



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Department of Medicine (DIMED)

Ph. D. COURSE IN ARTERIAL HYPERTENSION AND VASCULAR BIOLOGY  
(ARHYVAB)  
SERIES XXXIV

**“Primary Aldosteronism in Elderly Patients: evaluation of Aldosterone-renin ratio cut-off value in different groups of age and immunohistochemical adrenocortical variations with age”.**

**Coordinator:** Ch.mo Prof. Gian Paolo Rossi

**Co-Coordinator:** Ch.ma Prof.ssa Teresa Seccia

**Supervisor:** Ch.mo Prof. Maurizio Iacobone

**Ph.D. student:** Dott.ssa Donatella Schiavone

|  |    |
|--|----|
| Index  |    |
| <b>Riassunto</b> .....   | 2  |
| <b>Summary</b> .....   | 3  |
| <b>Abstract</b> .....  | 3  |
| <b>Background: Aging and primary aldosteronism</b> .....   | 4  |
| <input type="checkbox"/> <b>Prevalence of PA</b> .....   | 5  |
| <input type="checkbox"/> <b>Prevalence of PA in old patients</b> .....   | 5  |
| <input type="checkbox"/> <b>Diagnosis strategy in older patients</b> .....   | 6  |
| <input type="checkbox"/> <b>Therapy of primary aldosteronism in the elderly</b> .....                                    | 7  |
| <input type="checkbox"/> <b>Treatment of unilateral PA in elderly</b> .....  | 8  |
| <input type="checkbox"/> <b>Other mini invasive approaches</b> .....   | 9  |
| <input type="checkbox"/> <b>How to calculate di ARR cut-off</b> .....  | 10 |
| <input type="checkbox"/> <b>Changes of aldosterone secretion with aging</b> .....  | 11 |
| <input type="checkbox"/> <b>Changes in the adrenal zona glomerulosa with aging</b> .....                                 | 13 |
| <input type="checkbox"/> <b>Physiological and pathological aspects of APCCs: the role of aging</b> .....                 | 16 |
| <input type="checkbox"/> <b>Somatic gene mutations of APCCs</b> .....  | 17 |
| <b>Project: the influence of aging on the diagnosis of Primary aldosteronism</b> .....                                   | 20 |
| <b>First part of the project: Age-Related Cut-offs of Plasma Aldosterone/Renin ratio for Primary Aldosteronism</b> ..... | 21 |
| <b>Study design, methods and patients</b> .....  | 21 |
| <b>Statistical Analysis</b> .....  | 23 |
| <b>Results</b> .....   | 25 |
| <input type="checkbox"/> <b>Baseline characteristics</b> .....   | 25 |
| <input type="checkbox"/> <b>Correlations of Age and biochemical variables</b> .....                                      | 30 |
| <input type="checkbox"/> <b>ARR cut-off in the two datasets</b> .....  | 33 |
| <input type="checkbox"/> <b>ARR cut off values merged datasets (dataset 3)</b> .....                                     | 36 |
| <b>Discussion</b> .....  | 39 |
| <b>Conclusions and Limitations</b> .....   | 41 |
| <b>Second part of the project: aging and adrenal cortex in APA patients</b> .....  | 42 |
| <b>Study design, methods and patients</b> .....  | 42 |
| <b>Statistical analysis</b> .....  | 43 |
| <b>Results</b> .....   | 44 |
| <b>Discussion, limitations, conclusions and future perspectives</b> .....  | 50 |
| <b>Abbreviations</b> .....   | 52 |
| <b>References</b> .....  | 54 |
| <b>Supplemental materials</b> .....  | 59 |

## **Thesis Project: “Primary Aldosteronism in Elderly Patients: evaluation of Aldosterone-renin ratio cut-off value in different groups of age and immunohistochemical adrenocortical variations with age”.**

### **Riassunto: “Iperaldosteronismo primario nei pazienti anziani: valutazione del valore soglia del rapporto aldosterone-renina in diversi gruppi di età e delle variazioni immunoistochimiche età-dipendenti della corticale surrenalica”.**

La diagnosi di iperaldosteronismo primario (PA) è comune, ma solitamente sottovalutata nei pazienti anziani in cui il già elevato rischio assoluto di eventi cardiovascolari, in particolare la fibrillazione atriale, può essere ulteriormente peggiorato dal PA.

#### **Prima parte del progetto.**

Il rapporto aldosterone/renina (ARR) è attualmente considerato il test di screening più affidabile e disponibile per la diagnosi di PA, tuttavia, la minore accuratezza dell'ARR con l'aumentare dell'età ha rappresentato una sfida cruciale per lo screening del PA tra la popolazione anziana.

Per chiarire i potenziali effetti dell'età sullo screening del PA, pazienti da due dataset (dataset 1 e dataset 2), con diagnosi finale di PA e non-PA, reclutati in modo prospettico, e da un terzo dataset risultato dalla fusione dei primi due (dataset 3), sono stati suddivisi in quattro gruppi di età. Abbiamo valutato se l'ARR basale potesse essere impostato su un valore soglia più elevato nei pazienti più anziani fornendo un guadagno diagnostico. Il risultato è stato che un valore soglia di ARR di 57,44 ng/mIU per la prima e la terza coorte di pazienti, e di 45,56 ng/mIU per la seconda, in pazienti di età superiore ai 70 anni, corrisponde ad un maggiore valore predittivo positivo e maggiore diagnostic odds ratio; questo determina una riduzione in modo esponenziale del tasso di falsi positivi con una specificità diagnostica maggiore per valori di ARR superiori al valore soglia indicato, nei pazienti sopra i 70 anni di età.

Questi risultati indicano che un valore soglia di ARR più elevato nei pazienti di età superiore ai 70 anni, può semplificare l'iter diagnostico, con conseguente risparmio di risorse e spesa medica, offrendo la possibilità di una diagnosi più accurata e la giusta terapia (medica o chirurgica) per un miglior controllo della pressione arteriosa.

#### **Seconda parte del progetto.**

Sia l'invecchiamento che la secrezione inappropriata di aldosterone aumentano il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari; tuttavia, l'influenza dell'invecchiamento sugli aspetti anatomopatologici e immunoistochimici della corticale surrenalica sono ancora non ben definiti.

La relazione tra età, variabili biochimiche ed espressione dell'aldosterone sintetasi surrenalica (CYP11B2) è stata valutata in 40 surreni di pazienti affetti da PA surrenalectomizzati. Eseguita l'analisi immunoistochimica, sono stati analizzati i focolai anomali di cellule che esprimono CYP11B2, chiamati cluster di cellule produttrici di aldosterone (APCC), nella zona glomerulosa (ZG) della corticale surrenalica. I nostri risultati hanno mostrato una correlazione positiva tra concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC), ARR ed età.

La nostra piccola coorte di pazienti affetti da PA non ha confermato una diminuzione età-dipendente della normale espressione del CYP11B2 della zona glomerulosa e un aumento dell'espressione del cluster di cellule produttrici di aldosterone. L'obiettivo futuro è di focalizzare la nostra ricerca sul ruolo delle APCC nell'invecchiamento in diversi gruppi clinici e biochimici di pazienti affetti da PA in una più ampia coorte di pazienti.

## Summary.

Primary aldosteronism (PA) is common, but usually overlooked in the old patients in whom the already high absolute risk of cardiovascular events, particularly atrial fibrillation, can be further increased by PA.

### **First part of the project.**

To clarify potential effects of age on screening of PA, subjects from two datasets, prospectively recruited (dataset 1 and dataset 2) and from a third merged dataset (dataset 3), with PA and non-PA final diagnosis, were subdivided into four age groups. We assessed that a higher ARR cut-off value than 45.56 ng/mIU in patients older than 70, can simplify the diagnostic workup, resulting in saving of money and resources, offering the chance of diagnosis and the right therapy (medical or surgical) for a better control of blood pressure.

### **Second part of the project.**

The relationship between age, biochemical variables and adrenal aldosterone synthase (CYP11B2) expression was evaluated in 40 adrenal glands from adrenalectomized PA patients. Following immunohistochemistry, abnormal foci of CYP11B2-expressing cells, called aldosterone-producing cell clusters (APCC), in the zona glomerulosa (ZG) of the adrenal cortical, were analyzed. Our small cohort of PA patients didn't confirm an age-dependent decrease of normal zona glomerulosa CYP11B2 expression and an increase of aldosterone-producing cell cluster expression too. However, it was demonstrated that the bigger the APA area, the smaller in number and total area APCC, especially in KCNJ5 wild type APA patients. Future researches will be focused on the role of APCCs through aging in different clinical and biochemical set of aldosterone producing adenoma (APA) patients from a bigger cohort of patients. Future researches will be focused on the role of APCCs through aging in different clinical and biochemical set of APA patients from a bigger cohort of patients.

## Abstract.

### **First part of the project.**

Primary aldosteronism (PA) is common, but usually overlooked in the old patients in whom it further increases the already high absolute risk of cardiovascular events, particularly atrial fibrillation.

**Background:** Aldosterone/renin ratio (ARR) is currently regarded as the most reliable and available screening test for PA, but the decrease of renin with aging can increase the false positive rate at screening for PA in the aged population.

**Methods, patients and results:** To clarify potential effects of age on screening of PA, subjects from two very large datasets, prospectively recruited (dataset 1 and dataset 2) and from a third merged dataset (dataset 3), with PA and non-PA final diagnosis, were divided into 4 age groups and assessed to determine whether the aldosterone-renin-ratio (ARR) cut-offs differed in older patients furnishing a diagnostic gain. We found that, a higher ARR cut-off of 57.4 ng/mIU for cohort 1 and merged cohort of patients (dataset 1 and dataset 3), and of 45.56 ng/mIU for cohort 2 (dataset 2), in patients older than 70 years old than the others age groups. Moreover, these values expressed a higher positive likelihood and diagnostic odds ratio, hence the false-positive rate fell exponentially, and, conversely, the specificity increased.



**Conclusions:** These results indicate that a higher ARR cut-off value in patients older than 70, can simplify the diagnostic workup, resulting in saving of money and resources, offering the chance of diagnosis and the right therapy (medical or surgical) for a better control of blood pressure (BP).

### **Second part of the project.**

**Background:** Both aging and inappropriate secretion of aldosterone increase the risk for developing cardiovascular disease; however, the influence of aging on aldosterone secretion and pathology is not well understood.

**Methods, patients and results:** The relationship between age, biochemical variables and adrenal aldosterone synthase (CYP11B2) expression was evaluated in 40 adrenal glands from adrenalectomized PA patients due to aldosterone producing adenoma (APA). Following immunohistochemistry, abnormal foci of CYP11B2-expressing cells, called aldosterone-producing cell clusters (APCC), in the zona glomerulosa (ZG) of the adrenal cortical, were analyzed. Our results showed a positive correlation between plasma aldosterone concentration (PAC), ARR and age in this cohort of patients; APCC number, APCC total area and APA or major CYP11 B2 positive nodule area (both normalized for the total cortical area) were not age correlated. No correlation was found between direct renin concentration (DRC), PAC and number of APCC and APCC total area, but these two histopathological variables were negative correlated with ARR that on the contrary was positive correlated to the APA area. As a consequence, the APCC number and area were negative correlated to APA area. KCNJ5 wild type was the 60% of somatic mutation variants carried in APA patient cohort and this subgroup described a negative correlation between APCC number, APCC total area and APA area.

**Conclusions:** Our small cohort of PA patients didn't confirm an age-dependent decrease of normal zona glomerulosa CYP11B2 expression and an increase of APCC expression too. However, it was demonstrated that the bigger the APA area, the smaller in number and total area APCC, especially in KCNJ5 wild type APA patients. Future researches will be focused on the role of APCCs through aging in different clinical and biochemical set of APA patients from a bigger cohort of patients.

### **Background: Aging and primary aldosteronism.**

Primary aldosteronism (PA) is a common cause of arterial hypertension (HT) characterized by an inappropriate aldosterone production, caused by low renin levels and dysregulated sodium balance<sup>1</sup>.

Clinical studies in the last two decades have provided evidence that PA is the most frequent cause of secondary hypertension and has several consequences on the heart, arterial wall, and kidneys<sup>2,3</sup>. The extreme vascular damage associated with hyperaldosteronism has harmful consequences for systolic and diastolic function of the heart, vascular remodeling, and risk of atrial fibrillation, which may explain its association with a higher rate of cardiovascular and renal damage and metabolic implications, compared with essential hypertension (EH)<sup>4,5</sup>.

Its prevalence in newly diagnosed hypertensive patients remains still uncertain and often neglected.

- **Prevalence of PA**

Until recently, PA was defined as a rare occurrence with a prevalence about 1%-2%<sup>6</sup>; but its prevalence in newly diagnosed hypertensive patients remains unknown. This is a challenging issue because 1) most studies<sup>1,7-15</sup> in literature are retrospective designed and based on several different criteria for PA diagnosis<sup>1</sup>; 2) a certain diagnosis can be achieved only retrospectively in PA patient after adrenalectomy and “4 corners criteria” had to be fulfilled for aldosterone producing adenoma (APA) diagnosis, through a biochemical finding of PA, lateralization of aldosterone secretion at adrenal venous sampling (AVS), pathological demonstration of adenoma and evidence of normokalemia and cure or at least improvement of hypertension at post-surgical follow-up<sup>11</sup>.

On this purpose the PA Prevalence in Hypertensives study<sup>1</sup> (PAPY) prospectively investigated the prevalence of PA in newly diagnosed hypertensive patients referred to specialized centres for HT. This multicentric study screened 1180 consecutive hypertensive patients concluding that the overall prevalence of PA was 11.2%, without gender differences; APA was the cause of putative PA in 42.8% (4,4% considered APA surgically long-term cured), and bilateral idiopathic hyperaldosteronism (IHA) in the 57.2%.

- **Prevalence of PA in old patients.**

According to Endocrine Society (ES) and the most recent Japanese Endocrine Society (JES) guidelines it is expected that progressively more patients with high blood pressure will be screened<sup>9,16</sup>. But these guidelines underestimate the fact that in the old population the harmful consequences of PA can be aggravate, and physicians still approach to this disease as a rare occurrence, notwithstanding its real prevalence and focusing screening only on younger rather than older patients more extensively. Hence it seems mandatory to find specific indications and different strategy for patients according to age.

- **Diagnosis strategy in older patients.**

Hypertension reaches a higher prevalence in old patients, especially in Western countries.

In almost one third of these patients low or undetectable renin levels and higher secretion of aldosterone can be revealed. Aging is therefore associated to a spontaneous increase of ARR due to autonomous production of aldosterone even in normal adrenal glands, and to a falling even more evident of plasmatic renin<sup>14,15,17</sup>. Hence, the ARR cutoff values for distinguishing PA from essential hypertensive patients differs between young patients and older patients and should probably be set to specific higher cutoff<sup>5,15</sup>.

Furthermore, this cohort of patients carry in their long history several comorbidities that could expose to cardio and cerebrovascular events. For these reasons they are often treated with multiple drugs, for example blockers of the renin–angiotensin system, diuretics, and beta blockers, as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which can affect the results of the screening tests for the diagnosis of PA<sup>10</sup>.

Thus, a very high number of confirmatory/exclusion tests and potentially a high number of AVS are needed for these patients. But this latter test selects the right patient for surgery hence it is pointless to submit to exclusion tests elderly or older patients, who are unlikely candidates for surgery and therefore do not need AVS.

As regards the elderly cohort, also the cut-off for defining the exclusion test as positive or negative could be different according to patients' age<sup>5</sup>. In fact, it is reported that the saline infusion test results seemed to be influenced by aging (mean post-saline PAC was 8.7 ng/dl in the elderly and 15.8 ng/dl in the non-elderly ( $p < 0.05$ ))<sup>14</sup>.

In patients with a positive confirmatory test, the following subtype diagnosis should be considered individually. Computed tomography (CT) scanning is used also to rule out malignant characteristics of the adrenal lesion and to identify adrenal venous drainage, as a guide to the interventionist performing AVS<sup>4,5,9</sup>. CT and magnetic resonance (MR) imaging have demonstrated a poor accuracy in predicting unilateral disease, mainly because of their limitation recognizing adrenal micro-

adenomas, and this seems even more true in older patients, in whom concordance rate between AVS and CT is lower<sup>5,18</sup>. As a matter of fact old age represents a negative predictor of clinical success in PA patients that underwent surgery on the basis of the CT alone. The reduction of clinical success after surgery is also a consequence of duration of hypertension and reduced kidney function as demonstrated in the Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO) study<sup>4,19</sup>.

Hence the diagnosis of PA can provide only a moderate reduction of cardio-vascular risk, both absolute and relative<sup>5</sup>

However, to date no study had already investigated specifically the cost/benefit of diagnosis and treatment of PA, hence the decision on whether to undertake the screening for PA in elderly and older patients cannot depend only on an age cut-off to suggest a change right diagnostic strategy. It is reasonable to consider a personalized choice, regarding the overall fitness and clinical conditions of the single patient<sup>4,5</sup>.

