

Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI

Giorgio GRASSI (a) e Luca MONGE (b)

(a) *Unità Operativa Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino*

(b) *Unità Operativa Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliera CTO-CRF-ICORMA, Torino*

Riassunto. - Scopo del lavoro è valutare l'entità del rischio di cardiopatia ischemica in un campione di pazienti diabetici di tipo 2 inclusi nello studio DAI. Sono stati studiati 8200 pazienti di età compresa tra 40 e 74 anni senza complicanze cardiovascolari. Sono state usate le formule derivate dal Framingham Heart Study. Più del 60% dei pazienti diabetici presenta un alto rischio. Tra i pazienti con età <50 anni solamente il 10% presenta un alto rischio a breve termine ma, nella proiezione a 60 anni, questa percentuale passa al 76,8%. Nella classe d'età 50-60 anni 1 donna su 3 presenta un alto rischio di cardiopatia ischemica rispetto al 2 su 3 del sesso maschile. In conclusione, la nostra popolazione di diabetici è soggetta ad un elevato rischio di cardiopatia ischemica sia nel breve che nel lungo termine.

Parole chiave: diabete di tipo 2, cardiopatia ischemica, fattore di rischio.

Summary (*Cardiovascular risk score in the DAI study*). - Aim of this study was to estimate the risk of coronary heart disease (CHD) in a cohort of type 2 diabetics included in the DAI study. We analysed 8200 patients, 40-74 years of age, with no history of cardiovascular complications. The formulae derived from the Framingham Heart Study were used. More than 60% of the cohort have a high risk of CHD. Among the under-50s, only 10% have a high risk in the short-term but, according to the predictions at age 60, 76.8% are at high risk. In the age class 50-60 years 1 in 3 women and 2 in 3 men are at high risk. In conclusion, our group of type 2 diabetics are at high risk of CHD both in the short and in the long term.

Key words: type 2 diabetes, coronary heart disease, risk factor.

Introduzione

L'aterosclerosi è la più importante delle complicanze croniche del diabete, contribuisce negli Stati Uniti a circa l'80% della mortalità globale dei pazienti diabetici ed è preesistente alla diagnosi di diabete in più del 50% dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 [1]; ma se questi indiscutibili e drammatici dati sulla morbilità e mortalità cardiovascolare hanno spostato sempre di più la nostra attenzione sul rischio cardiovascolare, la consapevolezza di poter modificare la storia naturale della cardiopatia ischemica (*coronary heart disease*, CHD), derivante dalle evidenze ottenute dagli studi di intervento, ha indirizzato l'azione dalla prevenzione secondaria alla primaria [2].

Per attuare una reale prevenzione primaria è necessario applicare a tutta la popolazione diabetica un'adeguata procedura di screening. Un test di screening non ha il significato di un test diagnostico, ma, in presenza

di un rilievo positivo o di un sospetto, prelude alla fase successiva degli accertamenti, ovvero, la diagnosi precoce di CHD asintomatica, secondo il modello classico a flow chart [3].

Un modello di screening è stato sviluppato nell'ambito del Framingham Heart Study a partire dal concetto di fattore di rischio di CHD inteso come ogni singolo fattore che ha evidenziato una relazione causale diretta e indipendente con la CHD, che è comunemente presente nelle popolazioni e che, quando modificato, ha reso possibile la riduzione del rischio di CHD [4].

Sia nel Framingham che nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) i fattori causali modificabili (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia e diabete) giustificano circa il 50% della variabilità del rischio nell'ambito dei gruppi ad alto rischio per CHD, inoltre, questi quattro fattori possono giustificare, nel confronto con i soggetti a basso rischio, più del 90% dell'eccesso di rischio per CHD [5, 6]. Esistono altri

fattori di rischio detti putativi in quanto associati all'aumento del rischio ma in modo complesso e spesso con un contributo causale e indipendente non ancora ben documentato, tra questi i trigliceridi, l'omocisteina, la proteina C reattiva. Vi sono inoltre i fattori di rischio predisponenti (obesità, inattività fisica, familiarità per CHD, ecc.) che possono contribuire allo sviluppo dei fattori causali e di rischio putativi. L'età non è più da considerare un fattore di rischio, ma piuttosto l'esposizione al rischio e, così come le alterazioni ECGrafiche, come indicatore surrogato di progressivo accumulo di aterosclerosi coronarica.

