebrovascolare maggiore, in particolare ictus emorragico o ischemico fatale e non fatale, e gli interventi di rivascularizzazione. Sono stati validati i certificati di morte che presentavano quale causa principale malattia cerebrovascolare (ICD9 codici 430-438), oppure i codici di diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o arteriosclerosi (ICD9 440) accompagnati da un codice 430-438 in causa secondaria. Sono stati validati i casi dimessi dagli ospedali con causa di emorragia subaracnoidea (ICD9 430), emorragia intracerebrale (ICD9 431, 432), trombosi cerebrale (ICD9 434) e ictus (ICD9 436) e gli interventi di rivascularizzazione (endoarterectomia ICD9CM 38.12). Alcuni eventi sono stati identificati attraverso i riesami delle coorti; in questo caso sono stati considerati i segni di paralisi/paresi e la storia di un ricovero per evento acuto cerebrovascolare. Gli eventi sono stati validati seguendo i criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS⁶. Sono stati classificati come eventi i casi con segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale

focale o globale, di durata superiore alle 24 ore o con decesso senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare. Sono stati inclusi nell'analisi gli eventi cerebrovascolari classificati come sicuri e gli interventi di rivascolarizzazione.

Analisi dei dati per la costruzione della carta

Per la costruzione della carta del rischio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento coronarico o cerebrovascolare verificatosi in persone esenti da precedente evento cardiovascolare, nella fascia di età 40-69 anni. Questa fascia di età è stata scelta sia perché è la più numerosa per numero di eventi identificati e quella comune a quasi tutte le coorti, sia perché su di essa si concentra l'attenzione di molte carte di rischio disponibili in letteratura⁷⁻⁹. Questa fascia di età inoltre è quella in cui i fattori di rischio analizzati sono ancora poco influenzati dai processi legati all'invecchiamento.

Sono stati stimati i coefficienti predittivi delle categorie o delle classi di fattori di rischio secondo intervalli definiti, utilizzato il modello degli azzardi proporzionali di Cox¹⁰, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. Gli intervalli dei fattori scelti per la costruzione della carta sono stati: per l'età, le classi 40-49, 50-59, 60-69; per la pressione ar-

teriosa sistolica, gli intervalli <129 mmHg; 130-149 mmHg, 150-169 mmHg, >170 mmHg; per la colesterolemia, <173 mg/dl, 174-212 mg/dl; 213-251 mg/dl; 252-290 mg/dl; >291 mg/dl. Diabete e abitudine al fumo sono stati considerati in due categorie (SI/NO). Tali intervalli sono stati scelti perché erano quelli riportati nelle carte pubblicate dal Ministero della Salute¹¹ e quindi familiari alla classe medica italiana; inoltre tale scelta garantiva la presenza di un numero sufficiente di eventi per ogni combinazione di fattori. I modelli sono stati aggiustati anche per coorte.

Nelle dodici coorti utilizzate per questa analisi, che riguardava l'età 40-69 anni, sono stati validati 860 primi eventi cardiovascolari maggiori (568 negli uomini e 292 nelle donne), di cui 555 coronarici (394 negli uomini e 161 nelle donne) e 305 cerebrovascolari (174 negli uomini e 131 nelle donne); il periodo di follow-up mediano è stato di 9,4 anni per gli uomini e di 7,9 anni per le donne; la sopravvivenza a 10 anni calcolata al valore medio dei fattori alla linea base è stata di 0,942 per gli uomini e 0,986 per le donne.

Caratteristiche ed utilizzo della carta

Le carte del rischio cardiovascolare riportate nelle figure 1 e 2 indicano la probabilità di ammalarsi di un primo evento cardiovascolare maggiore nei 10 anni successivi per gli uomini

Figura 1 – Uomini non diabetici. Rischio cardiovascolare a dieci anni.