- **Therapy of primary aldosteronism in the elderly.**

In a big Japanese study, a more prominent deterioration of glomerular filtration rate and a higher rate of hyperkalemia in the elderly compared with non-elderly patients with PA after adrenalectomy was observed<sup>20</sup>. This is consistent with the reported worsening of kidney function after adrenalectomy in patients with PA<sup>21</sup>, to which elderly patients may be particularly susceptible. Moreover, patients older than 65 displayed a less clinical success, as demonstrated by the PASO study<sup>19</sup>. When spironolactone is not tolerated and eplerenone not available, treatment with amiloride should be considered. With the decline of kidney function in the elderly and with the reduction of plasma volume with mineral-corticoids receptor antagonist (MRAs) therapy<sup>21</sup>, special potassium levels should be carefully monitored, because they can rapidly rise for concomitant deterioration of distal renal tubular function with aging<sup>22</sup>. Since potassium is not the ideal indicator of MRA therapy efficacy and compliance, in MRA-treated patients, plasma renin activity or renin concentration should be periodically measured, since the increase of these parameters, indicates that renin is not suppressed anymore by the excess

of aldosterone action, and was associated with a lower rate of cardiovascular and renal complications in patients with PA during long-term follow-up<sup>23,24</sup>.

In patients with PA who are not candidates for surgery or do not display lateralization index (LI) at AVS should be treated with MRAs. Spironolactone, canrenone, potassium canrenoate, and eplerenone are the recommended medications. They should be up-titrated to the highest tolerated daily dose (starting from 12.5, usually 25–50mg and very rarely up to 400mg) to allow control of high BP and warrant normokalemia.

Renin levels can be used as a guide to up-titration of MRAs, because persistence of low values can light up an uncontrolled disease<sup>25</sup>. However, this could be hardly in the elderly cohort of patient who tend to have low renin levels. Moreover, often these patients are under beta-blockers that can be independently a cause of low renin levels.

While in PA patients treated with MRAs hyperkalemia is rare, its occurrence after both medical and surgical treatment can be higher in older patients (>60 years) with impaired renal function (estimated glomerular filtration rate < 70ml min<sup>-1</sup> per 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>20,26</sup>, thus suggesting the need for a close follow-up of these cohort of patients.

- **Treatment of unilateral PA in elderly.**

Laparoscopic adrenalectomy (LA) is the gold standard for the treatment of unilateral aldosterone producing adenoma and in expert surgeon hands requires a short hospital stay with a very low operative risk<sup>27,28</sup>.

The large Japanese registry of the Japanese Primary Aldosteronism Study (JPAS) showed that AVS-guided LA could benefit elderly patients (≥ 65 years) with definitive unilateral PA in curing of disease and improvement of hypertension, although potential adverse outcomes including hyperkalemia and renal insufficiency need to be considered in some elderly patients at high risk<sup>28</sup>.

A relevant result of this study was that a LI higher than 4 in ACTH-stimulated AVS was the only independent predictor factor of complete biochemical cure only in the elderly cohort<sup>18</sup>. This cut-off is usually considered ideal to distinguish unilateral from bilateral PA<sup>29</sup>.

However, drug-resistant hypertension (RH) is a very high-risk condition involving many hypertensive patients, especially in the geriatric population. On this matter, a study conducted in our Referred Centre by Torresan F. et al. demonstrated that AVS-guided unilateral laparoscopic adrenalectomy usually resolves resistant hypertension, sometimes leading to complete cure even in elderly patients<sup>30</sup>: independently from age, 20% of patients were clinically completely cured respect to BP values and defined daily dose (DDD) of antihypertensive drugs; 96% were biochemically cured<sup>31</sup>.

- **Other mini invasive approaches.**

The use of LA can be limited, above all in the geriatric population, owing to the risk of cardiopulmonary decompensation, the potential injuries of adjacent organ or vessel, and surgical wound infection.

Therefore, minimally invasive treatment options may be more attractive to patients at high risk, as in elderly.

Thermal ablation has shown promising outcomes for adrenal metastasis and non-functional adrenocortical carcinoma, and has been developed to reduce damage and invasiveness<sup>32,33</sup>, including cryotherapy, microwave ablation, and radiofrequency ablation (RFA). Among these treatment methods, RFA is currently the most commonly recommended and well-established method with good initial responses and low adverse effects<sup>34,35</sup>. Although both RFA and LA are available in clinical practice, strong evidence comparing perioperative outcomes and safety between RFA and LA for APA is lacking. A recent published meta-analysis concluded that RFA could achieve clinical outcomes that approach LA for patients with APA but result in shorter operative time, less intraoperative blood loss, and shorter hospital stay<sup>32</sup>

Given the epidemics of primary aldosteronism pursuing strategies of adrenal ablation that are less invasive, simpler, cheaper and more widely available than LA is certainly a worth effort. However, to support replacement of LA with RFA for the treatment of unilateral PA, far more solid data which can be provided by carefully designed clinical trials, are needed<sup>36</sup>. Moreover, although one of the percutaneous technique biggest advantage is the no requirement of general anesthesia, this is no means supported by data, thus in the majority of the study RFA was performed under general anesthesia.

Recently Liu and colleagues<sup>37</sup> investigated the long-term clinical results of unilateral (LA) and a renal artery denervation (LA-RDN) performed from the adventitia in selected patients with RH caused by APA. By this complex procedure, they claimed to have achieved sustained lowering of BP and resolution of RH at three years follow up with LA-RDN. Moreover, owing to the lack of any periprocedural complications in their hands, they suggested that this procedure would be safe.

However, their study was affected by several issues that question the validity of these conclusions.

In summary, there is no question that unilateral LA remains the gold standard for the treatment of patients with AVS-proven unilateral APA. However, the performance of RDN, be it intraluminal or adventitial, as performed the study by Liu and colleagues, does not stand on solid pathophysiological premises and should not be performed in these patients, unless they remain resistant to drug treatment after surgery, which never was the case in our series of AVS-guided unilateral APA<sup>38</sup>

- **How to calculate di ARR cut-off.**

For a more precise detection of ARR, the direct renin concentration (DRC) assay nowadays have replaced the plasma renin activity (PRA) for the measurement of plasma renin, because DRC performs well in PA, and is cheaper, non-radioactive, faster, automatable, and also allows handling the plasma samples at room temperature<sup>12</sup>. To correctly calculate the ARR, it is available an ARR-App freely downloadable from the Apple store<sup>13</sup>.

In literature several studies<sup>39-41</sup> have investigated the role of ARR in the diagnosis of PA in elderly patients and most of these studies concluded that the ARR cut off value may be set up at a much higher level than in the non-elderly, and that it is useful as a PA screening test even in elderly patients with hypertension. Nakama C. et al.<sup>14</sup> also described that confirmatory tests, the saline infusion test but not the captopril challenge test or the furosemide upright test may be significantly influenced by aging because of low plasma aldosterone concentration (PAC) level in the elderly. Hence as aging influences the screening and saline infusion test, we should be careful with diagnostic tests for PA in the elderly.

- **Changes of aldosterone secretion with aging.**

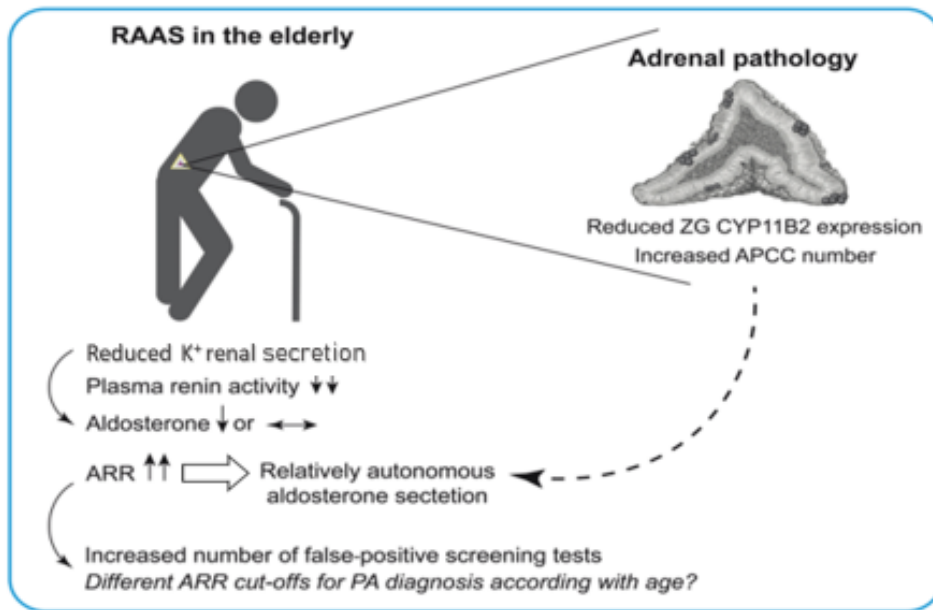
Between the fourth and the eighth decade of life there is a progressive lowering of the glomerular filtration rate (around 1 ml/min/year) and of the renal blood flow<sup>42</sup>.

Also, distal tubular function progressively declines and concomitantly, the ability to eliminate potassium<sup>22</sup>. The potassium retention stimulates aldosterone production to maintain normokalemia. Hence aldosterone levels remain unchanged or tend to decrease with aging but less than renin levels<sup>40,43</sup>. The decrease of renin levels with age is probably due to a deterioration of kidney function too.

The decrease of aldosterone levels appears to reflect a decline of the angiotensin II stimulus rather than an alteration of zona glomerulosa function, because the response of aldosterone to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulus is unchanged with aging<sup>44</sup>. The lower renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity is attributed to the reduction of renin, which in turn diminishes plasma renin activity, rather than angiotensinogen production<sup>45</sup>.

This results in an age-dependent decrease in the RAAS observed in normal subjects<sup>44,46</sup>, independent from the status of sodium repletion. The reduction of basal and sodium depletion-stimulated renin production becomes evident after the sixth decade of life<sup>44</sup> (Figure 1).





**Figure 1.** from Mulatero P. et al, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.<sup>4</sup> Simplified overview of renin-angiotensin-aldosterone system pathophysiology in the elderly population. APCC, aldosterone-producing cell clusters; ARR, aldosterone to renin ratio; CYP11B2, aldosterone synthase; PA, primary aldosteronism; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; ZG, zona glomerulosa.

This results in an increase of the ARR with age<sup>40,47</sup>. This pattern of increased ARR with aging results in a progressively higher number of patients with essential hypertension but with a high ARR in older patients<sup>48</sup>. These observations may have an impact on the interpretation of screening and confirmatory/exclusion tests in older patients<sup>14,40,48</sup>.

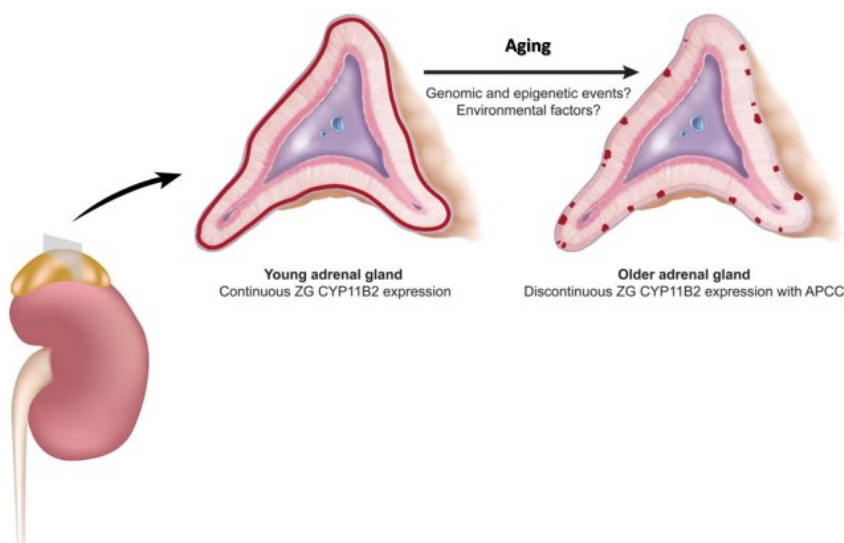
Another aspect that should be considered is the progressive change of the aldosterone response to sodium intake with aging.

A study by Nanba et al., provided a potential pathophysiological link between the adrenal histopathological changes of CYP11B2 expression with aging and the progressive dysregulation of the aldosterone secretion<sup>47</sup>. They observed a negative correlation of the area expressing CYP11B2 with increasing age but a positive correlation of APCC area with aging. In this large cohort, plasma renin activity progressively declined with age, whereas plasma and urinary aldosterone levels remained unchanged hence ARR was significantly correlated with age, even after correction for confounding factors, including sodium excretion.

- **Changes in the adrenal zona glomerulosa with aging.**

Aldosterone, the primary mineralocorticoid, is synthesized in the outer zone of the adrenal cortex called the zona glomerulosa (ZG) and, as known, its autonomous secretion, independent of Angiotensin II and sodium, status causes PA, the most common cause of endocrine-related hypertension in hypertensive population.

The molecular pathogenesis of PA was largely unknown until recently. The final enzymes in the biosynthesis of aldosterone and cortisol are by the cytochrome P450 CYP11B2 and steroid 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1), respectively. The enzymes are 93% homologous at the amino acid level and specific antibodies have been difficult to generate till 2014 when Gomez-Sanchez C.E. et al.<sup>49</sup> developed specific monoclonal antibodies against aldosterone synthase, that have allowed the detection of aldosterone producing cells in resected adrenals glands. Using these antibodies, non-neoplastic foci of CYP11B2-expressing cells called aldosterone-producing cell clusters (APCC) have been identified in adrenal tissues adjacent to APA as well as in normal human adrenal glands. Since circulating renin and Ang II levels are suppressed in patients with PA, the observation of APCC adjacent to APA suggested that APCC may represent a source of autonomous and renin-independent aldosterone secretion, perhaps even a precursor to APA.



**Figure 2.** From Nanba K. et al. Hypertension (2018)<sup>50</sup>. Age-related histological changes in human adrenal glands. Continuous CYP11B2 expression in the zona glomerulosa (ZG) is often seen in young adrenal glands, whereas older adrenals have less normal ZG CYP11B2 expression and more aldosterone-producing cell clusters (APCC). Potential effects that might cause the age-associated increase in CYP11B2-positive APCC include genomic, epigenetic events or environmental factors.

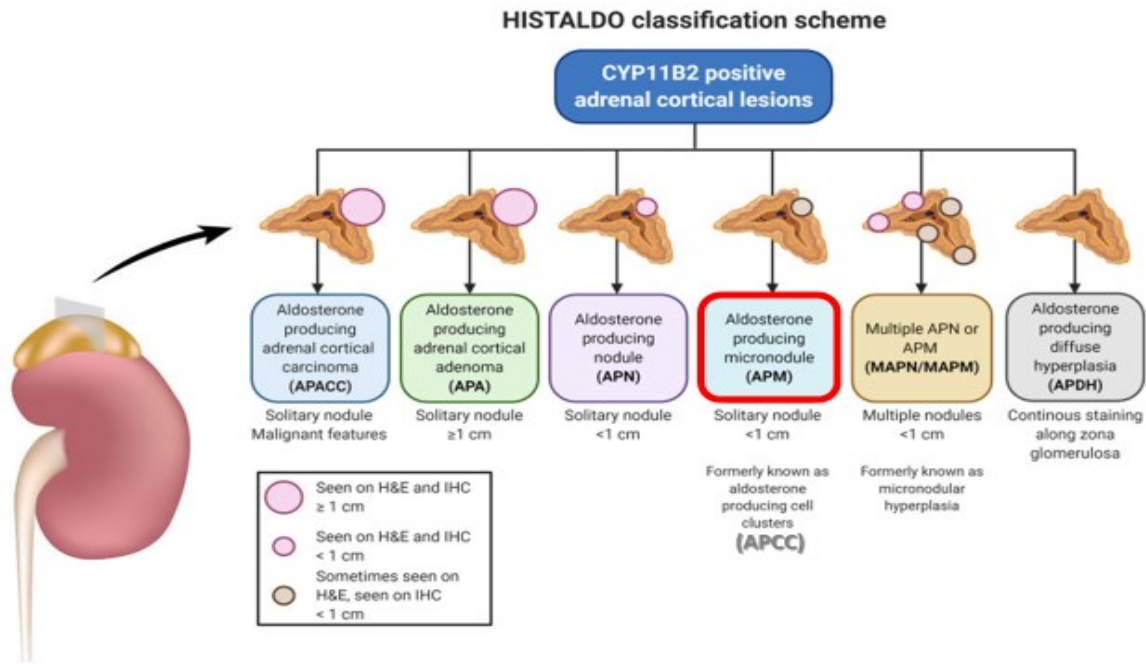
In conventional adrenal zonation, CYP11B2 is only expressed in the ZG but not in zona fasciculata (ZF), whereas CYP11B1 which is required for the final step in the biosynthesis of cortisol, is limited to the ZF and zona reticularis (ZR)<sup>51-55 47</sup>. ZG synthesis of aldosterone occurs through the action of a series of enzymes, including cholesterol side-chain cleavage (CYP11A1), type 2 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2), 21-hydroxylase (CYP21A2), and CYP11B2<sup>50</sup>.