Nonostante esista tra il valore di colesterolo totale ed il rischio di malattia coronarica una correlazione continua e crescente senza un preciso livello di soglia, il colesterolo e le altre frazioni lipidiche sono di per sé deboli predittori di rischio coronarico; il rischio di CHD, infatti, non dipende da un singolo fattore ma da una multifattorialità eziopatogenetica. Inoltre, l'effetto combinato di più fattori rischio è di tipo moltiplicativo e non semplicemente additivo. Per la prima volta nel 1988 il rapporto del National Cholesterol Education Program (NCEP) utilizza il concetto di rischio globale e afferma che il trattamento dei fattori di rischio dovrebbe essere dosato sulla severità complessiva del rischio piuttosto che sul singolo fattore di rischio [7]; questa valutazione del grado di severità può essere ottenuta sommando il contributo di ogni singolo fattore di rischio, ovvero valutando il rischio globale.

La stima del rischio di CHD, mediante il calcolo del *risk score*, si basa sull'uso d'equazioni di regressione derivanti da studi osservazionali; la formula proposta dal Framingham Heart Study [8] è sicuramente la più diffusa, utilizzata anche per popolazioni europee come proposto dalla seconda Joint Task Force europea nel 1998 [9]. Tra gli studi osservazionali sulla popolazione europea ricordiamo il Procarn Study [10] ed il ramo italiano del Seven Countries Study [11].

Il calcolo del *risk score* si basa sul peso dei singoli fattori di rischio osservati all'inizio dello studio osservazionale in relazione agli outcome. I fattori di rischio utilizzati corrispondono ai fattori causali e possono essere integrati a seconda delle formule da altri fattori di rischio inclusi tra i putativi (trigliceridemia), i predisponenti (familiarità) e di suscettibilità (ipertrofia ventricolare sinistra). Nella popolazione diabetica è stato proposto come fattore di rischio la microalbuminuria [12] in considerazione del suo valore predittivo nei confronti della mortalità cardiovascolare.

Rispetto ai metodi abitualmente utilizzati per assegnare le classi di rischio (metodica sì/no) [13], il calcolo del *risk score* permette una quantificazione ed una stratificazione del rischio nella popolazione studiata.

Il rischio viene quantificato utilizzando il rischio relativo, ovvero il rapporto tra la probabilità di sviluppare CHD tra soggetti con e senza un dato fattore di rischio o con una data intensità di fattori di rischio, e l'incidenza, ovvero la probabilità di sviluppare CHD in determinato periodo di tempo. Nel concetto di stato di rischio è implicita la proiezione di un evento nel futuro, ma la proiezione può essere intesa come a breve termine, ovvero la probabilità di sviluppare la CHD entro la decade successiva, o a lungo termine, ovvero oltre la prima decade.

Lo studio DAI [14] offre l'opportunità di una casistica unica per numerosità e ricchezza di informazione, oltre che per l'omogeneità di popolazione; scopo della nostra analisi è stato quello di valutare il peso del rischio cardiovascolare in questa popolazione diabetica, analizzandone le sue proiezioni.

Materiali e metodi

E' stata utilizzata la popolazione dello studio DAI con una prima visita nel periodo settembre 1998 - aprile 1999: 14 900 diabetici italiani di tipo 2 reclutati in 201 servizi diabetologici. Dalla popolazione è stato estratto un campione selezionato per le seguenti caratteristiche: pazienti senza CHD nota, d'età 40-74 anni. I criteri di esclusione prevedevano la diagnosi di infarto miocardico, coronaropatia, by-pass coronarico, angioplastica coronarica, tromboembolismo cerebrale e amputazioni periferiche [14].

