

Estratificación comparativa del riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos

Dulcey Sarmiento Luis Andrés¹, Camacho Juan Fernando², Gomez Lozada Nelson Dario³, Mendez Lopez Yelibeth⁴, Caltagirone Raimondo⁵, Villamizar Olarte Diana Marcela⁶

¹Médico Internista. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Médico General. Universidad Autónoma de Bucaramanga. ³Médico Internista. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ⁴Médico General. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ⁵Médico Internista. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ⁶Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Universidad Industrial de Santander, Colombia.

RESUMEN

Introducción: El riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos es mayor en comparación a la población general. **Objetivos:** Comparar la estratificación del riesgo cardiovascular según las ecuaciones de Framingham, PROCAM y SCORE en pacientes con VIH. **Metodología:** Estudio transversal de una cohorte bien caracterizada de 760 adultos infectados por el VIH, gestionado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas para pacientes ambulatorios en el período de 2016 a 2018. Se examinó la puntuación de riesgo cardiovascular y se clasificó a los pacientes como de riesgo bajo, moderado o alto utilizando Framingham y PROCAM (<10 %, 10 % - 20 % y >20 %, respectivamente) y SCORE (<3 %, 3 % - 4 % y ≥5 %, respectivamente). **Resultados:** La prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto fue de 76,6 %, 15,1 % y 8,3 % por Framingham, respectivamente, 90,1 %, 4,9 % y 5 % por PROCAM, respectivamente, y 88,6 %, 3 %, y 8,4 % por SCORE, respectivamente. La concordancia entre estas tres funciones de riesgo fue significativa, pero globalmente moderada (Framingham y PROCAM, κ 0,48, $p < 0,0001$; Framingham y SCORE, κ 0,32, $p < 0,0001$; PROCAM y SCORE, κ 0,49, $p < 0,0001$). **Conclusiones:** El presente estudio mostró una alta prevalencia de pacientes con bajo riesgo cardiovascular independientemente del sistema de riesgo coronario evaluado utilizado. Sin embargo, en comparación con PROCAM y SCORE, la ecuación de riesgo de Framingham en pacientes infectados por

el VIH identificó un mayor número de pacientes varones con riesgo cardiovascular moderado.

Palabras clave: Sida; Riesgo; Mortalidad; Prevalencia; Aterosclerosis.

SUMMARY

Introduction: The cardiovascular risk in HIV positive patients is higher compared to the general population. **Objectives:** To compare the cardiovascular risk stratification according to the Framingham, PROCAM and SCORE equations in patients with HIV. **Methodology:** Cross-sectional study of a well-characterized cohort of 760 HIV-infected adults, managed in the Outpatient Infectious Diseases Unit from 2016 to 2018. Cardiovascular risk score was examined and patients were classified as low, moderate or high risk using Framingham and PROCAM (<10 %, 10 % - 20 % and > 20 %, respectively) and SCORE (<3 %, 3 % - 4 % and ≥5 %, respectively). **Results:** The prevalence of patients with low, moderate and high cardiovascular risk was 76.6 %, 15.1 % and 8.3 % by Framingham, respectively, 90.1 %, 4.9 % and 5 % by PROCAM, respectively, and 88.6 %, 3 %, and 8.4 % by SCORE, respectively. The concordance between these three risk functions was significant, but overall moderate (Framingham and PROCAM, κ 0.48, $p < 0.0001$; Framingham and SCORE, κ 0.32, $p < 0.0001$; PROCAM and SCORE, κ 0.49, $p < 0.0001$). **Conclusions:** The present study showed a high prevalence of patients with low cardiovascular risk regardless of the assessed coronary risk system used. However, compared to PROCAM and SCORE, the Framingham risk equation in HIV-infected patients identified a higher number of male patients with moderate cardiovascular risk.

Key words: AIDS; Risk; Mortality; Prevalence; Atherosclerosis.

Responsable: Dr. Luis Dulcey.

ORCID: 0000-0001-9306-0413¹

ORCID: 0000-0003-3012-6387²

ORCID: 0000-0002-3713-9335⁵

Correo electrónico: luismedintcol@gmail.com.

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 06-10-2021. Aceptado en su

versión final: 30-11-2021. On-line: 30-01-2022.

DOI: 10.54868/BVI.2021.32.2.10

INTRODUCCIÓN

La terapia antiretroviral ha cambiado la historia natural de la infección por VIH, lo que ha provocado una disminución significativa de la morbilidad y la mortalidad y una notable prolongación de la esperanza de vida. Sin embargo, hay aumento de la superposición epidemiológica entre pacientes con infección por VIH y aquellos en riesgo de enfermedad cardiovascular. A este respecto, el peso de la evidencia de estudios prospectivos, observacionales y sustitutos sugiere que la TARV puede estar asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros y puede estar relacionada con dislipidemia y otras anomalías metabólicas observadas en pacientes con VIH¹.