Immunohistochemical characterization of the adrenal gland by Nishimoto et al.<sup>53</sup> has led to the novel discovery of microscopic clusters of subcapsular adrenal cells that express CYP11B2 that extends from the ZG into the ZF which have been termed as APCCs. However, as the term “cell cluster” in APCCs does not describe the histology and pathology of the feature a recent consensus on histopathology of PA adrenals recommends the usage of the term “aldosterone-producing micronodule” instead of APCCs<sup>54,56</sup>.

Nevertheless, whether termed APCCs or aldosterone producing micronodule, the definition of this feature varies between research groups.

The recently proposed HISTALDO classification<sup>57</sup> introduced a simplified approach by combining CYP11B2 immunohistochemistry and morphological findings to define clinically relevant diagnostic categories.

The 2022 WHO classification also endorses the use of this approach to ensure accurate distinction of aldosterone-producing cortical lesions. The diagnostic categories in the HISTALDO classification include (a) aldosterone-producing adrenal cortical carcinoma (APACC), (b) aldosterone-producing adrenal cortical adenoma (APA), (c) aldosterone-producing nodule (APN), (d) aldosterone-producing micronodule (APM), (e) multifocal APN and/or APM, (f) aldosterone-producing diffuse hyperplasia (APDH) (Figure 3).



**Figure 3.** From Mete O. et al. *Endocrine Pathology* (2022)<sup>57</sup>. HISTALDO classification scheme: graphic depiction of the HISTALDO classification model. Aldosterone producing adrenal cortical carcinoma (APACC) and adenoma (APA) are solitary lesions clearly visible by both routine hematoxylin–eosin (H&E) and immunohistochemical (IHC) staining for CYP11B2 (aldosterone synthase). Smaller solitary lesions (sub-centimeter) visible by H&E and IHC are denoted aldosterone producing nodules (APNs), while the counterpart that may be hard to distinguish using H&E but always visualized on IHC are entitled aldosterone producing micronodules (APMs) (formerly known as aldosterone producing cell clusters). When multifocal, these entities are termed “multiple APN” (MAPN) and “multiple APM” (MAPM), respectively—corresponding to the older term “micronodular hyperplasia.” Finally, aldosterone producing diffuse hyperplasia is characterized by a continuous CYP11B2 staining along the zona glomerulosa.

- 1) **APA** is a CYP11B2-positive benign adrenal cortical neoplasm that measures  $\geq 1$  cm. It is characterized by a clear (zona fasciculata-like cells) and compact (zona reticularis-like) adrenal cortical cells<sup>56</sup>.
- 2) **APN** is a morphologically distinguished and CYP11B2-positive benign adrenal cortical lesion that measures  $< 1$  cm. This lesion represents a form of aldosterone-producing microadenoma at a molecular level; however, it is distinguished from APA by the gradient CYP11B2 reactivity from the external to internal fronts of the proliferation<sup>56,58</sup>.
- 3) **APM** (formerly known aldosterone producing cell clusters; **APCC**) APM is a CYP11B2-positive benign adrenal cortical lesion that measures  $< 1$  cm (often few millimetres). APMs are composed exclusively of zona glomerulosa-like adrenal cortical cells underneath the adrenal capsule. APMs may be difficult to distinguish on hematoxylin and eosin-stained sections; thus, they are typically distinguished using CYP11B2 immunohistochemistry. At a

molecular level, APMs also represent a form of aldosterone-producing micro-adenomas given Aldosterone<sup>56</sup>.

Based on the HISTALDO classification, the identification of a solitary APA or APN refers to a classic histology whereas adrenals with APDH, multifocal APN and/or APM are considered to have non-classic histology<sup>56</sup>. This distinction is of clinical significance since biochemical disease recurrence (due to bilateral disease) occurred in around 42% of patients with non-classic histology findings, compared to less than 5% in patients with classic histology.

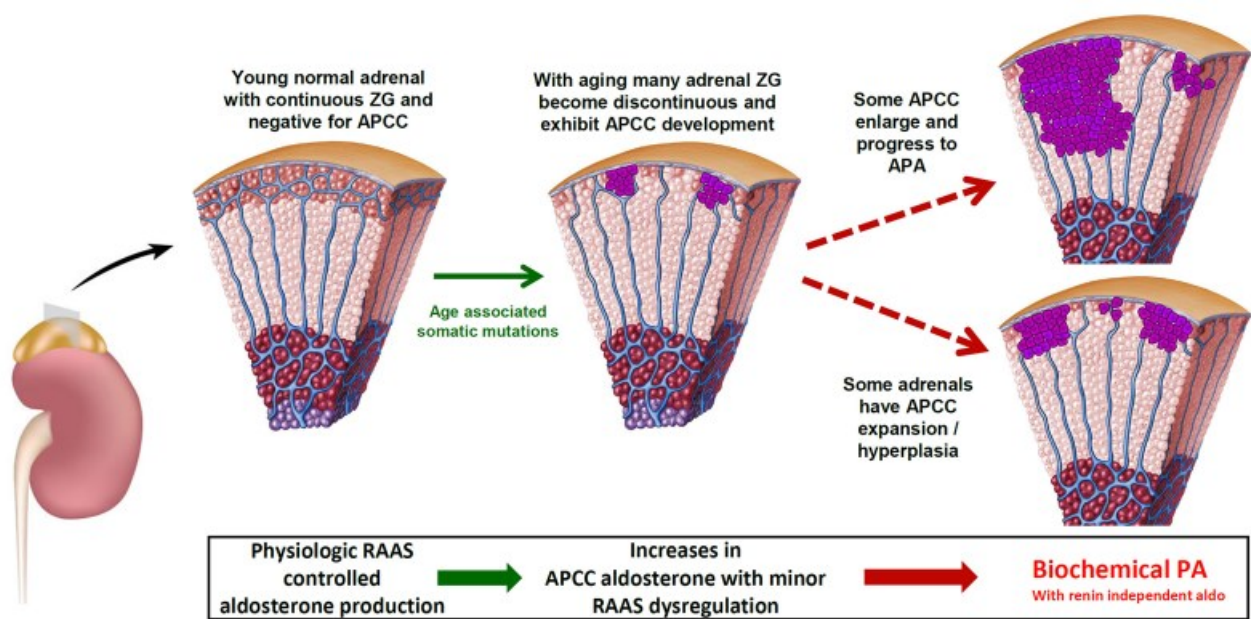
- **Physiological and pathological aspects of APCCs: the role of aging.**

Interestingly, it has been demonstrated that there is an age-related histological change in adrenal CYP11B2 expression that seems to move from a continuous to a discontinuous pattern, with an increase in CYP11B2 positive APCC. Hence older adrenal glands have less normal CYP11B2 expression in the ZG and greater amount of APCC. The causes of this shift are not yet discovered, but potential considerations may include genomic, epigenetic, or other environmental factors<sup>50</sup>.

Moreover, these histological findings raise the hypothesis that aging could play an important role in of aldosterone production changing from normal physiological aldosterone regulation to autonomous and renin-independent aldosterone secretion. Together these findings suggest the important task of APCCs in the early stages of PA in aging adults and the subsequent higher risk for aldosterone-mediated cardiovascular disease<sup>53</sup>.

It has been also demonstrated that APCCs are presented in almost half of PA adrenals in the non-tumour portions of APA<sup>53</sup>. Interestingly, in Kometani et al.<sup>59</sup> found that the number and summed-area of APCCs in APAs were significantly higher in patients with discordant AVS results whose diagnosis changed to bilateral PA ACTH stimulation. The authors therefore discussed the possibility that APCCs-APA distribution in the culprit side, could be the same in the contralateral side with similar adrenocortical pathological conditions. These findings indicate that APCCs might play a role

in autonomous aldosterone production<sup>60</sup> and although the aldosterone- ACTH responsiveness of APCCs has not been thoroughly defined, it is conceivable that ACTH stimulation triggers the synthesis of aldosterone by APCCs in the contralateral adrenal gland, resulting in a decreased lateralization index<sup>59</sup>. A similar correlation has been found also in adrenals of unilateral CT-negative PA compared to normotensive ones, implying that the elevated number of adrenal CYP11B2-expressing nodules and the presence of APCCs might be the cause of hyperaldosteronism in these patients<sup>61</sup>(figure 4).



**Figure 4.** From Lim JS, Rainey WE. *Horm Metab Res* (2020)<sup>62</sup>; Potential role of APCC in adrenal progression to primary aldosteronism (PA). Continuous CYP11B2 expression in the zona glomerulosa (ZG) is often seen in young adrenal glands, whereas many older adrenals exhibit a loss of normal ZG CYP11B2 expression and the appearance of aldosterone-producing cell clusters (APCC). Because some APCC have mutations in CACNA1D and ATP1A1, they may act as the precursors to APA. However, the lack of mutations in KCNJ5 suggests that APCC may not be the cellular origins of these tumors. RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

- **Somatic gene mutations of APCCs.**

Whole exome sequencing studies on APAs have defined recurrent mutations in KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D, and CACNA1H (aldosterone-driver genes, coding for ion channels), identified in APA and/or familial hyperaldosteronism. In vitro studies have shown that these mutations cause increase of CYP11B2 expression and finally aldosterone hyper-production<sup>54</sup>. This happens through cytosolic acidification (for ATP1A1) or activated intracellular calcium signaling by depolarization of

ZG cell membrane that opens the voltage gated calcium channels or by affecting the intracellular calcium recycling<sup>63–65</sup>.

Thanks to Sanger and the Next-Generation Sequencing (NGS) platform<sup>64,66</sup> several studies discovered the prevalence of aldosterone-driving somatic mutations in APCCs and, in the majority of the cases, they were found to harbour known APA-associated driver mutations, predominantly in CACNA1D (26%) followed by ATP1A1 (9%)<sup>53</sup>, but no mutations of KCNJ5, the most common in APAs, were found in APCCs (43). The mutations were found to be present in both the ZG and ZF-like components of APCCs and absent in CYP11B2 negative cells<sup>67</sup>.

CACNA1D encodes for the voltage-dependent L-type (long-lasting) calcium channel subunit alpha-1D (the Cav1.3 calcium channel)<sup>64,68</sup>. Mutations occurring in CACNA1D are gain of function that lead to a higher intracellular calcium concentration and thereby induction of excessive aldosterone synthesis<sup>64,68</sup>.

The high presence of aldosterone-driver mutations in APCCs, especially in CACNA1D and ATP1A1, supports the suggestion that APCCs are capable of autonomous aldosterone production and therefore could be the origin of APAs. Nishimoto et al.<sup>69</sup> proposed that the series of events contributing to emergence of APAs from APCCs arises through the formation of possible APCC-to-APA transitional lesions (pAATLs) that has been characterized to consist of an outer APCC-like portion and an inner micro-APA (mAPA)-like portion<sup>69</sup>.

However, the lack of APCC KCNJ5 mutations indicates that APCC, as currently localized by CYP11B2 IHC, are not the apparent precursor lesions for APA with KCNJ5 mutations<sup>70</sup>.

Thus, these observational findings require further functional analysis to better elucidate the genomic events involved in the transition of APCCs to APA.

KCNJ5 encodes a G-protein coupled inward rectifying K<sup>+</sup> channel 4 (GIRK4) with the described variants causing altered selectivity of the channel. This leads to increased intracellular Na<sup>+</sup> influx and cell depolarization which causes increased intracellular Ca<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> signaling, leading to increased CYP11B2 mRNA and aldosterone hypersecretion. Somatic variants in this gene are found

in 40% of APAs. Two recurrent heterozygous somatic variants, p.G151S and p.L168R, in KCNJ5 were found to account for most KCNJ5 defects in APAs (p.G151S 54%–79%, p.L168R 23%–44%), while the rest are quite rare (0%–4.5%)<sup>71</sup>.



## **Project: the influence of aging on the diagnosis of Primary aldosteronism.**

On the basis of what reviewed in the background from the literature, we evidenced and formulated

### **two open questions:**

- 1) Is there a different of ARR cut-off value in different classes of age? In particular, is there a different ARR cut-off value in elderly patients for the diagnosis of PA, compared to young patients?
- 2) Is there any different peculiar corresponding histopathological, immunohistochemical and genetic background characteristics in adrenals of elderly PA patient that could be correlated and explain these different biochemical and clinical trends?

### **Hypotheses of the study:**

- 1) The ARR cut-off value should be set to a higher level for elderly patients to let clinicians better evaluate whether to undertake screening for PA in elderly and older patients.
- 2) There could be a positive correlation between age and serum aldosterone and ARR, parallel to histological changes in adrenal CYP11B2 expression patterns. In particular a progressive loss of the continuous expression of CYP11B2 in adrenal zona glomerulosa with aging and a concomitant increase of APCC, which might be responsible for a relatively autonomous aldosterone production. A specific correlation between APA and APCC characteristics (dimension, immunohistochemical, genetic) could be found.

### **Aims of the study:**

- 1) To clarify the influence of aging on the diagnosis of PA. In particular if there is a correlation between age and plasmatic renin activity and direct renin concentration, plasmatic aldosterone concentration and the aldosterone renin ratio. Hence to find if there is a different cut-off value of ARR for PA diagnosis in different class of ages focusing on elderly patients.
- 2) To evaluate if there is a biochemical correlation of the known influence of age on histopathological pattern of cortical zones of PA adrenals post adrenalectomy (DRC, PAC, ARR, and Apcc number, Apcc area/tot area, APA area/tot area), and a correlation between APA and APCC characteristics.

## **First part of the project: Age-Related Cut-offs of Plasma Aldosterone/Renin ratio for Primary Aldosteronism.**

### **Study design, methods and patients.**

We interrogated two large datasets used for two study already published by our research group.

- 1) **First Dataset:** the first analysis was performed in the PAPY Study dataset (dataset 1), which was carried out between 2000 and 2005<sup>1</sup> and prospectively recruited consecutive patients newly diagnosed with hypertension, who were referred to specialized centres for diagnosis and treatment of hypertension. Exclusion criteria were a prior diagnosis of any secondary form of HT and the patient's refusal to participate in the study. The inclusion criterion entailed a diagnosis of HT confirmed by office blood pressure measurement by mercury sphygmomanometer according to guidelines<sup>72</sup>. After enrolment patients treated only with either a long-acting calcium channel blocker and/or doxazosin underwent a screening test without any change of medications. Patients on therapies including medications different from those mentioned above were switched to calcium channels blockers and/or doxazosin before the screening test for the following duration: treatment with mineralocorticoid receptor antagonists (spironolactone, canrenone, or potassium canreonate) was withdrawn for at least 6 weeks; therapy with other agents, including diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II type 1 receptor antagonists, was withdrawn for at least 2 weeks. The study followed the STARD (Statement for Reporting Diagnostic Accuracy Studies), according to which diagnostic approaches/tests should be evaluated against a clinical reference standard or a gold standard<sup>73</sup>. Thus, recognizing that a diagnosis of PA can be made unambiguously only for APA, it was decided beforehand to use the diagnosis of APA as the gold standard. Accordingly, all the following "4 corners criteria" had to be fulfilled for diagnosing an APA: (1) a biochemical finding of PA; (2) lateralization of aldosterone secretion either at AVS or at 131-Inorcholesterol dexamethasone-suppressed adrenocortical

scintigraphy; (3) adenoma demonstration at pathology assessment; and (4) evidence of normokalaemia and cure or improvement of hypertension at follow-up at least 120 days after adrenalectomy. Upon completion of the diagnostic workup and follow-up, an adjudication committee established the final diagnosis<sup>74</sup>.

As regards the measurement of plasma renin, we calculated DRC from PRA and then ARR from this result: we referred to the ARR-App freely downloadable from the Apple store<sup>5,13</sup>. For calculation of ARR, the lowest value of PRA was set to  $0.2 \text{ ng}^{-1} \text{ ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$  to avoid overinflating the ARR<sup>39</sup>.