Sono state applicate le seguenti funzioni derivate dal Framingham Heart Study nella versione originale proposta da Anderson *et al.* [8]; modificata da Wilson *et al.* [6] (FHS); modificata dalla 2nd Joint European Task Force [9] (JETF); Risk Stratification Chart secondo Yudkin *et al.* [12] (RSC). Nella Tab. 1 sono presentate le caratteristiche della popolazione del Framingham Heart Study e i parametri utilizzati nelle tre equazioni proposte per il calcolo del *risk score*.

I dati sono presentati aggregati nelle classi di rischio proposte dalla 2nd Joint European Task Force (recepita da una consensus europea) definendo i soggetti ad "alto rischio" come caratterizzati da un rischio di CHD a 10 anni > 20% o da un rischio > 20% se proiettato ai 60 anni di età [9]; è stato inoltre definito il rischio compreso tra il 10 e il 20% come un "rischio intermedio" e il rischio < 10% come un "basso rischio".

Nell'ambito del campione selezionato sono state successivamente studiate le sottopopolazioni dei soggetti con età < 50 anni, valutando le proiezioni del rischio a breve (entro i successivi 10 anni) e a lungo termine (con proiezione ai 60 anni di età), e dei soggetti con età tra 50-60 anni, confrontando il rischio a breve termine tra i due sessi.

Tabella 1. - Caratteristiche della popolazione studiata dal Framingham Heart Study e parametri utilizzati per il calcolo del *risk score*

Dati di popolazione e fattori di rischio	Framingham Heart Study (USA)		
Popolazione	Popolazione generale (esclusi soggetti con CHD)		
Numerosità del campione	5203		
Inizio studio (anno)	1968-75		
Area geografica	Framingham		
Età (anni)	34-74		
Durata del follow up (anni)	12		
End-point coronarici	Morte coronarica, IMA, coronaropatia o <i>angina pectoris</i>		
Event rate (% per anno)	1.24		
Funzioni	FHS Wilson [6]	2nd JETF [9]	RSC Yudkin [12]
Colesterolo totale	Si	Si	Colesterolo
Colesterolo HDL	Si	(*)	Tot./HDL
Colesterolo LDL	Si	No	No
Trigliceridi	No	No	No
Pressione arteriosa	Sist./diast.	Sistolica	Sistolica
Fumo	Si	Si	Si
Diagnosi di diabete	Si	Si	Si
Storia famiglie di CHD	No	No	No
Altri fattori di rischio	No	No	Albuminuria

(*) Colesterolo HDL fissato a 39 mg/dl per i maschi e 43 mg/dl per le femmine.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il programma Statistica, 6.0; i dati sono espressi come media \pm DS e sono stati utilizzati i seguenti test statistici: t-Student per dati appaiati, ANOVA ad una via entro-soggetti e correlazione di Pearson.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 8200 pazienti con età 40-74 anni senza CHD nota al momento della prima visita nell'ambito dello studio DAI (Tab. 2).

Nella Fig. 1 vengono presentati i dati relativi al confronto tra le tre formule derivate da Framingham. Le tre formule presentano la seguente suddivisione in classi di rischio: per la formula modificata da Wilson il 4% presenta un basso rischio (5-10%), il 24% un rischio intermedio (10-20%), il 73% un alto rischio (> 20%); per la formula modificata dalla 2nd Joint European Task Force il 3% presenta un basso rischio, il 33% un rischio intermedio, il 63% un alto rischio; per la Risk Stratification Chart il 2% presenta un basso rischio, il 31% un rischio intermedio, il 66% un alto rischio. L'ANOVA evidenzia una differenza significativa tra le tre valutazioni del *risk score* ($p < 0,0000$) pur con una sufficiente correlazione (FHS vs JETF $r = 0,59$; FHS vs RSC $r = 0,60$; JETF vs RSC $r = 0,68$).