Dado que la identificación y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en adultos infectados por el VIH se ha convertido en un tema más urgente, la Declaración de consenso de Pavia² y las directrices del Grupo de Ensayos Clínicos del sida de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América/Adultos³ para la evaluación y el manejo de dislipidemia, basándose en el Panel de Tratamiento de Adultos (ATP) III del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP)⁴, recomiendan los niveles de lípidos objetivo y el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con infección por VIH de acuerdo con el riesgo cardiovascular global estimado por el cálculo de riesgo de Framingham. Debe tenerse en cuenta que a partir de los gráficos iniciales de Framingham adaptados por Anderson, et al.⁵, se han propuesto otras funciones similares pero modificadas⁶⁻⁸. En este sentido, la puntuación de los factores de riesgo en NCEP-ATP III se deriva de una actualización de la base de datos de Framingham y la metodología informada por Wilson, et al.⁸. Debido a que la ecuación de Framingham claramente sobreestima el riesgo absoluto en poblaciones con tasas más bajas de enfermedad coronaria, se han desarrollado⁹⁻¹² funciones de riesgo alternativas. Aunque varios estudios se han centrado en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones infectadas por el VIH¹³⁻¹⁶, pocos han evaluado la puntuación de riesgo coronario y siempre sobre la base de la función de riesgo de Framingham¹⁷⁻¹⁹ tienen datos incompletos sobre pacientes infectados por el VIH y, por ejemplo, faltan estudios comparativos sobre la puntuación de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria. Por tanto, se justifica el estudio de la puntuación del riesgo cardiovascular global en esta población específica, en particular para comparar el riesgo cardiovascular estimado a 10

años por la ecuación de Framingham de acuerdo con las guías NCEP-ATP III⁴, el algoritmo del Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)²⁰ y el sistema de Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE) recomendado por el Third Joint European Task Force²¹⁻²².

METODOLOGÍA

Población de estudio

Los pacientes formaban parte de una cohorte transversal de adultos infectados por el VIH, descritos en detalle en los que el factor de riesgo cardiovascular se evaluaron a través de 3 sistemas de puntuación validados. Todos los pacientes tenían colesterol total en ayunas, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos y glucosa plasmática.

Evaluación de riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular se estimó para cada sujeto mediante las tres ecuaciones de riesgo y luego se clasificó a los sujetos como de riesgo coronario bajo, moderado o alto a 10 años utilizando Framingham, 4 PROCAM (<10 %, 10. % - 20 % y > 20 %, respectivamente)²⁰ y SCORE (<3 %, 3 % - 4 % y ≥5 %, respectivamente)²¹. Los pacientes con enfermedad coronaria establecida u otras enfermedades ateroscleróticas se definieron directamente como de alto riesgo cardiovascular (> 20 %) según las tres directrices^{4,20,21}. Lo mismo ocurrió con aquellos en prevención primaria con diabetes mellitus tipo 2. cuando se utilizaron los sistemas Framingham⁴ y SCORE²¹. Por otro lado, se calculó la puntuación de riesgo en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de 0 a 1 en prevención primaria, en los que no fue necesaria la evaluación del riesgo cuando se aplicaron las guías del NCEP-ATP III⁴.

Para el sistema SCORE, el gráfico de 10 años se calculó el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal por sexo, edad, presión arterial sistólica, tabaquismo y cociente colesterol total / colesterol HDL²¹.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución y las variables cualitativas como porcentajes con intervalos de confianza (IC) del 95 %. Se realizó la prueba t de Student para evaluar las diferencias entre dos medias y la prueba y 2 para comprobar el grado de asociación de las variables categóricas. Un valor de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos de los

resultados de la base de datos se realizaron con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS para Windows, v.22.1; Chicago, IL).

RESULTADOS

Entre los 760 pacientes infectados por el VIH, 89 de ellos (11,7 %, IC del 95 %: 9,5-14,2) desconocían previamente su diagnóstico, 53 (7,0 %, IC del 95 %: 5,3-9,0). Entre los últimos, 230 (30,3 %, IC del 95 %: 27,0-33,7) estaban en terapia basada en inhibidores de proteasa. La duración media conocida de la infección por el VIH fue de 107 (67-153) meses y 248 (32,6 %, IC del 95 %: 29,3-36,1) los pacientes tenían la categoría C de enfermedad por VIH. La mediana

del recuento de linfocitos CD4 fue de 481 (305-691) \times 106 células / L, y el 63 % de los pacientes (IC del 95 %: 59,3 a 66,3) tenían cargas virales inferiores a 500 copias por mililitro. Ciento ocho (14,3 %, IC del 95 %: 11,8-16,9) tenían antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, 508 (66,8 %, 95 % IC: 63,4-70,2) eran fumadores y 33 (4,3 %, IC del 95 %: 3,0-6,0) tenían diabetes tipo 2. La evaluación del riesgo cardiovascular no se aplicó en los 25 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (3,4 %, IC del 95 %: 2,1-4,8), y todos fueron asignados directamente a la categoría de alto riesgo de las tres funciones. La prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según las ecuaciones de Framingham, PROCAM y SCORE se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia de pacientes infectados por el VIH con riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según Framingham (<10 %, 10 % - 20 % y > 20 %), SCORE (<3 %, 3 % - 4 % y \geq 5 %) y PROCAM (<10 %, 10 % - 20 % y > 20 %)