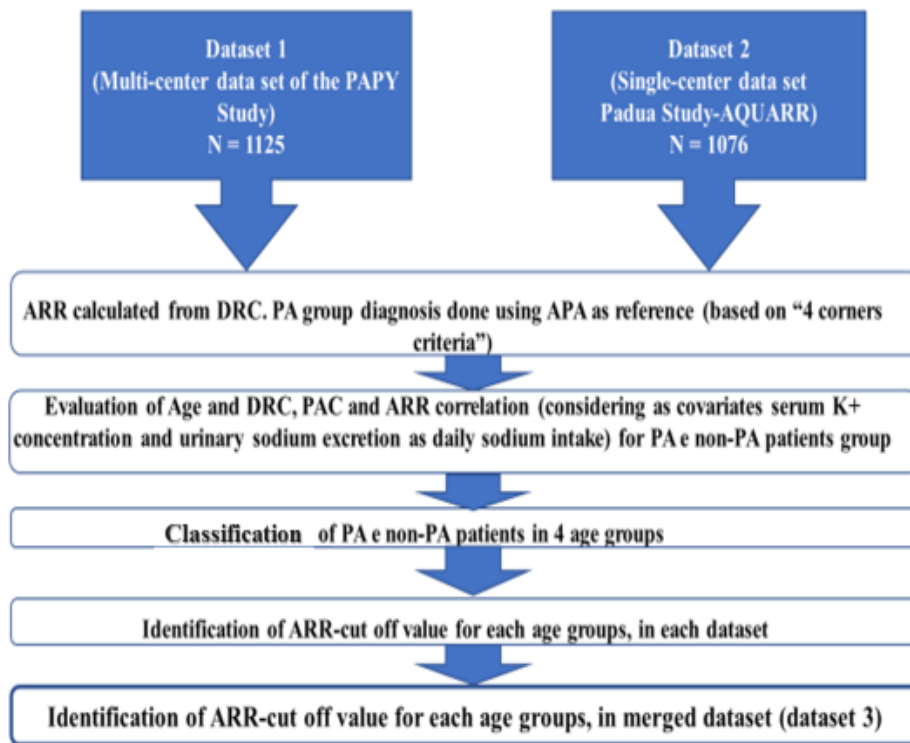
**2) Second Dataset:** from the Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) study, consecutive white patients referred to the Excellence Hypertension Centre of the University of Padua (ESH), between January 2012 and February 2015 were prospectively recruited in cohort 2<sup>11</sup> (dataset 2). They were recently diagnosed with hypertension and, after publication of the PAPY<sup>1</sup> Study results, all were systematically screened for secondary hypertension. All underwent the same workup described above for the PAPY data set under carefully standardized conditions; the only differences being a centralized measurement of all biochemical indexes, were a longer (4 weeks) minimum wash-out period (for diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor type 1 antagonists), no consideration to the post-captopril PRA and PAC value for the diagnosis, and systematic use of AVS when indicated. Exclusion criteria entailed a previous diagnosis of secondary hypertension, including the Familial Hyper-aldosteronism-1, as identified by genetic testing<sup>11</sup>.

For each dataset patients were divided in PA and non-PA patients as mentioned above.

Subsequently 4 age groups were defined as in table 1. These age groups were defined following literature references<sup>4,5,20,48</sup>. Figure 5 describes the study design.

**Table 1.** Age groups definition.

| Age group  | Age (years) |
|------------|-------------|
| 1) Young   | < 45        |
| 1) Adult   | 45 - 60     |
| 1) Elderly | 60 - 70     |
| 1) Older   | > 70        |



**Figure 5.** Flow-chart of the study design.

Then we compared each clinical background factor of PA and non-PA patients in each age group in the two datasets separately, and described biochemical variable trend in PA and non-PA patients by age. Subsequently we identified a cut-off value of ARR in each age groups from a receiver operating characteristic (ROC) curve, for each dataset and finally in the merged dataset (dataset 1 + dataset 2).

### **Statistical Analysis.**

All data are expressed as the mean  $\pm$  s.d. and as median and interquartile range (25-75 quartile) for not-normal distributed variables. Log transformation of skewed quantitative variables was exploited to achieve a normal distribution, as appropriate. One-way ANOVA followed by Bonferroni's post

hoc test or t-test was used to compare quantitative variables between groups as appropriate. The  $\chi^2$  test was performed for categorical variables. The correlation of age and DRC, PAC and ARR was analysed by Spearman's correlation considering as covariates serum K<sup>+</sup> concentration and Na<sup>+</sup> urinary sodium concentration (as an expression of daily sodium intake). The area under the receiver operating characteristics (ROC) curve was used to estimate the cut-off value for the identification of PA. The Youden Index (J), which defines the maximum potential effectiveness of a biomarker, can be formally defined as  $J = \max (c^*) \{ \text{Sensitivity} (c) + \text{Specificity} (c) - 1 \}$ . The cut-point that achieves this maximum is referred to as the optimal cut-point ( $c^*$ ) because it is the cut-off that optimizes the biomarker's differentiating ability when equal weight is given to sensitivity and specificity. Hence,  $c^*$  was used to identify the baseline ARR cut-off values corresponding to the best combination of sensitivity and specificity.

The operative features of the ARR (sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios, and diagnostic odds ratio [DOR]) were also calculated. The positive and negative likelihood ratio, and DOR were calculated to estimate the test accuracy for identifying patients with PA. The positive likelihood ratio (eg, the ratio of probability of a positive test result in patients with and without disease) was calculated as  $\text{sensitivity}/(1-\text{specificity})$ ; the negative likelihood ratio (eg, the ratio of probability of a negative test result in patients with and without disease), was estimated as  $(1-\text{sensitivity})/\text{specificity}$ . The DOR, a prevalence-independent indicator of test performance, was computed as the odds of positivity among diseased patients divided by the odds of positivity among non-diseased patients. It can also be defined as the ratio of the odds of disease in test positives relative to the odds of disease in test negatives. Its values range from zero to infinity, with a value of 1 indicating that the test does not discriminate between patients with and without disease and higher values indicating progressively better discriminatory performance of the test<sup>11,75</sup>.

Significance was set at  $p < 0.05$ . The MedCalc (version 8.1.1.0, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) and SPSS (version 28 for Mac, IBM, USA) software were used for these purposes.

## **Results.**

- **Baseline characteristics.**

Considering all the exclusion criteria already mentioned before, a total of 1125 from the PAPY study (dataset 1) and 1076 patients from the AQUARR study (dataset 2) were enrolled. Table 2 (dataset 1) and table 3 (dataset 2) show the baseline characteristics of the two cohorts of patients divided by diagnosis (PA/non-PA) and by age groups. Rate of PA was slightly lower in the second dataset (6.9%) than in the first cohort (11.2%), even though the overall baseline characteristics of the patients in the two datasets closely mimicked one each other, comparing both total populations and the subgroups diagnosis (PA and non-PA patients from each dataset). This expected finding is readily explained by the fact that after the publication of the PAPY Study in 2006, a systematic screening was implemented at our centre. Differences between the two datasets were already described and discussed in the AQUARR study<sup>11</sup>. Our results focused on comparison between PA and non-PA patients in each age groups for each dataset as described in the two tables mentioned above and by box plot graphs in figures 6 and 7.

In both datasets, compared with the non-PA, the PA groups presented significantly higher levels of PAC, ARR, serum K<sup>+</sup> and lower levels of PRA, DRC in almost all age groups ( $P < 0.05$ ). Some age groups exhibited also differences in 24-h Na<sup>+</sup> urinary concentration, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). No differences in gender proportion, body mass index (BMI), serum creatinine and initial 24-h urinary sodium concentration were observed between the PA and non-PA groups in almost all age groups ( $P > 0.05$ ). To compare the levels and tendency of PRA, DRC, PAC and ARR between different age groups, a pairwise comparison was made as show in table 4.

Table 2.

| Variable                 | PA (n=122)    |              |               |              |               | non-PA (n=1003) |             |              |             |               |               |             |
|--------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
|                          | 1 (<45 yrs)   | p_(PA-nonPA) | 2 (45-60 yrs) | p_(PA-nonPA) | 3 (60-70 yrs) | p_(PA-nonPA)    | 4 (>70 yrs) | P_(PA-nonPA) | 1 (<45 yrs) | 2 (45-60 yrs) | 3 (60-70 yrs) | 4 (>70 yrs) |
| N pts                    | 43            | <0.001       | 51            | <0.001       | 24            | <0.001          | 4           | <0.001       | 472         | 410           | 105           | 16          |
| Age (yrs)                | 36±7          | ns           | 52±4          | ns           | 64±2.5        | ns              | 75±4        | ns           | 36.5±6      | 52±4          | 64.5±3        | 75±2        |
| Gender (M%)              | 49            | ns           | 41            | ns           | 37            | ns              | 22          | ns           | 47          | 39            | 45            | 51          |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 26.5±5        | ns           | 27.1±4.8      | ns           | 28.6±4.8      | ns              | 25.6±3.1    | ns           | 27.1±5      | 27.1±4.1      | 28.2±4.5      | 28.7±3.1    |
| sK (mmol/L)              | 4.1 (0.5)     | <0.001       | 4.1 (0.4)     | <0.01        | 4.0 (0.6)     | 0.003           | 4.2 (0.7)   | 0.009        | 3.6 (0.7)   | 3.8 (0.7)     | 3.7 (0.5)     | 3.6 (0.6)   |
| uNa (mmol/L, 24h)        | 148.2 (104.2) | 0.002        | 137 (99.2)    | ns           | 130.9 (85)    | ns              | 136.5 (92)  | ns           | 108 (66)    | 136.4 (55.8)  | 134.4 (103)   | 104 (99)    |
| SBP (mmHg)               | 144±17        | 0.002        | 148±16        | 0.006        | 154±16        | ns              | 163±23      | ns           | 154±21      | 155±17        | 155±18        | 147±6       |
| DBP (mmHg)               | 96±11         | 0.002        | 95±9          | <0.001       | 93±9          | ns              | 96±18       | ns           | 101±12      | 99±9          | 93±10         | 95±10       |
| PRA (ng/ml/h)            | 0.27 (0.43)   | <0.01        | 0.33 (0.51)   | <0.01        | 0.35 (0.58)   | <0.001          | 0.3 (0.45)  | ns           | 1.26 (1.49) | 0.94 (1.22)   | 0.75 (1.22)   | 0.44 (0.80) |
| DRC (mIU/L)              | 2.2 (3.5)     | <0.01        | 7.7 (10)      | <0.001       | 2.9 (4.7)     | <0.001          | 2.4 (4.6)   | ns           | 10.3 (12.3) | 7.7 (10)      | 6.2 (9.3)     | 3.6 (6.6)   |
| Aldosterone (ng/dL)      | 25.5 (20.2)   | <0.01        | 21.4 (17)     | <0.0001      | 26.7 (30)     | <0.001          | 29.3 (29.1) | 0.006        | 11.1 (9.7)  | 10.9 (10.3)   | 8.5 (10)      | 8.6 (12.7)  |
| ARR (ng/mlIU)            | 104.9 (112.9) | <0.0001      | 100.3 (102.4) | <0.0001      | 76 (163.5)    | <0.001          | 78.2 (85.3) | 0.005        | 10.7 (15.2) | 13.9 (20)     | 12.2 (25.3)   | 21.3 (42.4) |
| Creatinine (umol/L)      | 79.8 (19.3)   | ns           | 79.6 (19.3)   | ns           | 80 (25.3)     | ns              | 82 (31.3)   | ns           | 79.8 (17.7) | 81.5 (25.8)   | 87 (20.4)     | 79.6 (21.3) |

Table 2. Baseline characteristics of dataset 1 (PAPY cohort). Data are expressed as mean value SD or median and interquartile range in parentheses for variables not normally distributed. PA, primary aldosteronism; ARR, aldosterone-renin ratio; BMI, body mass index; DRC, direct renin concentration; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure, sK, serum potassium; uNa, sodium urinary excretion; ns, not significant; PAC, plasma aldosterone concentration; PA, primary aldosteronism; PRA, plasma renin activity. Ns, not statistically significant. P, p value

Table 3.

| Variable                 | PA (n=40)   |               |               |             |             |             | non-PA (n=1036) |               |               |             |             |             |
|--------------------------|-------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
|                          | 1 (<45 yrs) | 2 (45-60 yrs) | 3 (60-70 yrs) | 4 (>70 yrs) | p(PA-nonPA) | p(PA-nonPA) | 1 (<45 yrs)     | 2 (45-60 yrs) | 3 (60-70 yrs) | 4 (>70 yrs) | p(PA-nonPA) | p(PA-nonPA) |
| Age Group (n)            | 42          | 31            | 11            | 5           | <0.001      | <0.001      | 38              | 21            | 121           | 46          | ns          | ns          |
| N pts                    | 38±2        | 50±3          | 60±4          | 71±1        | ns          | ns          | 38±5            | 50±6          | 65±2          | 75±2        | ns          | ns          |
| Age (yrs)                | 49          | 41            | 37            | 22          | ns          | ns          | 47              | 39            | 45            | 51          | ns          | ns          |
| Gender (M%)              | 19.4±10.9   | 23.8±10.1     | 29.2±2.1      | 27.9±5.8    | ns          | ns          | 26.7±2          | 22.5±12.7     | 27.8±0.03     | 28.7±3.1    | ns          | ns          |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 3.6(1.1)    | 3.6(0.7)      | 3.5(0.4)      | 3.9(0.1)    | <0.001      | <0.001      | 4.2(0.6)        | 3.7(0.9)      | 3.8(0.1)      | 3.9(0.9)    | ns          | ns          |
| sK (mmol/L)              | 141.2(71)   | 153(120.5)    | 164(120.5)    | 214(60)     | ns          | ns          | 107(82)         | 134(62)       | 164(105)      | 107(95)     | ns          | ns          |
| uNa (mmol/L 24h)         | 142±10      | 159±26        | 164±6         | 140±17      | ns          | ns          | 139±21          | 170±28        | 193±38        | 170±25      | ns          | ns          |
| SBP (mmHg)               | 96±13       | 93±9          | 90±4          | 70±3        | ns          | ns          | 86±7            | 109±19        | 99±13         | 95±11       | ns          | ns          |
| DBP (mmHg)               | 0.22(0.65)  | 1.1(1.1)      | 0.5(0.5)      | 0.4(0.2)    | ns          | 0.021       | 0.92(1.16)      | 0.8(1.84)     | 0.35(0.58)    | 1.03(0.55)  | ns          | ns          |
| PRA (ng/ml/h)            | 1.8(5.3)    | 8.7(8.8)      | 4.1(4.1)      | 3.6(6.7)    | <0.001      | 0.021       | 7.5(9.5)        | 6.6(15.1)     | 8.4(4.8)      | 3.4(4.7)    | ns          | ns          |
| DRC (mIU/L)              | 31.6(19.5)  | 14.6(24.5)    | 17.7(8)       | 14.4(12.7)  | <0.001      | <0.001      | 8.5(5.4)        | 7.4(4.1)      | 8(22)         | 14.3(7.1)   | ns          | ns          |
| Aldosterone (ng/dL)      | 217.2(240)  | 38(86)        | 43(26.7)      | 50.3(89.1)  | <0.001      | <0.001      | 10.7(24.1)      | 8.4(12.4)     | 9.1(21.4)     | 25.3(34.4)  | ns          | ns          |
| ARR (ng/mIU)             | 78(28)      | 70(16.5)      | 89(38.5)      | 140(43.2)   | ns          | ns          | 75(18.8)        | 69(34)        | 59(19.7)      | 80.3(20.7)  | ns          | 0.01        |
| Creatinine (umol/L)      |             |               |               |             |             |             |                 |               |               |             |             |             |

Table 3. Baseline characteristics of dataset 2 (AQUARR cohort). Data are expressed as mean value SD or median and interquartile range in parentheses for variables not normally distributed. PA, primary aldosteronism; ARR, aldosterone-renin ratio; BMI, body mass index; DRC, direct renin concentration; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure, sK, serum potassium; uNa, sodium urinary excretion; ns, not significant; PAC, plasma aldosterone concentration; PA, primary aldosteronism; PRA, plasma renin activity. Ns, not statistically significant. P, p value.



Figure 6. Boxplots of patient cohort 1 (Log transformation of variable on Y axis).