Nel sottogruppo con età inferiore ai 50 anni la valutazione a breve termine, effettuata utilizzando la funzione di Framingham modificata dalla "2nd Joint European Task Force, evidenzia nel 10% un alto

Tabella 2. - Caratteristiche della popolazione in studio

n. pazienti	8200
Sesso (M/F)	1,1
Fumatori (%)	32
Microalbuminuria/macroproteinuria (%)	19
	Media \pm DS
Età (anni)	63 \pm 7
Colesterolo totale (mg/dl)	217 \pm 37
Colesterolo HDL (mg/dl)	49 \pm 13
Colesterolo LDL (mg/dl)	139 \pm 33
Trigliceridi (*) (mg/dl)	148 \pm 68
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	145 \pm 19
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	83 \pm 1

(*) esclusi casi con valore di trigliceridi > 400 mg/dl.

rischio, nel 46% un rischio intermedio e nel 44% un basso rischio; nella proiezione a 60 anni il 77% dei pazienti presenta un rischio elevato, il 23% un rischio intermedio, mentre scompare la classe a basso rischio (Fig. 2).

I dati evidenziano come nel sottogruppo dei pazienti d'età compresa tra 50 e 60 anni (Fig. 3) permanga una differenza nel rischio tra i due sessi e che le donne evidenzino un rischio significativamente inferiore a quello identificato per gli uomini (M vs F $p < 0,0000$); il 58% dei maschi presenta un alto rischio, il 42% un rischio intermedio e l'1% un basso rischio, mentre le femmine presentano un alto rischio nel 28% dei casi, un rischio intermedio nel 65% e un basso rischio nel 7%.

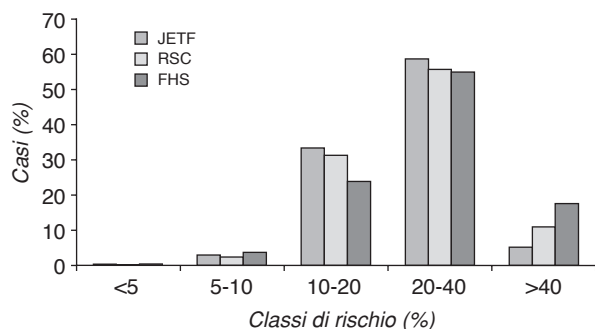


Fig. 1. - Stima del rischio cardiovascolare nella coorte DAL secondo le tre formule derivate dal Framingham Heart Study.

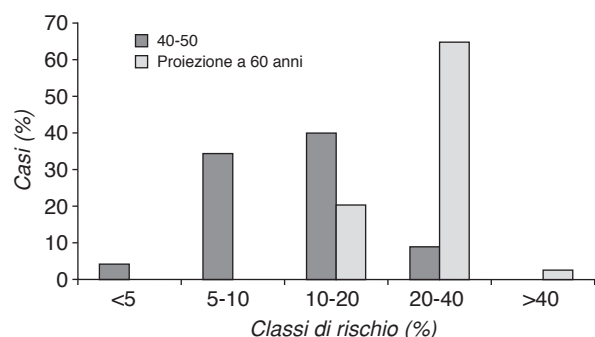


Fig. 2. - Rischio cardiovascolare nel gruppo di età 40-50 anni e proiezione del rischio a 60 anni.

Conclusioni

La stratificazione del rischio può avvenire secondo categorie di rischio, identificate in base ad un preciso livello soglia (NCEP, JNC), oppure in relazione alla somma di gradi di rischio, partendo dal presupposto che la relazione tra il fattore di rischio e la probabilità di sviluppare la CHD sia continua.

L'Europa ha per prima scelto di adottare nella pratica clinica questo concetto identificando il paziente ad alto rischio; il cuore della definizione di alto rischio sta nel concetto che il rischio assoluto deve essere sufficientemente alto a breve termine per giustificare gli effetti collaterali e il costo della terapia farmacologica, la scelta di un livello critico di rischio del 20% per decade (o 2% annuo) deriva, infatti, da un tentativo di bilanciare efficacia, sicurezza e costo della terapia farmacologica [9].

L'eccesso del rischio proprio del diabete [15] non è probabilmente adeguatamente espresso dall'equazione di Framingham a causa del trattamento dicotomico del diabete, senza una gradazione della patologia, e della mancata quantificazione sia delle complicanze croniche, sia della scarsa prognosi della CHD tipica del soggetto diabetico. Nonostante questi limiti delle formule utilizzate i dati sulla nostra popolazione di soggetti diabetici di tipo 2 evidenziano una popolazione con le caratteristiche dell'elevato rischio di CHD.