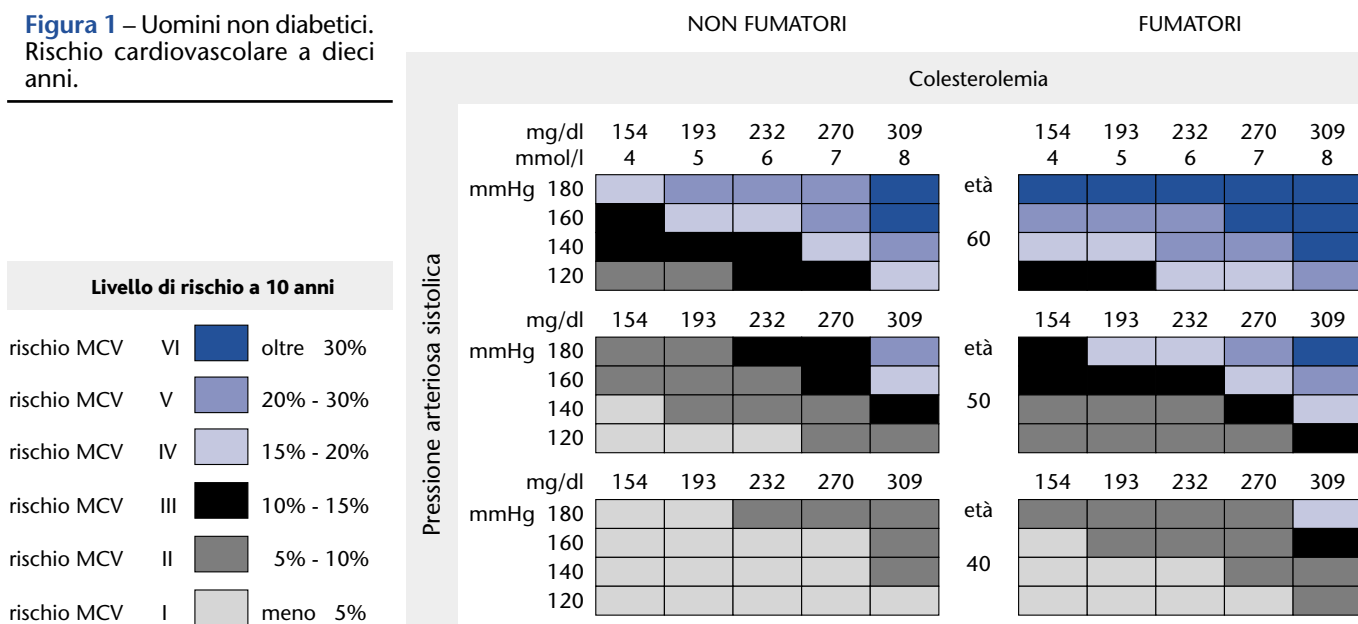
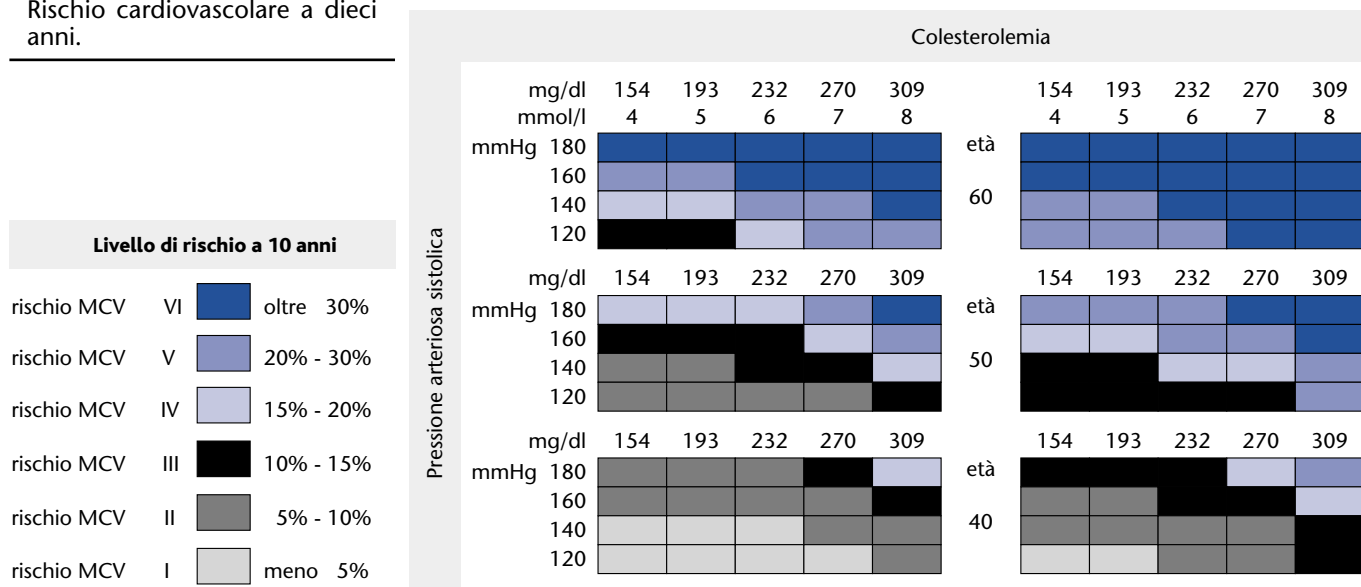