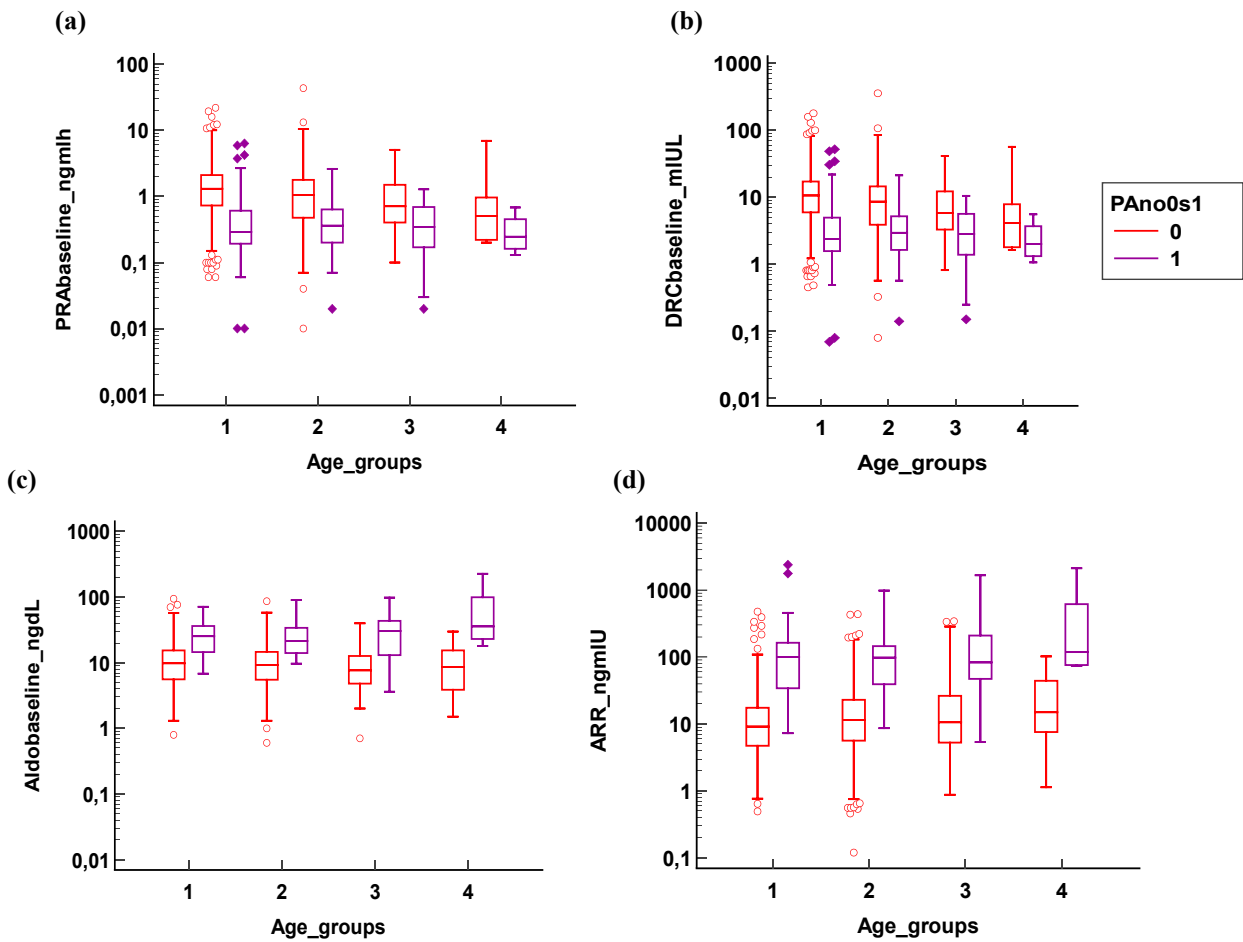


Figure 6. Box plots of log-PRA, log-DRC, log-Aldosterone (PAC) and log-ARR in different age groups between patients with non-PA (red boxplots and markers) and PA diagnosis (violet boxplots and markers), from dataset 1. (a) PRA; (b) DRC; (c) PAC; (d) ARR. Abbreviations: PRA, plasmatic renin activity; DRC, direct renin concentration; ARR, aldosterone renin ratio. References for age groups in Table 1.

Figure 7. Boxplots of patient cohort 2 (Log transformation of variable on Y axis).

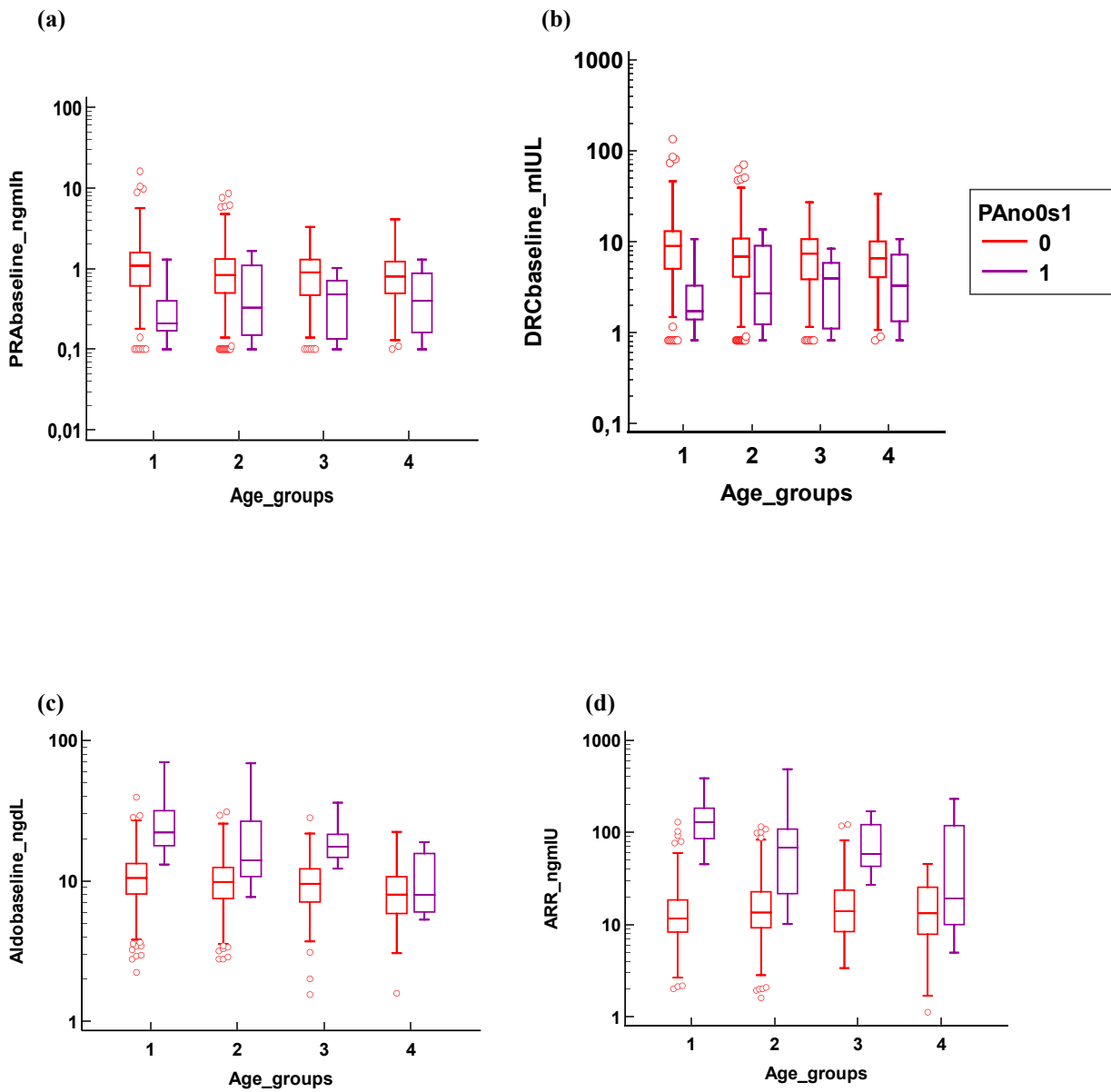


Figure 7. Box plots of log-PRA, log-DRC, log-Aldosterone (PAC) and log-ARR in different age groups between patients with non-PA (red boxplots and markers) and PA diagnosis (violet boxplots and markers), from dataset 2 (figure 7). (a) PRA; (b) DRC; (c) PAC; (d) ARR. Abbreviations: PRA, plasmatic renin activity; DRC, direct renin concentration; ARR, aldosterone renin ratio. References for age groups in Table 1.

**Table 4.**

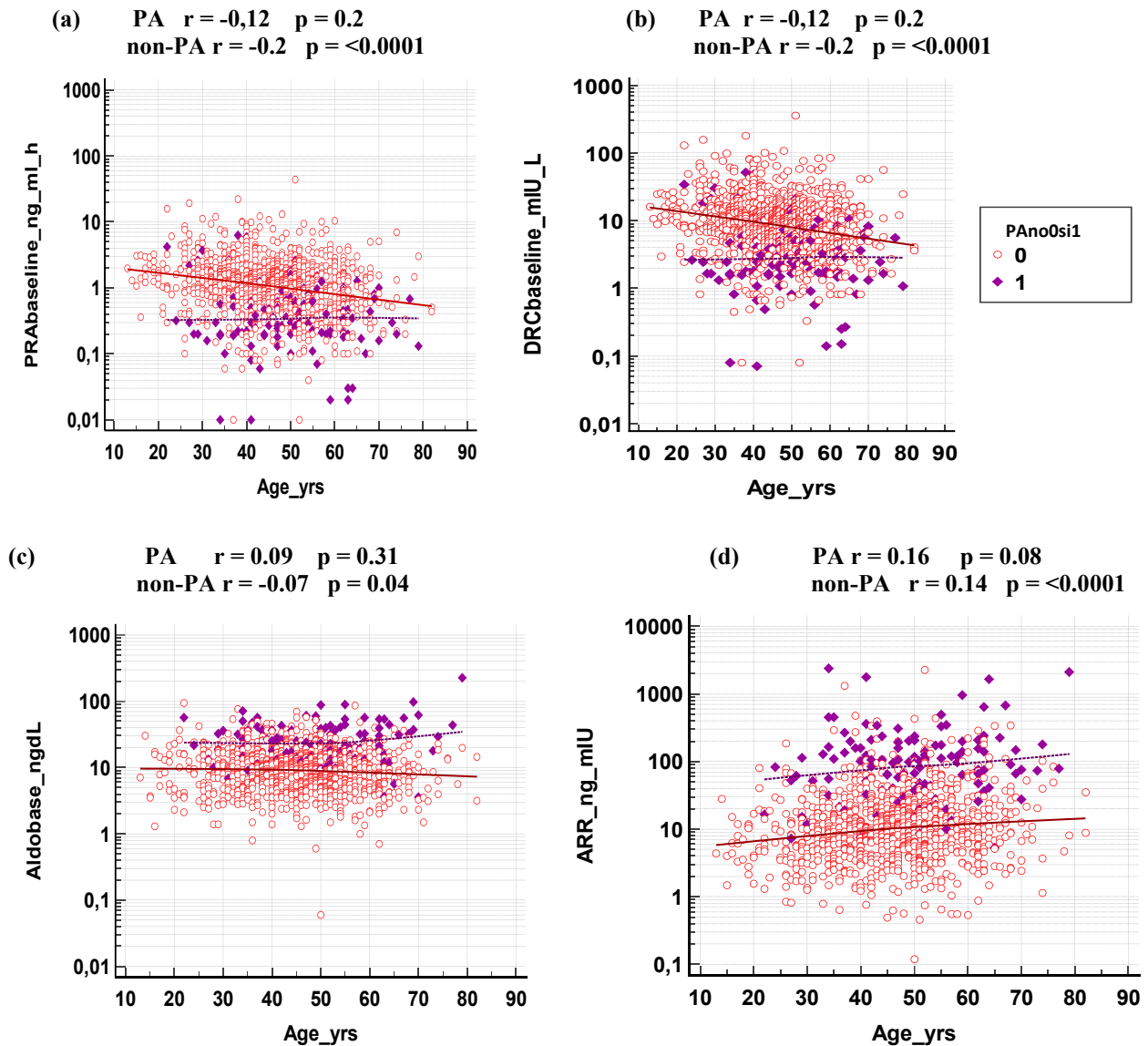
|                                | PAPY (dataset 1) |        |        |        | AQUARR (dataset 2) |        |        |        |
|--------------------------------|------------------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|--------|
| Age groups pairwise comparison | PRA(p)           | DRC(p) | PAC(p) | ARR(p) | PRA(p)             | DRC(p) | PAC(p) | ARR(p) |
| >70/60-70                      | 1                | 1      | 1      | 0.003  | 1                  | 1      | 0.119  | 1      |
| >70/45-60                      | 0.073            | 0.073  | 1      | 0.009  | 1                  | 1      | 0.018  | 1      |
| >70/<45                        | 0.001            | 0.001  | 1      | 0.066  | 0.068              | 0.068  | 0.001  | 0.068  |
| 60-70/45-60                    | 0.074            | 0.074  | 1      | 1      | 1                  | 1      | 1      | 1      |
| 60-70/<45                      | 0                | 0      | 1      | 0.714  | 0.038              | 0.038  | 0.295  | 0.038  |
| 45-60/<45                      | 0                | 0      | 1      | 1      | 0.002              | 0.002  | 0.217  | 0.002  |

**Table 4. Pairwise comparison of PRA; DRC; PAC; ARR between age groups in each dataset.** Abbreviations: PRA, plasmatic renin activity; DRC, direct renin concentration; PAC. Aldosterone plasmatic concentration; ARR, aldosterone renin ratio; (p), p value

- **Correlations of Age and biochemical variables.**

To evaluate the association between PRA, PAC, ARR and age for each patients' cohorts, Spearman correlation analysis was performed using as covariates serum K<sup>+</sup> concentration and 24-h urinary Na<sup>+</sup> concentration, as shown in Table 5 and 6 and in scatter plots graphs in figures 8 and 9. In the first cohort PRA, DRC and PAC were negatively associated with age in the non-PA group, whereas ARR was positively associated with age. In the PA group, PRA, DRC, PAC and ARR were not associated with age. Same correlations trends were found in the second cohort and in the PA group a negative correlation was also found between ARR and age.

▪ **PAPY study cohort**

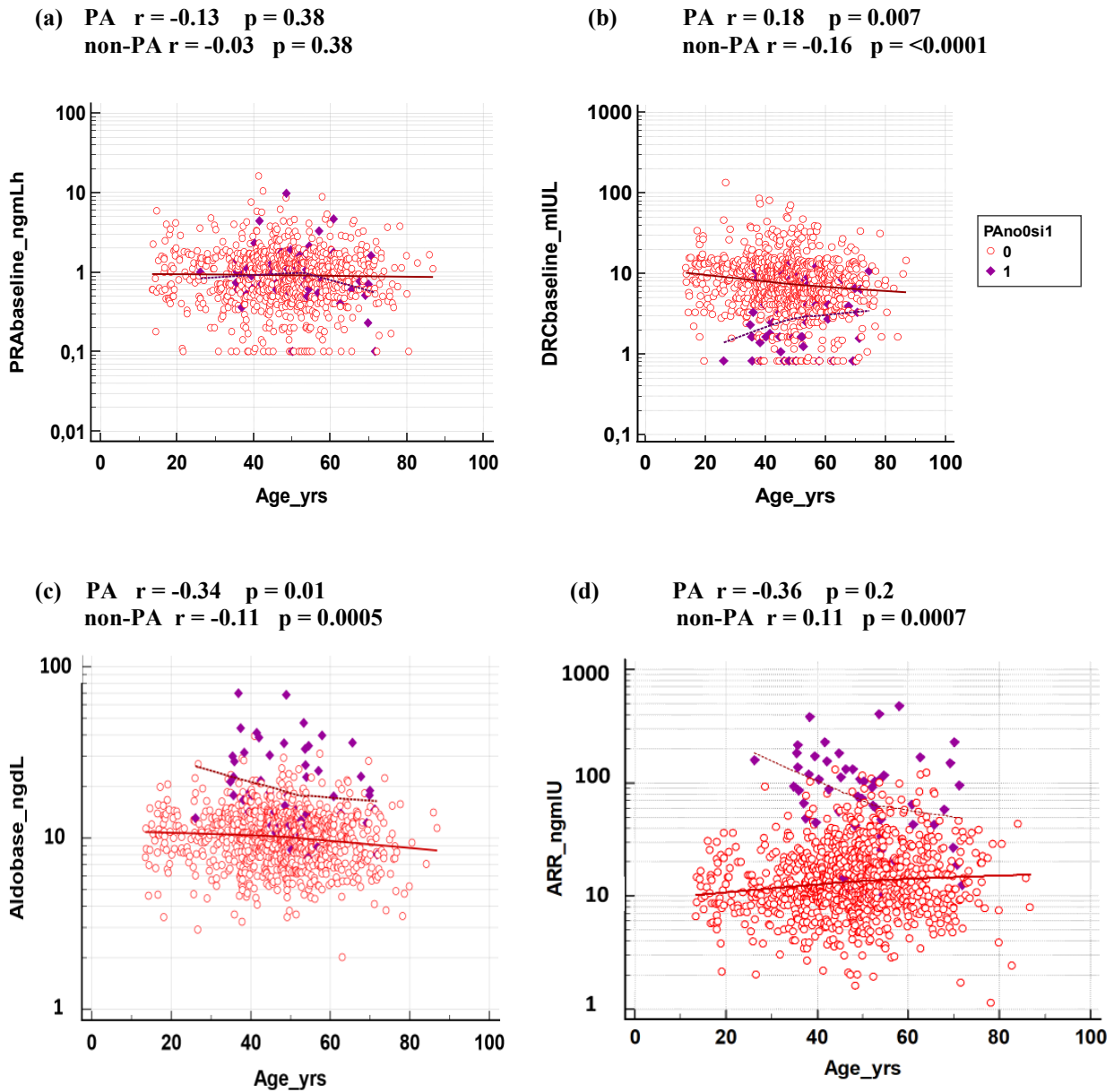


**Figure 8.** Trend of biochemical values by age in PAPY cohort (dataset 1). Scatter plots graphs of basal values of log-PRA, log-DRC, log-Aldosterone (PAC) and long-ARR in different ages between patients with non-PA (red markers and red trend-line) and PA (violet markers and violet trend-line) from the PAPY cohort. (a) PRA; (b)DRC; (c) Aldosterone;(d) ARR. Abbreviations: ARR, aldosterone to renin ratio; PA, primary aldosteronism; Aldobase, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity; DRC, direct renin concentration.