Secondo il modello del *risk score* un soggetto ad alto rischio è identificabile con un soggetto con stato morboso in fase pre-clinica; questa identificazione è ancora più stretta nel paziente diabetico in quanto soggetto a *high short-term risk*. Haffer, infatti, osserva che il rischio di cardiopatia ischemica nel diabetico di tipo 2 senza precedente IMA è assimilabile al rischio di un paziente non diabetico con pregresso IMA [16].

All'interno delle classi di rischio identificate dalle tre formule, nonostante la sovrapponibile valutazione del rischio dimostrata con le correlazioni, si osserva come la formula modificata da Wilson (FHS) appaia come la più severa, seguita dalla Risk Stratification Chart e dalla formula modificata dalla 2nd Joint European Task Force. Le tre formule, inoltre, producono significative diversità di distribuzione dei soggetti nell'ambito delle classi di rischio. Riteniamo che tali differenze nella valutazione del rischio e della distribuzione dei soggetti nelle classi di rischio, siano in gran parte espressione del diverso peso dato ai singoli parametri dalle singole equazioni. In particolare si sottolinea come un parametro come il colesterolo venga trattato in modo completamente diverso nelle tre formule e come la formula di Wilson consideri non solo la pressione sistolica ma anche la diastolica (Tab. 1).

Alcuni autori esprimono, comunque, dei dubbi sulla scelta di basare tutte le strategie terapeutiche sul rischio assoluto, in quanto vedono penalizzati i soggetti più giovani [5, 17]. Poiché il fattore età è il maggiore determinante del rischio assoluto, i trattamenti che prevedono un livello soglia di rischio assoluto (ad esempio 20% per decade), tendono inevitabilmente a posporre il trattamento all'età più avanzata, infatti, mentre il rischio assoluto mostra un inesorabile aumento con l'età il rischio cumulativo tende a mostrare un pattern sigmoidale [17]. Queste considerazioni suggeriscono che molti individui avranno accumulato la maggior parte del loro rischio prima di raggiungere l'indicazione al trattamento, ovvero prima di aver raggiunto il fatidico alto rischio del 20%.

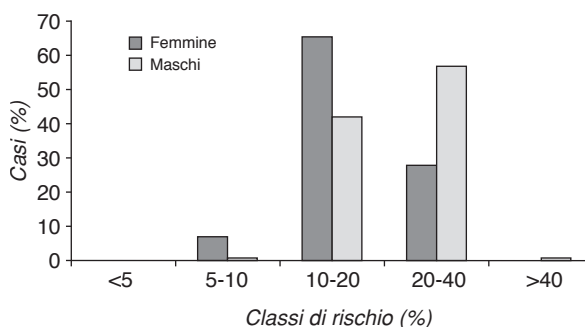


Fig. 3. - Rischio cardiovascolare nel gruppo di età 50-60 anni, maschi e femmine.

Solamente il 20% dei soggetti diabetici con età < 50 anni del nostro campione rientrerebbero nelle indicazioni al trattamento in prevenzione primaria, ma utilizzando la stima derivante dalla proiezione del rischio a 60 anni la situazione si presenta assai diversa, infatti, ben il 77% dei soggetti dovrebbe o potrebbe giovare del trattamento. Queste osservazioni vengono rafforzate dalle considerazioni sul rischio cumulativo, è, infatti, verosimile che iniziare a trattare un soggetto tra i 40 ed i 50 anni sia in grado di modificare le sue aspettative di vita. Ulrich *et al.* hanno proposto una formula atta a predire l'età alla quale è possibile ottenere il massimo del beneficio, espresso in anni liberi da eventi cardiovascolari, dal trattamento farmacologico [17], tale approccio è sicuramente utile nei soggetti giovani con ancora un basso rischio assoluto ma con già un alto rischio relativo come i soggetti diabetici.