Figura 2 – Uomini diabetici. Rischio cardiovascolare a dieci anni.



non diabetici e diabetici; le figure 3 e 4 per le donne non diabetiche e diabetiche.

I fattori di rischio considerati nella carta sono 6: *il sesso* è espresso nelle due categorie, uomini e donne; *il diabete* è espresso in due categorie, diabetico e non diabetico; *l'età*, in anni, è considerata in decenni: da 40 a 49 anni; da 50 a 59 anni, da 60 a 69 anni; *l'abitudine al fumo di sigaretta* è espressa in due categorie, fumatori e non fumatori; *la pressione arteriosa sistolica*, espressa in mmHg, è suddivisa in quattro categorie: la prima classe include i valori di pressione arteriosa sistolica compresi tra

90 e 129 mmHg; la seconda classe indica la pressione da 130 a 149 mmHg; la terza classe comprende i valori da 150 a 169 mmHg; la quarta classe comprende i valori tra 170 e 200 mmHg; la *colesterolemia*, espressa in mg/dl, è stata suddivisa in cinque categorie: la prima categoria corrisponde ai valori compresi tra 130 e 173 mg/dl; la seconda corrisponde ai valori compresi fra 174 e 212 mg/dl; la terza corrisponde ai valori compresi fra 213 e 251 mg/dl; la quarta corrisponde ai valori compresi fra 252 e 290 mg/dl; la quinta corrisponde ai valori compresi tra 291 e 320 mg/dl.

Figura 3 – Donne non diabetiche. Rischio cardiovascolare a dieci anni.