Riesgo	Bajo	Moderado	Alto
FRAMINGHAM	76,6 %	15,1 %	8,3 %
SCORE	88,6 %	3,0 %	8,4 %
PROCAM	90,1 %	4,9 %	5 %

La concordancia observada entre Framingham y PROCAM fue del 84 % (w 0,36, $p < 0,0001$), entre Framingham y PUNTUACIÓN 83,4 % (w 0,32, $p < 0,0001$) y entre PROCAM y PUNTUACIÓN 92,6 % ($p < 0,46$, $p < 0,0001$). La ecuación de Framingham clasificó un mayor porcentaje de

pacientes varones infectados por el VIH con riesgo cardiovascular moderado y un porcentaje menor con bajo riesgo en comparación con las ecuaciones PROCAM y SCORE, siendo estadísticamente significativa en ambos casos ($p < 0,0001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de pacientes infectados por VIH clasificados en riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según el género según FRAMINGHAM (<10 %, 10 % - 20 % y > 20 %, respectivamente), SCORE (<3 %, 3 % - 4 %, y \geq 5 %, respectivamente), PROCAM (<10 %, 10 % - 20 % y > 20 %, respectivamente)

	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Framingham	386 (70,2 %)ª [66,2-73,9]	196 (93,3 %) [89,1-96,3]	110 (20 %)ª [16,7-23,6]	5 (2,4 %) [0,7-5,5]	54 (9,8 %) [7,5-12,6]	9 (4,3 %) [1,9-7,9]
SCORE	482 (87,6 %) [84,6-90,3]	191 (90,9 %) [86,2-94,5]	17 (3,1 %) [1,8-4,9]	6 (2,9 %) [1,1-6,1]	51 (9,3 %) [6,9-12,0]	13 (6,2 %) [3,3-10,4]
PROCAM	488 (88,7 %) [85,8-91,2]	197 (93,8 %) [89,6-96,7]	28 (5,1 %) [3,4-7,3]	9 (4,3 %) [2,0-8,0]	34 (6,2 %) [4,3-8,5]	4 (1,9 %) [0,5-4,8]

Para evaluar las diferencias en la categorización de los pacientes con riesgo cardiovascular moderado-alto según el sistema de escalas aplicado, se seleccionaron pacientes con riesgo moderado-alto estimado por cada ecuación de riesgo, y luego se recalculó el riesgo con las otras dos funciones de riesgo. De los pacientes clasificados como de riesgo moderado-alto por la ecuación de Framingham, el 53 % fueron asignados a la categoría de riesgo bajo cuando se aplicó SCORE y el 61 % con PROCAM. Sin embargo, la función de Framingham solo reclasificó como riesgo cardiovascular bajo al 6 % de los incluidos por los sistemas PROCAM o SCORE como riesgo moderado-alto.

Tabla 3. Diferencias entre las tres funciones de riesgo en la evaluación del riesgo cardiovascular de pacientes infectados por VIH con riesgo moderado-alto

	Framingham n = 178	SCORE n = 88	PROCAM n = 75
Framingham			
Bajo (%)	—	5 (5.7)	6 (6.6)
Moderado (%)	115 (64.6)	25 (28.4)	25 (33.3)
Alto (%)			
SCORE			
Bajo (%)	63 (35.4)	58 (65.9)	44 (58.7)
Moderado (%)	95 (53.4)	—	17 (22.7)
Alto (%)	23 (12.9)	28 (31.8)	15 (20)
PROCAM			
Bajo (%)	60 (33.7)	60 (68.2)	43 (57.3)
Moderado (%)	109 (61.2)	30 (34.1)	—
Alto (%)	32 (18)	21 (23.9)	37 (49.3)
	37 (20.8)	37 (42)	38 (50.7)