**Table 5.** Spearman correlation between PRA, DRC, PAC, ARR and age in PA and non-PA group in the PAPY cohort of patients.

| Variable (log) | PA (1)   |          | non-PA (0) |          |
|----------------|----------|----------|------------|----------|
|                | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i>   | <i>p</i> |
| PRA (ng/mL/h)  | -0.12    | 0.2      | -0.2       | <0.0001  |
| DRC (mIU/L)    | -0.12    | 0.2      | -0.2       | <0.0001  |
| PAC (ng/dL)    | 0.09     | 0.31     | -0.07      | 0.04     |
| ARR (ng/mIU)   | 0.16     | 0.08     | 0.14       | <0.0001  |

▪ **AQUARR study cohort**



**Figure 9.** Trend of biochemical values by age in the AQUARR cohort (dataset 2). Scatter plots graphs of basal values of log-PRA, log-DRC, log-PAC and long-ARR in different ages between patients with non-PA (red markers and red trend-line) and PA (violet markers and violet trend-line) from the AQUARR cohort. (a) PRA; (b) DRC; (c) Aldosterone; (d) ARR. Abbreviations: ARR, aldosterone to renin ratio; PA, primary aldosteronism; Aldobaseline, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity; DRC, direct renin concentration.

**Table 6.** Spearman correlation between PRA, DRC, PAC, ARR and age in PA and non-PA group in the second cohort of patients.

| Variable (log) | PA (1)   |          | non-PA (0) |          |
|----------------|----------|----------|------------|----------|
|                | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i>   | <i>p</i> |
| PRA (ng/mL/h)  | -0.13    | 0.38     | -0.03      | 0.38     |
| DRC (mIU/L)    | 0.18     | 0.18     | -0.16      | <0.0001  |
| PAC (ng/dL)    | -0.34    | 0.01     | -0.11      | 0.0005   |
| ARR (ng/mIU)   | -0.36    | 0.007    | 0.11       | 0.0007   |

- **ARR cut-off in the two datasets.**

ROC curve analysis was conducted in each age group of patients from the two cohorts, to evaluate the best cut-off value and accuracy of ARR as a screening test to predict PA in different age groups. As shown in Table 7 and 8, and figures 10 and 11, the best cut-off values of ARR were elevated in patients older than 70 years compared with the other age groups in both datasets. The area under the ROC curves (AUCs), sensitivity, specificity, YI of ARR were significantly higher in the oldest group too. When cut-off value of ARR was set at 52.44 ng/mIU in the first cohort of patients, the sensitivity of ARR in patients older than 70 years old was 100% with a specificity of 88%; a higher positive likelihood ratio and an odds diagnostic ratio were found in the oldest group too ; however in the second cohort of patients for the same class of age the cut off value of 45.56 ng/mIU from a YI of 0.40, corresponded to a lower sensitivity (40%), but to a very high specificity (100%), likelihood and odds diagnostic ratio, as listed in Tables 7 and 8.

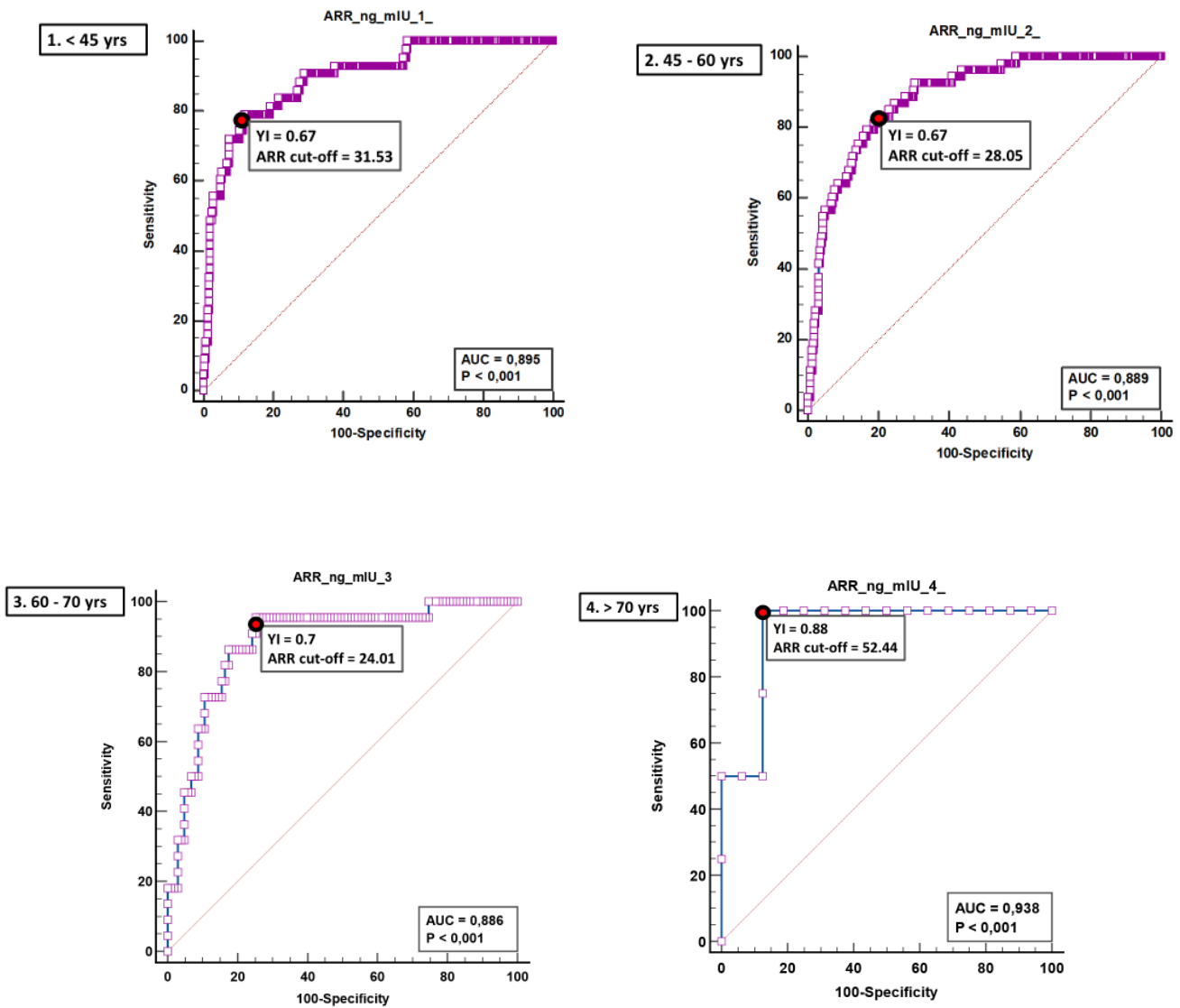


Figure 10. ROC curve analysis of the ability of ARR to predict PA in each age group in the PAPY cohort. (1) <45 years; (2) 45–60 years; (3) 60–70 years; (4) >70 years. Abbreviations: ARR\_DRC, aldosterone to renin ratio calculated from DRC; AUC, area under the ROC curve; PA, primary aldosteronism; YI, Youden's index.

Table 7. Sensitivity\*, specificity\*(referred to the YI-ARR cut-off value), AUC, Youden's index, Positive likelihood ratio (PLR), Negative likelihood ratio (NLR), Diagnostic Odds Ratio (DOR) and relative cut-off values of ARR in each age group from dataset 1. Abbreviations: PA, primary aldosteronism; AUC, area under the curve; ROC, receiving operating curve. NA, infinite value.

|   | < 45 yrs<br>Group 1 | 45 – 60 yrs<br>Group 2 | 60 – 70 yrs<br>Group 3 | > 70 yrs<br>Group 4 |
|---|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Tot/PA; %PA                               | 515/43; 8%          | 461/51; 11%            | 129/24; 15%            | 20/4; 20%           |
| N PA (%)                                  | 43 (8%)             | 51 (11%)               | 24 (15%)               | 4 (20%)             |
| N non-PA (%)                              | 472 (92%)           | 410 (89%)              | 105 (85%)              | 16 (80%)            |
| Youden Index                              | 0.67                | 0.63                   | 0.7                    | 0.88                |
| Associated criterion (ARR cut-off ng/mIU) | >31.53              | >28.05                 | >24.01                 | >52.44              |
| Positive likelihood ratio (PLR)           | 6.71                | 4.15                   | 3.78                   | 8                   |
| Negative likelihood ratio (NLR)           | 0.24                | 0.21                   | 0.06                   | 0.001               |
| Diagnostic Odds Ratio (DOR)               | 27                  | 20                     | 58                     | NA                  |
| Sensitivity (%) *                         | 79                  | 83                     | 95                     | 100                 |
| Specificity (%) *                         | 88                  | 80                     | 75                     | 88                  |
| Area under the ROC curve (AUC)            | 0.895               | 0.889                  | 0.886                  | 0.938               |

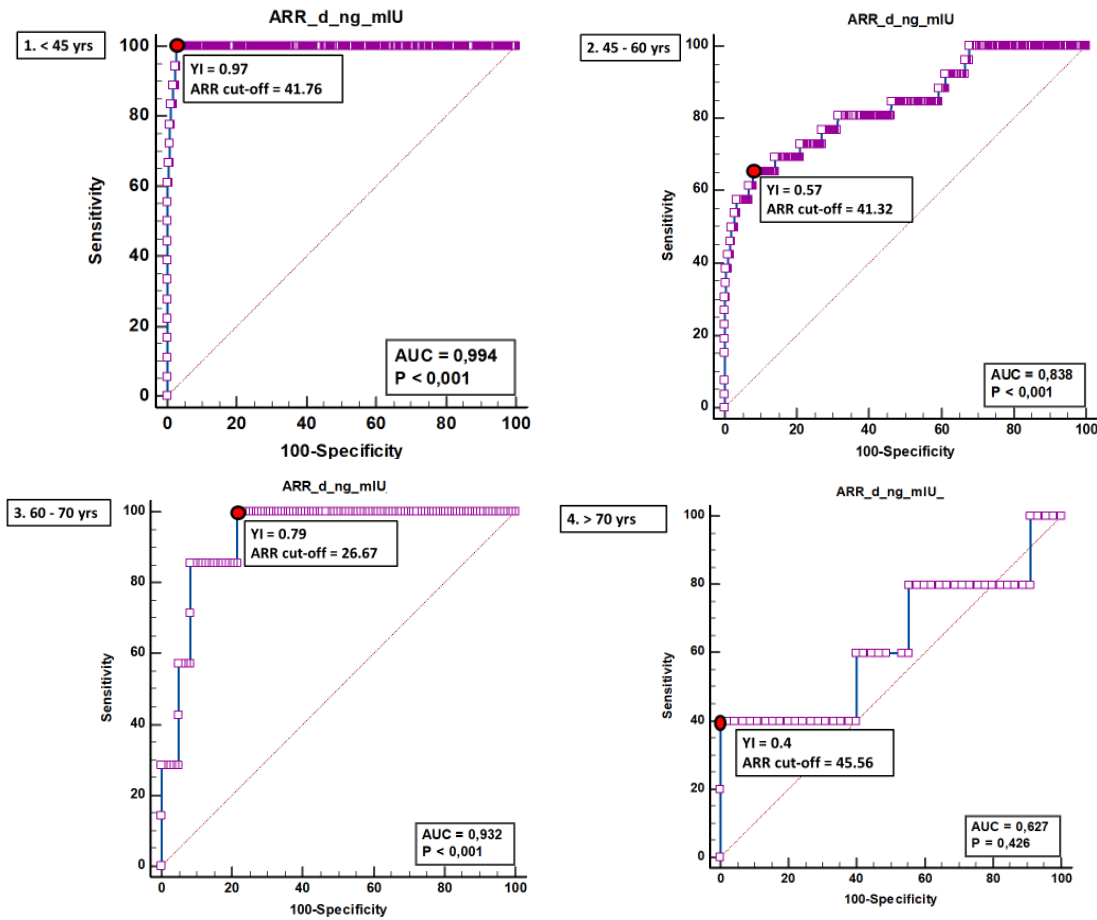


Figure 11. ROC curve analysis of the ability of ARR to predict PA in each age group in the AQUARR cohort. (1) <45 years; (2) 45–60 years; (3) 60–70 years; (4) >70 years. Abbreviations: ARR\_DRC, aldosterone to renin ratio calculated from DRC; AUC, area under the ROC curve; PA, primary aldosteronism; YI, Youden’s index.

Table 8. Sensitivity\*, specificity\*(referred to the YI-ARR cut-off value), AUC, Youden’s index, Positive likelihood ratio (PLR), Negative likelihood ratio (NLR), Diagnostic Odds Ratio (DOR) and relative cut-off values of ARR in each age group, from dataset 2. Abbreviations: PA, primary aldosteronism; AUC, area under the curve; ROC, receiving operating curve. NA, infinite value.

|   | < 45 yrs<br>Group 1 | 45 – 60 yrs<br>Group 2 | 60 – 70 yrs<br>Group 3 | > 70 yrs<br>Group 4 |
|---|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Tot/PA; %PA                               | 490/42; 9%          | 452/31; 7%             | 132/11; 7%             | 51/5; 10%           |
| N (pa)(%)                                 | 42 (9%)             | 31 (6%)                | 11 (7%)                | 5 (10%)             |
| N (nonPA)(%)                              | 448 (91%)           | 421 (94%)              | 121 (92%)              | 46 (90%)            |
| Associated criterion (ARR cut-off ng/mIU) | >41.76              | >41.32                 | >26.67                 | >45.56              |
| Positive likelihood ratio (PLR)           | 36                  | 8                      | 4                      | NA                  |
| Negative likelihood ratio (NLR)           | 0.001               | 0.4                    | 0.2                    | NA                  |
| Diagnostic Odds Ratio (DOR)               | NA                  | 21                     | NA                     | NA                  |
| Youden Index                              | 0.97                | 0.57                   | 0.79                   | 0.40                |
| Sensitivity(%) *                          | 100                 | 65                     | 100                    | 40                  |
| Specificity(%) *                          | 97                  | 92                     | 78                     | 100                 |
| Area under the ROC curve (AUC)            | 0.994               | 0.838                  | 0.932                  | 0.631               |



- **ARR cut off values merged datasets (dataset 3).**

Since the first two datasets demonstrated comparable demographic characteristics, to enlarge our cohort of patients, data from cohort 1 and 2 were merged (cohort 3) to run the same analysis as above. Demographic data of the merged cohort is shown in table 9. The entire population was of 2201 patients. As shown in Table 10 and figure 12, the best cut-off values of ARR was elevated in patients older than 70 years compared with the other age groups as demonstrated in single datasets. The area under the ROC curves (AUCs), sensitivity, YI of ARR were significantly lower with increasing age, instead specificity, positive likelihood and diagnostic ratio were higher in the last age groups for the cut-off value of 52.44 ng/mIU. Supplemental materials show age, DRC, aldosterone and ARR distribution in the entire merged population, and in PA and non-PA patients from dataset 3 (from figure S1 to figure S5). The diagnostic yields for single ARR at Specified cut-offs in the merged dataset are reported supplemental materials too (from table S1 to table S4).