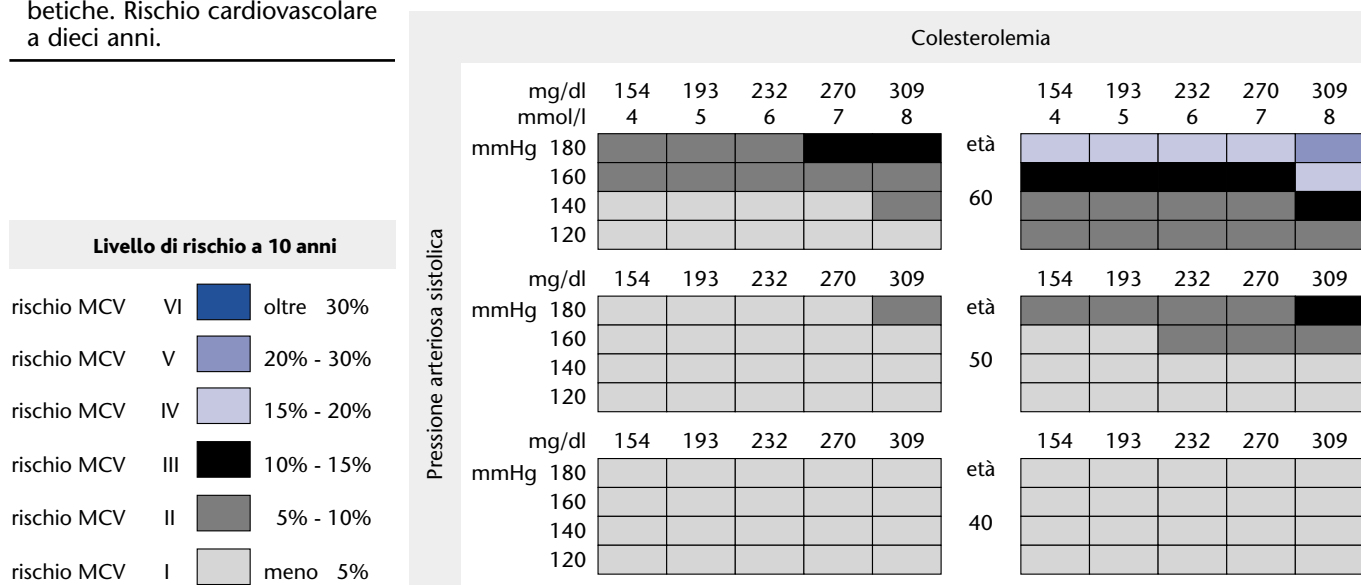
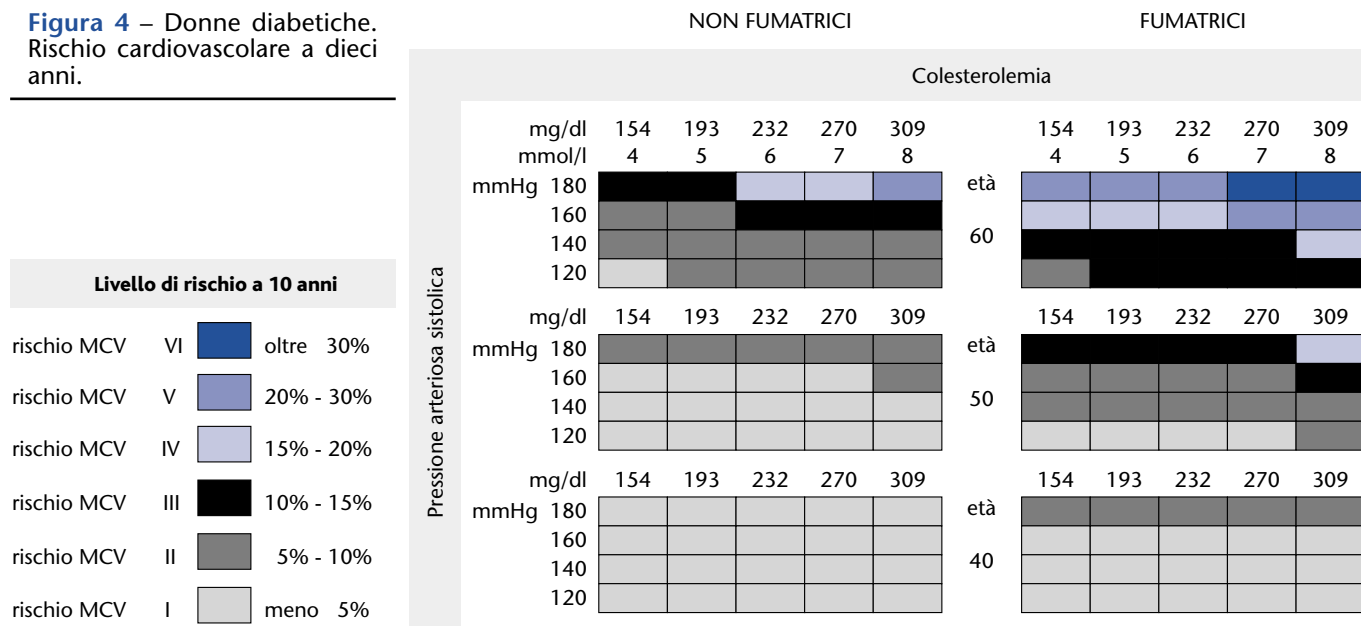


Figura 4 – Donne diabetiche. Rischio cardiovascolare a dieci anni.



Dopo aver scelto una delle quattro carte in base alle caratteristiche del soggetto (uomo diabetico, uomo non diabetico, donna diabetica, donna non diabetica) è necessario posizionarsi sulla colonna fumatore o non fumatore, riportarsi nella decade di età e scegliere il livello corrispondente al valore di pressione arteriosa sistolica e di colesterolemia. Il livello di rischio a 10 anni è così suddiviso: < 5% (grigio chiaro); tra 5 e 10% (grigio scuro); tra 10 e 15% (nero); tra 15 e 20% (blu chiaro); tra 20 e 30% (blu medio); > 30% (blu scuro). La categoria di rischio indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche hanno la probabilità di ammalarsi nei 10 anni successivi.

Analisi dei dati per la costruzione del punteggio individuale

Per l'elaborazione del punteggio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento coronarico o cerebrovascolare verificatosi in persone esenti da precedente evento cardiovascolare, nella fascia di età 35-69 anni. La fascia di età considerata è superiore a quella della carta in quanto include anche le persone da 35 a 39 anni; questo è stato possibile perché la numerosità della popolazione e degli eventi era sufficiente.