E' noto che nella popolazione generale le donne hanno, rispetto agli uomini, un rischio inferiore di CHD. La prima analisi del *lifetime risk* di sviluppare la CHD (angina, insufficienza coronarica, IMA, morte cardiaca) nella popolazione generale è stata prodotta dal Framingham Heart Study; i dati evidenziano che a 40 anni questo rischio è 1 su 2 per i maschi e 1 su 3 per le femmine, la differenza si conferma, anche se attenuata, a 70 anni dove il rischio è ancora 1 su 3 per i maschi e 1 su 4 per le femmine [18]. Sappiamo, inoltre, che il diabete, almeno nella popolazione americana, riduce precocemente questo vantaggio per le donne e lo annulla dopo la menopausa [19]. Nel nostro sottogruppo di età compresa tra 50 e 60 anni, nel confronto tra gli uomini e le donne (in età non più fertile) a breve termine, si osserva un alto rischio in 1 soggetto su 2 rispetto al 3 su 4 del sesso maschile. Queste percentuali di rischio sono molto simili a quelle rilevate per la popolazione americana, a conferma del pesante impatto negativo svolto dal diabete sul rischio di CHD nelle donne, indipendentemente dalla popolazione studiata [20].

In un recente riesame dei dati del Seven Countries Study, relativi ad una popolazione italiana (1656 maschi tra i 40 e i 59 anni di due comunità rurali), emerge con evidenza una sovrastima del rischio assoluto calcolata con la formula di Framingham, più adatta a popolazioni nord-europee, in confronto ai coefficienti di rischio derivati da studi osservazionali italiani anche più recenti [21, 12]. E' possibile che la popolazione italiana e verosimilmente le popolazioni mediterranee, presentino fattori protettivi (dieta mediterranea, stile di vita) in grado di ridurre per ogni combinazione di fattori rischio il rischio assoluto. In linea ideale ogni popolazione dovrebbe disporre di una funzione di rischio specifica o più realisticamente in Europa, una funzione generale potrebbe adattarsi con l'uso di fattori di correzione ad aree diverse e con simile incidenza di eventi coronarici [22].

In conclusione, i nostri dati ci portano a considerare la popolazione dei diabetici di tipo 2 come soggetta ad un elevato rischio di CHD sia nel breve che nel lungo termine e, pertanto, come una popolazione da avviare alla diagnostica precoce e al trattamento farmacologico immediato.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 21 maggio 2003.

BIBLIOGRAFIA

1. National Diabetes Data Group (US). *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, Md: NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. (NIH publication, 95-1468).
2. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr, Hill M, Houston-Miller N, Kannel WB, Krauss R, Krumholz HM, Lauer RM, Ockene IS, Pasternak RC, Pearson T, Ridker PM, Wood D. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation* 2000;101(1):E3-E11.
3. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998;21(9):1551-9.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
5. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.
6. Wilson PWF, D'agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
7. Report of the National Cholesterol Education Program Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. The expert panel. *Arch Intern Med* 1988; 148(1):36-69.
8. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. *Circulation* 1991;83:357-363.
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(10):1434-503.
10. Assmann G, Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1994;110 (Suppl): S11-21.
11. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21(5):365-70.

12. Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* 1999;16:219-27.
13. Faglia E. Prevenzione e screening della cardiopatia ischemica nel diabete. In: Pagano G (Ed.). *Il diabete mellito. Guida pratica alla diagnosi e al trattamento*. Milano: Editrice Kurtis; 1997. p. 297-303.
14. The DAI Study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristic of the study population. *Ann Ist Super Sanità* 2001;37(2): 289-96.
15. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl Med J* 1998;339:229-34.
17. Ulrich S, Hingorani AD, Martin J, Vallance P. What is the optimal age for starting lipid lowering treatment? A mathematical model. *Br Med J* 2000;320:1134-40.
18. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
19. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281(14):1291-7.
20. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21(8):1258-65.
21. Menotti A, Farchi G, Seccareccia F. The prediction of coronary heart disease mortality as a function of major risk factors in over 30 000 men in the Italian RIFLE pooling Project. A comparison with the MRFIT primary screenees. The RIFLE research group. *J Cardiovasc Risk* 1994;1(3):263-70.
22. Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur Heart J* 2000;21(5):348-50.