Table 9.

| Variable                 | PA (n=162)  |             |               |             |               | non-PA (n=2039) |              |             |             |               |               |             |
|--------------------------|-------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-----------------|--------------|-------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
|                          | 1 (<45 yrs) | p(PA-nonPA) | 2 (45-60 yrs) | p(PA-nonPA) | 3 (60-70 yrs) | p(PA-nonPA)     | 4 (>70 yrs)  | p(PA-nonPA) | 1 (<45 yrs) | 2 (45-60 yrs) | 3 (60-70 yrs) | 4 (>70 yrs) |
| Age Group (n)            |             |             |               |             |               |                 |              |             |             |               |               |             |
| N pts                    | 85          | <0.001      | 82            | <0.001      | 35            | <0.001          | 9            | <0.001      | 920         | 831           | 226           | 62          |
| Age (yrs)                | 36±6        | ns          | 52±4          | ns          | 65±3          | ns              | 73±3         | ns          | 36±7        | 52±4          | 64±2          | 75±4        |
| Gender (M%)              | 36          | ns          | 43            | ns          | 38            | ns              | 25           | ns          | 37          | 40            | 39            | 28          |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 27.1±5      | 0.003       | 23.8±10.1     | ns          | 28.6±3.5      | ns              | 28.4±3.7     | ns          | 26.5±4.7    | 27.2±5        | 28.5±5        | 25.5±3.1    |
| sK (mmol/L)              | 3.6(0.6)    | <0.001      | 3.8(0.6)      | <0.001      | 3.6(0.4)      | <0.001          | 3.6(0.9)     | 0.009       | 4.1(0.5)    | 4.1(0.4)      | 4(0.5)        | 4.2(0.7)    |
| uNa (mmol/L 24h)         | 113(61.8)   | 0.013       | 136.4(73.8)   | ns          | 138(89)       | ns              | 129.8(149.5) | ns          | 145(106.5)  | 134.5(98.5)   | 136.5(49)     | 107(95)     |
| SBP (mmHg)               | 153±20      | 0.08        | 156±19        | <0.001      | 157±17        | ns              | 144±10       | ns          | 144±17      | 149±17        | 156±18        | 162±23      |
| DBP (mmHg)               | 100±12      | 0.09        | 98±10         | 0.04        | 92±8          | ns              | 85±14        | ns          | 96±11       | 95±10         | 93±9          | 96±18       |
| PRA (ng/ml/h)            | 0.3(0.4)    | <0.001      | 0.4(0.7)      | <0.001      | 0.4(0.6)      | <0.001          | 0.3(0.6)     | ns          | 1.3(1.5)    | 0.9(1.2)      | 0.8(1.1)      | 0.4(0.8)    |
| DRC (mIU/L)              | 10.6(12)    | <0.001      | 3.3(5.8)      | <0.001      | 3(5.1)        | <0.001          | 2.5(4.7)     | ns          | 12.1(3.3)   | 7.6(10)       | 6.2(9.4)      | 3.6(6.6)    |
| Aldosterone (ng/dL)      | 26.3(20)    | <0.001      | 21.8(22.7)    | <0.001      | 23.9(23.4)    | <0.001          | 18.9(23.4)   | <0.001      | 11.3(9.8)   | 10.9(10.1)    | 9.1(9)        | 8.6(12.7)   |
| ARR (ng/mlU)             | 105.4(154)  | <0.001      | 74.4(163.9)   | <0.001      | 43(26.7)      | <0.001          | 78.2(161.4)  | <0.001      | 10.9(15)    | 14(21.8)      | 11.1(26.4)    | 21.3(42.4)  |
| Creatinine (umol/L)      | 79.7(17.7)  | ns          | 80(22.3)      | <0.001      | 87(26.3)      | 0.04            | 92(70.14)    | ns          | 79.8(19.1)  | 79.6(19.3)    | 79.7(29.3)    | 82(31.3)    |

Table 9. Baseline characteristics of dataset 3 (merged cohort from PAPY study cohort + AQUARR study cohort). Data are expressed as mean value SD or median and interquartile range in parentheses for variables not normally distributed. PA, primary aldosteronism; ARR, aldosterone-renin ratio; BMI, body mass index; DRC, direct renin concentration; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure, sK, serum potassium; uNa, sodium urinary excretion; ns, not significant; PAC, plasma aldosterone concentration; PA, primary aldosteronism; PRA, plasma renin activity. Ns, not statistically significant. P, p value.

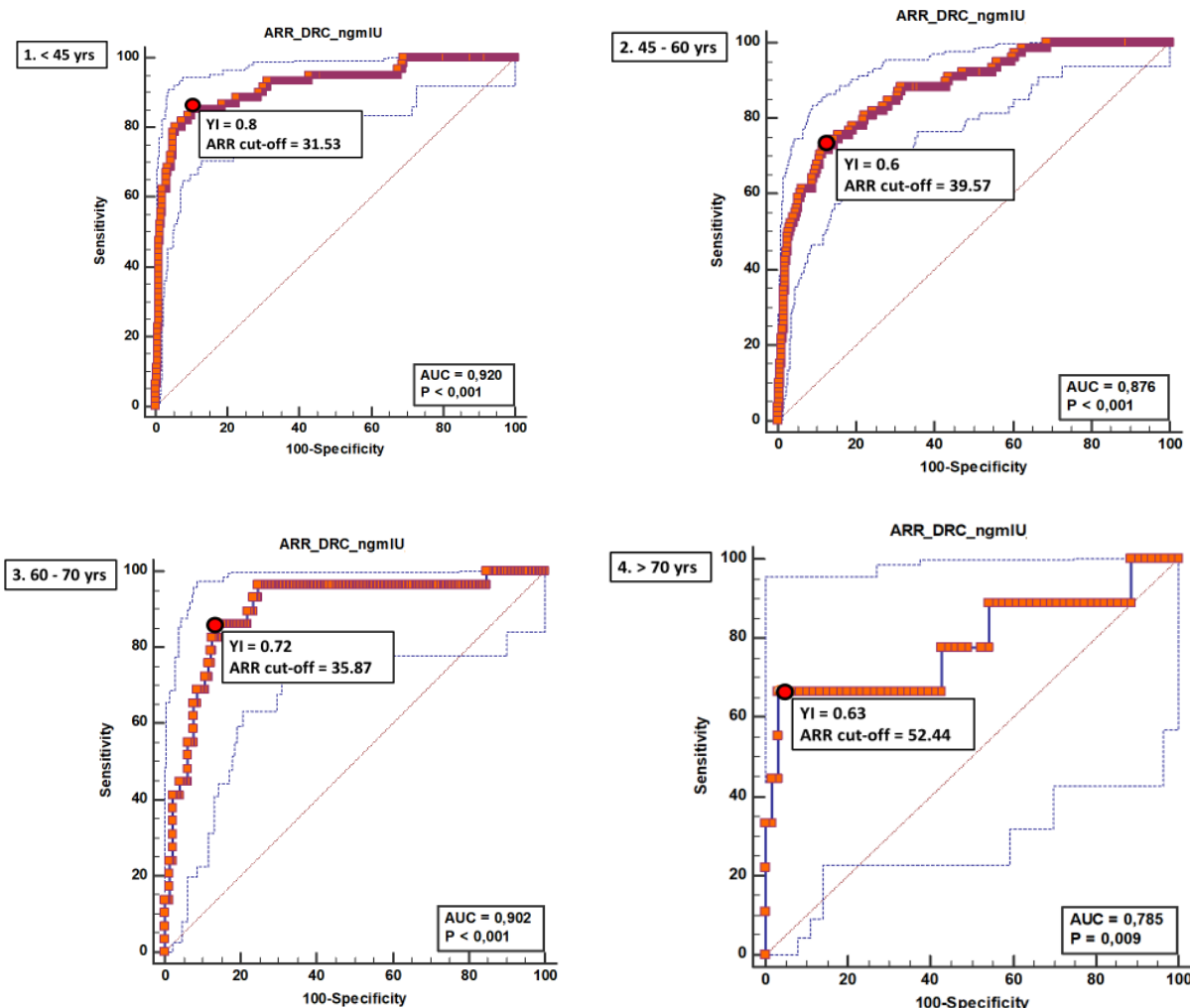


Figure 12. ROC curve analysis of the ability of ARR to predict PA in each age group in the merged dataset (dataset 1+ dataset 2). (1) <45 years; (2) 45–60 years; (3) 60–70 years; (4) >70 years. Abbreviations: ARR\_DRC, aldosterone to renin ratio calculated from DRC; AUC, area under the ROC curve; PA, primary aldosteronism; YI, Youden's index.

Table 10. Sensitivity\*, specificity\*(referred to the YI-ARR cut-off value), AUC, Youden's index, Positive likelihood ratio (PLR), Negative likelihood ratio (NLR), Diagnostic Odds Ratio (DOR) and relative cut-off values of ARR in each age group from merged dataset (PAPY+AQUARR cohort of patient). Abbreviations: PA, primary aldosteronism; AUC, area under the curve; ROC, receiving operating curve.

|   | < 45 yrs<br>Group 1 | 45 – 60 yrs<br>Group 2 | 60 – 70 yrs<br>Group 3 | > 70 yrs<br>Group 4 |
|---|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Tot/PA; %PA                               | 1005/85; 9%         | 913/82; 9%             | 261/35; (13%)          | 71/9; 13%           |
| N (pa)(%)                                 | 85 (9%)             | 82 (9%)                | 35 (13%)               | 9 (13%)             |
| N (nonPA)(%)                              | 920 (91%)           | 831 (91%)              | 226 (87%)              | 62 (87%)            |
| Associated criterion (ARR cut-off ng/mIU) | >31.53              | >39.57                 | >35.87                 | >52.44              |
| Youden Index                              | 0.75                | 0.60                   | 0.72                   | 0.63                |
| Positive likelihood ratio (PLR)           | 0.49                | 6.15                   | 6.21                   | 20.33               |
| Negative likelihood ratio (NLR)           | 0.16                | 0.33                   | 0.16                   | 0.34                |
| Diagnostic Odds Ratio (DOR)               | 48                  | 20                     | 38                     | 68                  |
| Sensitivity(%) *                          | 85                  | 72                     | 86.21                  | 67                  |
| Specificity(%) *                          | 90                  | 88                     | 86.10                  | 97                  |
| Area under the ROC curve (AUC)            | 0.920               | 0.876                  | 0.902                  | 0.785               |

## **Discussion.**

This first part of the study included 2 large datasets of patients that were studied with a similar predefined protocol: the multicentre PAPY study (dataset 1) and the single-centre AQUARR study (dataset 2), that were finally merged together.

The use of ARR to screen PA was first proposed in 1981 by Hiramatsu et al.<sup>76</sup>, to successfully screen 9 patients with APA from 384 hypertensive subjects. It is recommended as a screening index for PA by the PA diagnosis and treatment guidelines. But renin, aldosterone and subsequently ARR levels can be affected by several factors including age<sup>48</sup>. It is meaningful to clarify the influential factors of ARR to optimize the status of measurement and improve the screening efficiency especially in older patients, to avoid invasive diagnostic procedure as AVS and as a cost-effectiveness matter. Accumulated data showed that aldosterone and renin secretion gradually decreased with increasing age in hypertensive subjects as well as in normotensives, which may be a physiological phenomenon by aging, but few studies paid attention to the relation between age and ARR and results acquired by previous studies were controversial<sup>14,40,48</sup>.

Moreover, although the prevalence of PA in the older population has rarely been reported, the increasing prevalence of hypertension and adrenal adenomas with advanced age has been confirmed. Meanwhile, the distribution of resistant hypertension, and its proportion of cardiovascular complications were reported to increase with advancing age in patients with resistant hypertension. However, the screening of PA in the elderly or near-elderly should be carefully conducted, as they have more frequently low renin and false positives of elevated ARR. In the present study, we performed ARR measurement in standard conditions much as possible by adjustment of antihypertensive agents, considering the possible variation of plasma potassium level and dietary salt intake, focusing on the effects of age on screening test<sup>48</sup>. It is important to enlighten that the conventional approach of requiring an arbitrarily “high” ARR and circulating aldosterone level to screen for potential cases of primary aldosteronism is insensitive and likely contributes to

underdiagnosis. Continuous associations between non-physiologic aldosterone production and higher blood pressure and risk for cardiovascular disease have been observed in hypertensive persons. However, primary aldosteronism can be detected even among apparently healthy normotensive persons, and higher aldosterone levels in the context of suppressed renin are independently associated with higher risk for future blood pressure elevations and incident hypertension<sup>77</sup>.

Age distribution in both first two and in merged cohort of patients showed a similar trend, with higher prevalence of younger patients both in PA and non-PA subgroups, and similar demographic characteristics. A higher prevalence of younger patients enrolled is evident in all three datasets, probably due to a major access of younger people to our outpatient office and a higher follow-up compliance in this subgroup of patients. PA prevalence, shown in table 7 (for dataset 1), table 8 (for dataset 2) and table 10 (for dataset 3), is higher in the older group with a growing trend by age, more evident in the PAPHY study cohort. This could be explained with the fact that, although PA is not an age dependent disease, in elderly we assist a more evident fall in plasmatic renin values that could give a higher ARR value also in non-PA patients (higher false positive cases).

Our results supported the conclusion that ARR increased with advanced age in hypertensives. Since age was an important influential factor on ARR, we paid attention to the screening accuracy and optimal cut-off value of ARR in different age group. The AUC of ROC analysed on younger patients were slightly larger than the older patients' curves, in both cohorts of patients, due probably to the smaller population of patients recruited in the oldest group. So, we decided to merge the two datasets to avoid this problem, but finally we reached the same results and AUC, YI and the age groups cut-off values mimicked those found in the first dataset that probably had a more weight in terms of population numerosity on the final dataset. There could be three main explanations for this phenomenon: (1) the prevalence of PA is not age dependent; (2) ARR values of PA patients were not age dependent too<sup>48</sup>; (3) the first and hence third cohorts of patients were recruited in different centres and probably the PA patients enrolment was done with different approach in each centre, and more florid form of PA could be representative of this diagnosis in the oldest group of

patient from the first and third cohorts. Interestingly, we found that in both cohorts 1 and 2 and in the merged one, in the subgroup 60-70 years old, the best ARR cut off estimated by ROC curve was lower than in the other age groups: it was higher than in younger patients (age < 45 yrs), but lower than intermediate age patients (45-60). This is more evident in the second cohort (from AQUARR study) and it could be explained by the fact that, as evident in figure 9(c) we found a negative correlation of age and ARR for a lower value of baseline aldosterone (in PA and non-PA patients) and, of course ARR (only in PA patients), for some subjects between 60 and 70 years old, underlining that, as known, PA is not an age-dependent disease. No significant difference in demographic characteristics could also explain this age group ARR cut-off trend.

Finally, a higher cut-off value for ARR of 57.44 ng/mIU for 1 and merged cohorts of patients and of 45.56 ng/mIU for cohort 2, in patients older than 70 years old, reduced the false positive index to 0% and 12% (considering a specificity of 100% in the first and third dataset and of 88% in the second one), improving PA screening accuracy for hypertensive patients older than 70.

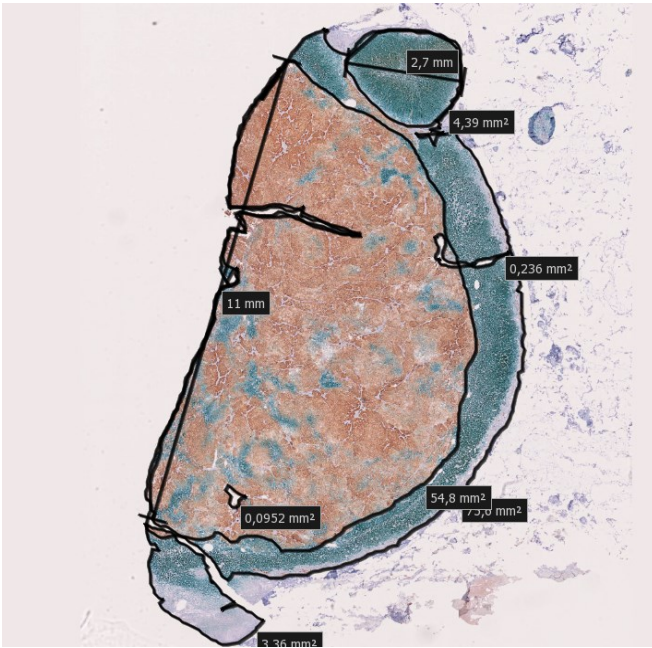
### **Conclusions and Limitations.**

Our results must be interpreted in the context of the strengths and drawbacks of the study. The strengths of the study are that data were derived from prospectively designed studies and the procedures of screening and confirmation were standardized according to guidelines and, moreover the PA diagnosis was made following the “4 corners criteria”. Some limitations of the study are worth-mentioning. This study was carried out in a tertiary hospital centre, and the PA prevalence was higher than in the general population in which the tests should be applied to. Nevertheless, a single-centre study leads to better standardization of tests and quality control, hence the different results reached in the three datasets may be affected by this trait. In summary, from our results, an ARR higher than 45.56 ng/mIU is associated with a higher accurate PA diagnosis in a population of hypertensive patients older than 70 years old.