Sono stati stimati i coefficienti predittivi delle variabili dicotomiche (fumo, diabete, terapia antipertensiva) e dei fattori di rischio continui (età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL) utilizzando il modello degli azzardi pro-

porzionali di Cox¹⁰, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. La scelta dei sette fattori inclusi nel modello deriva da una complessa analisi che passa prima attraverso lo studio della correlazione fra i vari fattori (nei modelli multivariati non possono essere inserite variabili correlate fra di loro perché il loro ruolo viene alterato), poi attraverso l'analisi univariata di pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolemia totale e HDL, rapporto fra colesterolemia totale e HDL, non HDL/HDL colesterolemia, indice di massa corporea fra i fumatori, indice di massa corporea fra i non fumatori, glicemia, classi di fumo, numero di sigarette fumate al giorno nei fumatori e, su tutta la popolazione, circonferenza della vita e dei fianchi, colesterolemia LDL, trigliceridemia, presenza di diabete, trattamento antipertensivo, storia familiare di malattie cardiovascolari e classi di pressione arteriosa sistolica e diastolica insieme. Infine, è stata eseguita l'analisi multivariata partendo da un modello base costituito da età, pressione arteriosa sistolica e fumo, a cui sono stati aggiunti di volta in volta gli altri fattori per tutte le possibili combinazioni. I fattori inclusi successivamente nell'analisi multivariata sono stati quelli che mostravano un coefficiente significativo nell'analisi univariata, che non fossero ridondanti (collinearità con altri fattori) e che fossero stati raccolti per la quasi totalità del campione; sono stati esclusi, pertanto, l'indice di massa corporea, le misure della vita e dei fianchi, l'LDL-colesterolemia, la trigliceridemia e la storia

familiare di malattie cardiovascolari. I dati sono stati aggiustati anche per coorte. La bontà dei singoli modelli è stata testata misurando l'area sotto la curva ROC¹².

Nelle dodici coorti, nell'età 35-69 anni, sono stati validati 894 primi eventi cardiovascolari maggiori (596 negli uomini e 298 nelle donne), di cui 586 coronarici (422 negli uomini e 164 nelle donne) e 308 cerebrovascolari (174 negli uomini e 134 nelle donne); il periodo di follow-up mediano è stato di 9,5 anni per gli uomini e di 8,0 anni per le donne; la sopravvivenza a 10 anni, calcolata al valore medio dei fattori alla linea base, è 0,953 per gli uomini e 0,989 per le donne.

Caratteristiche e utilizzo del punteggio individuale

Il punteggio individuale del rischio cardiovascolare è disponibile sul sito web del progetto CUORE www.cuore.iss.it (figura 5) ed è applicabile a uomini e donne esenti da precedente evento cardiovascolare, di età compresa fra 35 e 69 anni; i fattori di rischio devono essere misurati adottando metodologie standardizzate.

Inserendo nel questionario il sesso e l'anno di nascita, l'abitudine al fumo di sigaretta, la pressione arteriosa sistolica, la colesterolemia totale e HDL, la eventuale presenza di diabete e la eventuale assunzione di farmaci antipertensivi, indicatore di ipertensione arteriosa di vecchia data, è possibile calcolare il punteggio indi-

viduale. Tale punteggio indica quante persone su 100 della stessa età e sesso e con le stesse caratteristiche si ammaleranno di primo evento cardiovascolare maggiore (infarto o ictus).

È possibile scaricare dal sito l'eseguibile del programma di valutazione del punteggio individuale, previa registrazione da parte del medico; questa procedura permette al medico di valutare il rischio cardiovascolare globale per ogni singolo assistito, di confrontarlo con il rischio cardiovascolare ottenibile per una persona, di pari età, arruolata nelle coorti del Progetto CUORE e considerata "in condizioni desiderabili" per la presenza contemporanea di: pressione arteriosa sistolica <120 mmHg, colesterolemia <200 mg/dl, HDL >50 mg/dl, non abitudine al fumo, assenza di diabete, nessuna terapia farmacologica con antipertensivi. Con questo programma è inoltre possibile archiviare i valori dei fattori e del punteggio di rischio ottenuto per i singoli assistiti. La registrazione prevista per lo scaricamento gratuito del programma permette di ricevere gli aggiornamenti previsti con l'arruolamento e il follow-up di nuove coorti.