DISCUSIÓN

La evaluación global del riesgo se ha convertido en un componente aceptado de las guías clínicas y recomendaciones en medicina cardiovascular. En este sentido, las diferentes escalas de estimación del riesgo cardiovascular global son útiles para identificar a los pacientes “en riesgo”. Este estudio mostró una alta prevalencia de pacientes infectados por el VIH con bajo riesgo cardiovascular independientemente del sistema de riesgo coronario evaluado utilizado. Aunque este estudio no incluye un grupo control de sujetos no infectados, los escasos estudios que analizan la puntuación de riesgo cardiovascular encontraron niveles más altos de riesgo cardiovascular en comparación con la población general^{14,17,18}. Pacientes con riesgo coronario a 10 años superior

al 10 % en el presente estudio fue mayor que el informado en el estudio DAD (Recolección de datos sobre eventos adversos de medicamentos anti-VIH) (23,4 % versus 9,0 %, respectivamente)¹⁹, pero algo inferior al descrito por Hadigan, et al.¹⁷ (23,4 % versus 29,1 %, respectivamente). En este último, el uso del puntaje de riesgo de Framingham de Wilson, et al.⁸, basado en las categorías de presión arterial y colesterol propuestas por el JNC-V23 y el NCEP-ATP II²⁴ podría explicar esta ligera discrepancia. Lo mismo ocurrió cuando se comparó la prevalencia de pacientes infectados por el VIH con riesgo coronario a 10 años superior al 20 % en el presente estudio con el estudio noruego¹⁸. Hubo un acuerdo del 83,4 % al 92,6 % en la clasificación del riesgo cardiovascular entre los Se utilizaron las ecuaciones de Framingham, PROCAM y SCORE. La discordancia surgió de diferencias en categorización de riesgo bajo a moderado. A este respecto, el número de pacientes varones infectados por el VIH identificados como de riesgo cardiovascular moderado según la ecuación de riesgo de Framingham fue cuatro veces mayor en comparación con los sistemas PROCAM y SCORE. El origen mediterráneo de la presente cohorte de VIH podría apoyar la conocida sobreestimación absoluta del riesgo cardiovascular que implica el uso de la ecuación de Framingham en poblaciones del sur de Europa^{9,10}, una sobreestimación también observada cuando se aplicó la función PROCAM a sujetos de El estudio PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction)¹². En este sentido, las poblaciones mediterráneas tienen factores protectores, como la dieta y otros hábitos de estilo de vida, que para cada factor de riesgo o cada combinación de factores de riesgo, reducen su riesgo de enfermedad coronaria a niveles inferiores a los observados en las poblaciones más del norte de Europa²⁵. Además, el entorno geográfico de esta cohorte también podría explicar por qué, entre las tres ecuaciones de riesgo, la mejor concordancia se encuentra entre los sistemas PROCAM y SCORE. Por otro lado, dejando de lado las comparaciones de ecuaciones de riesgo, las diferentes escalas para la estimación del riesgo cardiovascular global en la población general podrían subestimar el riesgo real si factores específicos del VIH como la inmunidad alterada, la exposición al TARC o el desarrollo de lipodistrofia, que pueden participar en la aceleración de la aterosclerosis, se consideran. En este sentido, Law, et al.¹⁹, informaron que la ecuación de Framingham subestima ligeramente el riesgo de infarto de miocardio en sujetos del estudio DAD que recibieron terapia antiretroviral.

El presente estudio enfatiza la necesidad de validar las diferentes ecuaciones de riesgo utilizadas para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH, teniendo en cuenta los nuevos parámetros relacionados con la infección por el VIH. Aunque obtener y mantener el control virológico es el objetivo primordial en los pacientes con infección por VIH, la evaluación del riesgo cardiovascular no debe subestimarse en esta población durante el proceso de envejecimiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

El autor responsable dispone de los datos que respaldan los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
- Volberding PA, Murphy RL, Barbaro G, et al. The Pavia consensus statement. *AIDS* 2003;17(Suppl 1):S170-S179.
- Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al., Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving anti-retroviral therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-627.
- National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
- Anderson KV, Wilson PWF, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-362.
- Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, et al. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1995;346:1467-1471.
- Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, et al. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: An update Sheffield table. *Lancet*. 1996;348:387-388.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
- 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;21:365-370.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: A reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84:238-244.
- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:817-822.
- Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1903-1911.
- Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al., for the DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-Association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179-1193.
- Savès M, Chêne G, Ducimetière P, et al., for the French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003;37:292-298.
- Smith CJ, Levy I, Sabin CA, et al. Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med*. 2004;5:88-92.
- Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:44-54.
- Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis*. 2003;36:909-916.
- Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, et al. Elevated Framingham risk score in HIV-patients on highly active antiretroviral therapy: Results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:625-630.
- Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, et al., D:A:D Study Group. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: Comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*. 2006;7:218-230.
- Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-315.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al., European Society of Cardiology. American Heart Association. American College of Cardiology. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004;173:381-391.
- Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: Prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care*. 2005;28:132-137.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and

- Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154-183.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *JAMA.* 1993;269:3015-3023.
25. Pyörälä K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels risk. *Eur Heart J.* 2000;21:348-350.