Commento

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto è la modalità più appropriata per valutare le persone ad elevato rischio se esenti da manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica e da dislipidemia familiare. L'utilizzo di tale indicatore rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare, offre opzioni multiple al trattamento degli individui a rischio aumentato e facilita il rispetto delle possibili preferenze delle persone considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica di gran parte delle condizioni a rischio elevato; rende inoltre obiettiva e più accurata la valutazione dell'assistito da parte del medico, confrontabile anche in tempi successivi. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto permette di considerare la probabilità di ammalarsi di un primo evento cardiovascolare maggiore, sia infarto del miocardio sia ictus, quest'ultima patologia di grande importanza nel nostro paese, data l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa, di diabete e di abitudine al fumo di sigaretta.

Carte e punteggio individuale, entrambi disponibili sul sito web del progetto CUORE www.cuore.iss.it, sono strumenti semplici e

Figura 5 – La pagina del sito web per il calcolo del punteggio individuale.

obiettivi per stimare la probabilità individuale di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) negli anni successivi.

Carta e punteggio differiscono per:

- **Il numero di fattori di rischio utilizzati.** Oltre ai fattori di rischio considerati nelle carte del rischio cardiovascolare (sesso, età, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia), il punteggio tiene conto del valore dell'HDL-colesterolemia e della prescrizione di farmaci antipertensivi, indicatore per la valutazione di una ipertensione arteriosa di vecchia data.
- **Precisione dell'informazione.** La valutazione del rischio offerta dal punteggio è più precisa rispetto a quella delle carte di rischio. Infatti, queste ultime offrono un risultato secondo classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (abitudine al fumo di sigarette, diabete) e intervalli di valori (colesterolemia totale, pressione arteriosa, età) con una approssimazione implicita sia nei fattori utilizzati che nella valutazione. Il punteggio individuale, utilizzando colesterolemia, età e pressione arteriosa come variabili continue, prende in considerazione valori puntuali di questi fattori; la stima di rischio che si ottiene è quindi puntuale.
- **Età.** La carta considera persone di età compresa tra i 40 ed i 69 anni, mentre nel calcolo del punteggio individuale viene incluso anche il quinquennio di età 35-39.

Per queste differenze la valutazione del rischio attraverso i due strumenti può risultare un po' diversa. Poiché il rischio della popolazione varia nel tempo, in quanto dipende dalla media dei fattori di rischio nella popolazione e dalla sopravvivenza della popolazione senza la malattia, è intuitivo che gli strumenti per valutare il rischio devono essere aggiornati, e rispecchiare lo stile di vita attuale. Questi strumenti, frutto del lavoro realizzato nell'ambito del progetto CUORE, studio finanziato con l'1% del fondo sanitario nazionale, sono di dominio pubblico e disponibili a tutti i medici gratuitamente: coloro che non hanno il

computer possono stimare il rischio cardiovascolare utilizzando le carte; gli altri possono utilizzare il punteggio individuale¹³.

In questo modo sarà possibile non solo valutare in modo obiettivo il rischio nei propri assistiti, ma anche sorvegliare e valutare nel tempo il beneficio delle attività di prevenzione intraprese. **bif**

Bibliografia

1. Giampaoli S, Vanuzzo D. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. II Edizione 2004. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl 3): 1-101.
2. Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Ferrario M, Giampaoli S a nome del Gruppo di Ricerca del progetto CUORE-Studi longitudinali. La carta e il punteggio individuale per la valutazione del rischio cardiovascolare. III Conferenza sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari; Roma, 15-16 aprile 2004; *Ital Heart J* 2004 (in stampa).
3. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Vanuzzo D e il gruppo di ricerca del progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl 3): 177-85.
4. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. WHO, Geneva 1982.
5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
6. Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. *Stroke* 1995; 26: 355-60.
7. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
8. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
9. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
10. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
11. Le nuove note CUF: Nota 13. Ministero della Sanità - Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2000; 5-6: 7-9.
12. Campbell G. General methodology I: advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic laboratory tests. *Stat Med* 1994; 13: 499-508.
13. Yeo W, Rowland Yeo K. Coronary risk versus cardiovascular risk for treatment decisions in mild hypertension. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 275-80.