## **Second part of the project: aging and adrenal cortex in APA patients.**

### **Study design, methods and patients.**

Human Adrenal Samples were obtained from a pool of patients adrenalectomized due to PA diagnosis at Padua Hospital University, between 2015 and 2022. Formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks of 40 adrenal glands were used for CYP11B2 immunohistochemistry and hematoxylin and eosin staining. Immunohistochemistry Formalin-fixed paraffin-embedded sections were cut at a thickness of 5  $\mu\text{m}$  and rehydrated to water. After peroxidase blocking, the CYP11B2 mouse monoclonal antibody Quantification of CYP11B2 Expression Digital images of CYP11B2 immunohistochemistry were captured for each adrenal gland by using a digital scanner. Intact adrenal cortex regions on each scanned image were cropped, guided by hematoxylin and eosin slides, and analysed by using Nano-zoomer Digital Pathology (NDP) view software. NDP view tools were used for analysing area of the adrenal cortex and CYP11B2- expressing areas. Representative images of quantification analysis are shown in Figure 13 and 14. The areas of APCC were quantified by using the NDP view drawing tool at a standardized enlargement of 1.25 and 5X. This technique has been standardized by two researchers that achieved overlapping and correlated measures results. In the present study, the CYP11B2-expressing foci were considered as APCC when they met both of the following criteria<sup>57</sup>: (1) CYP11B2-expressing foci composed of subcapsular ZG cells that penetrated into the zona fasciculata, and (2) area  $>0.025 \text{ mm}^2$ . Sum of APCC areas (in  $\text{mm}^2$ ) normalized for total adrenal cortex area ( $\text{mm}^2$ ) was then calculated. Baseline features of the patients included were then collected (age at surgery time, DRC, PAC and ARR considering the baseline time as the AVS date). APA or/and major CYP11B2 positive nodule dimension (area in  $\text{mm}^2$ ) was also measured and normalized for the entire adrenal cortical area; KCNJ5-APA mutations were identified through Sanger DNA sequencing method.



**Figure 13.** Immunohistochemical picture from an adrenal gland of a PA patient. Black line defined measured cortical area. Brown cortical area corresponds to CYP11b2 positive area, blue cortical area to CYP11b1 positive area. In this picture an APA nodule of 11 mm of diameter is well defined (brown area), but any apcc could be identified.



**Figure 14.** Immunohistochemical picture from an adrenal gland of a PA patient. Black line defined measured cortical area. Brown cortical area corresponds to CYP11b2 positive area, blue cortical area to CYP11b1 positive area. In this picture a micronodule 5 mm of diameter is well defined (brown larger area), and two apcc of 0,068 mm<sup>2</sup> and 0,266 mm<sup>2</sup> could be identified (black arrows).

### Statistical analysis.

We used Pearson correlation coefficients to describe the association between age and DRC, PAC and ARR at baseline and then between age and number of APCC, APCC total area normalized for adrenal cortical area and APA area and/or bigger CYP11B2 positive nodule area normalized for adrenal cortical area. Subsequently we tried to see if there were also correlations between biochemical data and number of APCC, APCC areas/adrenal cortical area ratio, APA area and/or bigger CYP11B2



positive nodule area normalized for adrenal cortical area too. Finally, we analysed the relationship between number of APCC, APCC total area normalized for adrenal cortical area and APA area and/or bigger CYP11B2 positive nodule area normalized for adrenal cortical area. We also collected KCNG5 mutation of the APA and/or bigger nodule. Significance was set at  $p < 0.05$ . The MedCalc (version 8.1.1.0, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) and SPSS (version 28 for Mac, IBM, USA) software were used for these purposes.

## **Results.**

A total of 40 PA adrenals ranging from 30 years old to 69 years old were used for CYP11B2 IHC, followed by imaging analysis. Target characteristics of adrenalectomized patients are summarized in table 11. All patients had a final pathological diagnosis of aldosterone producing adenoma. Correlations of age and biochemical and histopathological values are exposed in table 12. Our results showed a positive correlation between PAC, ARR and age in this cohort of patients, and no correlation was found between DRC and age (table 12, figure 15); the number of APCC, APCC total area (normalized for the total cortical area of the sample) and APA plus/or major CYP11B2 positive nodule area (normalized for the total cortical area of the sample) were not age correlated too (table 12, figure 16). No correlation was found between DRC, PAC and number of APCC and APCC total area (normalized for the total cortical area of the sample), but these two histopathological variables were negative correlated with ARR (figure 17). On the contrary ARR was positive correlated with APA plus/or bigger CYP11B2 positive nodule area (normalized for the total cortical area of the sample), as expected (figure 17). ARR and APCC total area-APA area ratio demonstrated a negative trend without a statistical significance (figure 17). The number of APCC and APCC total area (normalized for the total cortical area of the sample) were negative correlated to the APA plus/or major CYP11B2 positive nodule area (normalized for the total cortical area of the sample) (figure 18). The distribution frequencies of KCNJ5 somatic mutations found through Sanger DNA sequencing method in the APA or the bigger CYP11B2 positive nodule of each adrenal gland enrolled

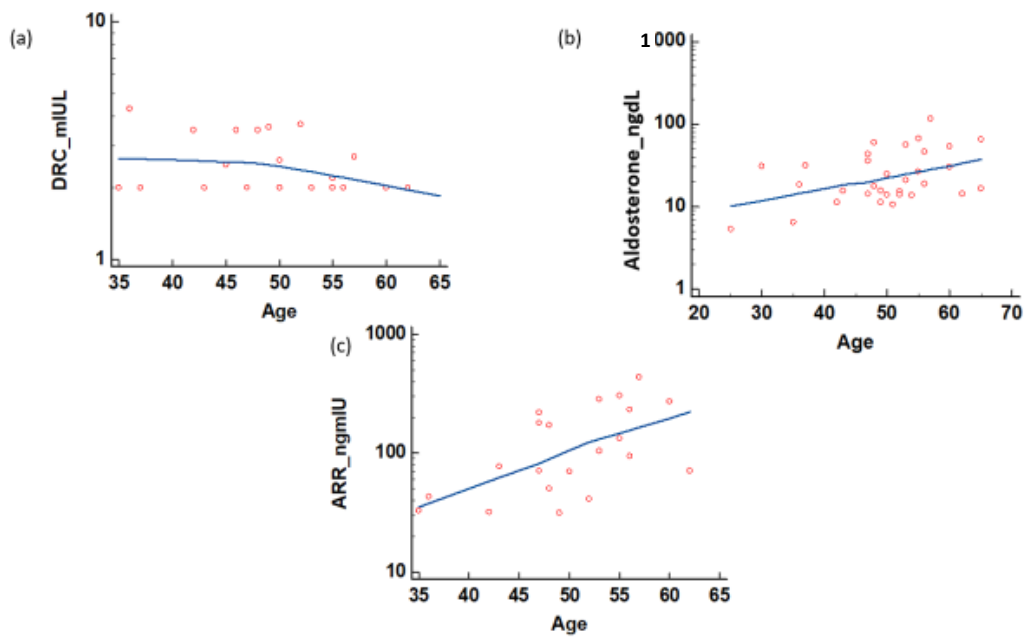
in our study, are described in table 13 and figure 19. KCNJ5 wild type (KCNJ5\_WT) was the most frequent detected form (60%) and this subgroup of APA carried the highest mean number of APCC. A similar negative correlation trend was found between number of APCC, APCC total area (normalized for total cortical area of the sample) and APA plus/or major CYP11B2 positive nodule area (normalized for the total cortical area of the sample) (figure 18). However only for KCNJ5 wild type subgroup the negative correlation was statistically significant ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.09$ ) (table 14 and figure 20).

**Table 11. Biochemical and histopathological features of patients recruited.** Abbreviations: Abbreviations: DRC, direct renin concentration; ARR, aldosterone renin ratio; Apcc, aldosterone producing cell cluster; SD, standard deviation.

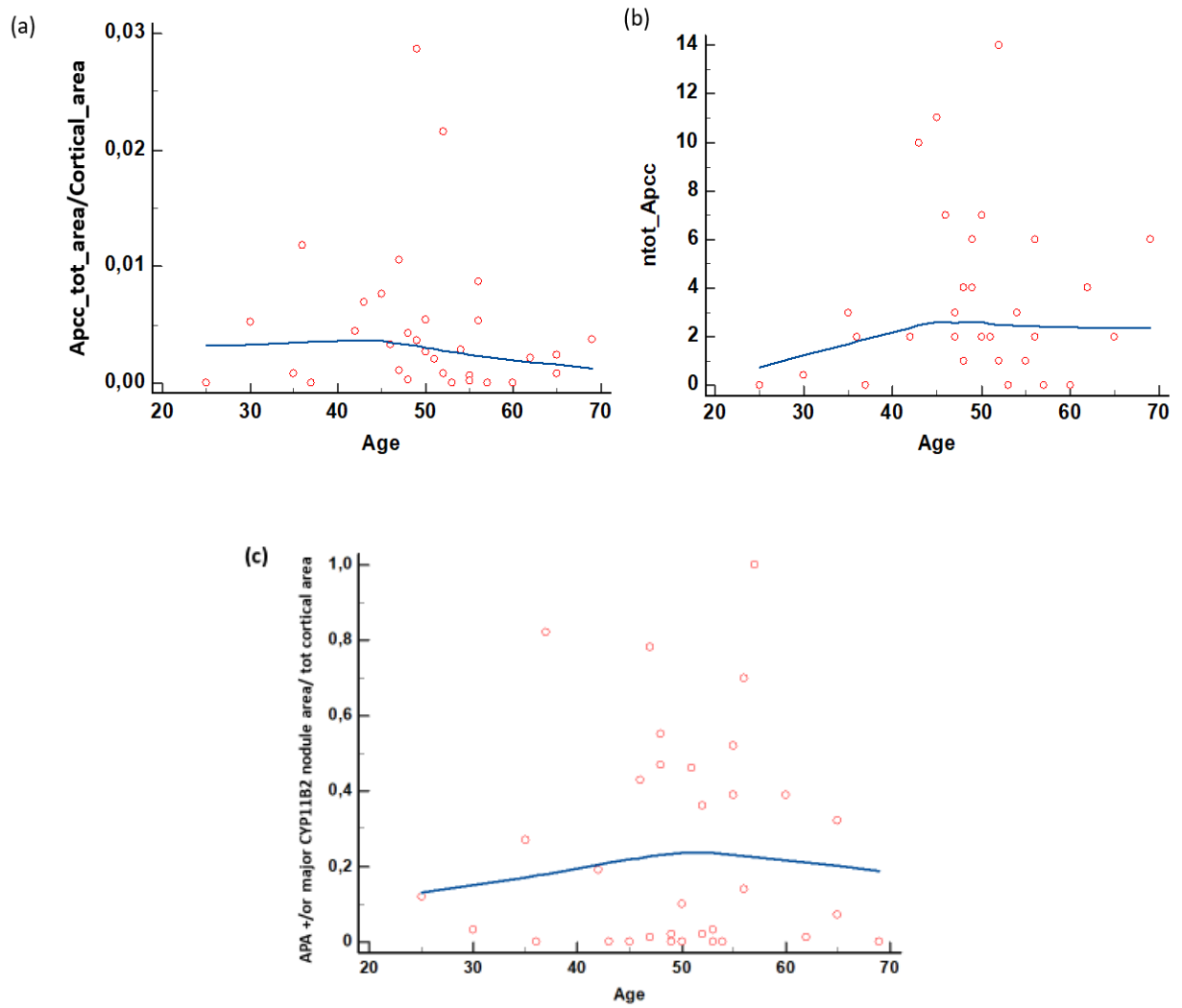
| Tot_pts =40 (28M:12F)   | Minimum | Maximum | Mean  | SD    | Normal Distr. |
|---|---------|---------|-------|-------|---------------|
| Age (yrs)   | 30      | 69      | 47    | 20    | <0.0001       |
| DRC (mIU/L)   | 2       | 1       | 3     | 2     | <0.0001       |
| Aldosterone (ngdl)  | 5.3     | 118.2   | 29.0  | 23.9  | <0.0001       |
| ARR (ng/mIU)  | 31.4    | 437.9   | 136.8 | 111.7 | 0.0393        |
| N_Apcc (n)  | 0       | 14      | 4     | 3     | 0.0048        |
| Area tot Apcc (mm <sup>2</sup> )                                | 0       | 489.0   | 104.9 | 156.7 | 0.0013        |
| APA+bigger CYP11B2 nodule area/Cortical area (mm <sup>2</sup> ) | 0       | 352     | 40.4  | 66.5  | <0.0001       |

**Table 12. Pearson correlation between DRC, PAC, ARR, number of Apcc, total area of Apcc, adenoma and/or bigger nodule area and age in APA patients' cohort.**

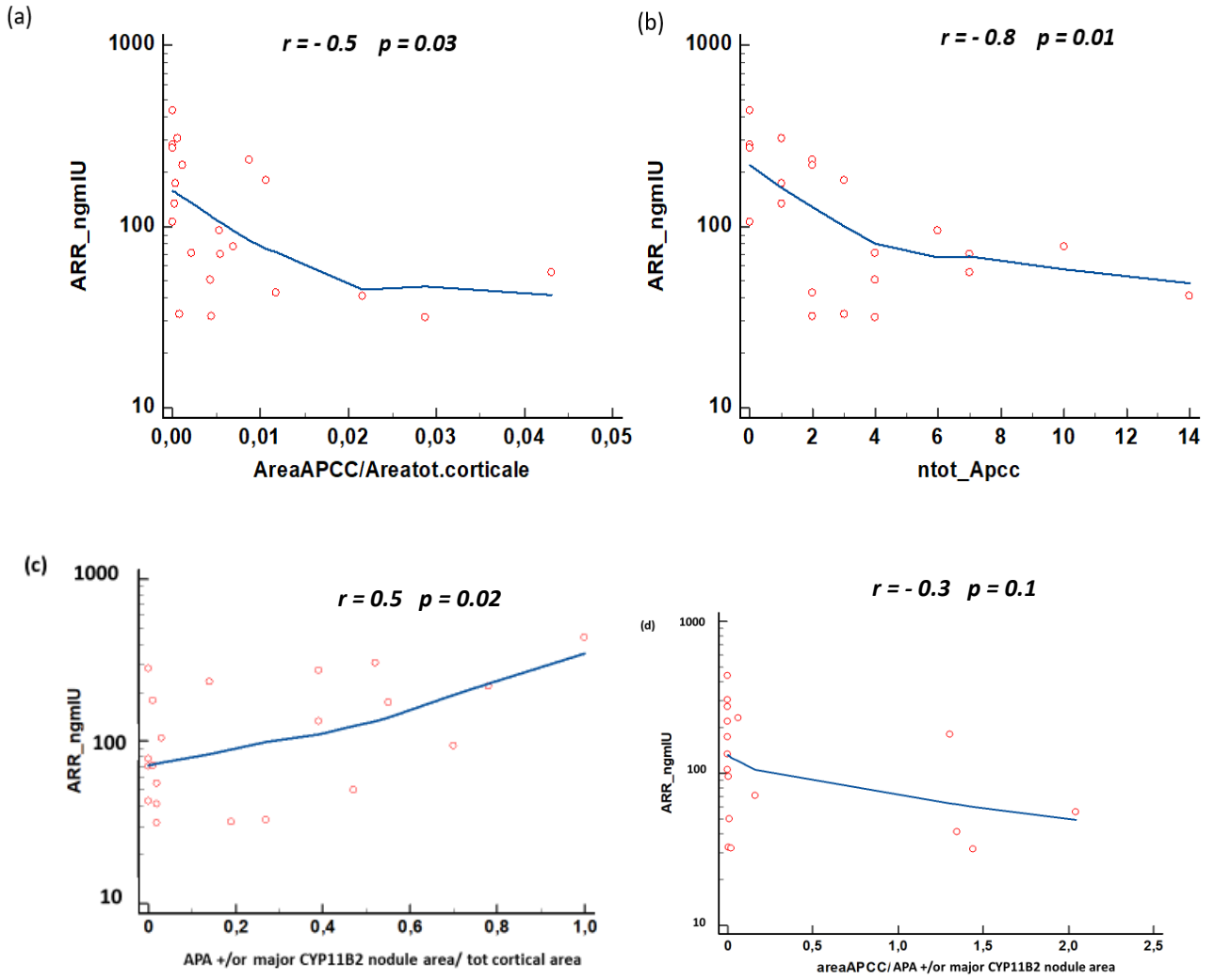
| Variable (log)                               | Age (yrs) |          |
|--|-----------|----------|
|  | <i>r</i>  | <i>p</i> |
| DRC (mIU/L)                                  | 0.11      | 0.5      |
| PAC (ng/dL)                                  | 0.4       | 0.02     |
| ARR (ng/mIU)                                 | 0.57      | 0.007    |
| N_Apcc (n)                                   | 0.06      | 0.7      |
| Apcc tot area/Cortical area                  | -0.08     | 0.6      |
| APA+bigger CYP11B2 nodule area/Cortical area | 0.04      | 0.8      |



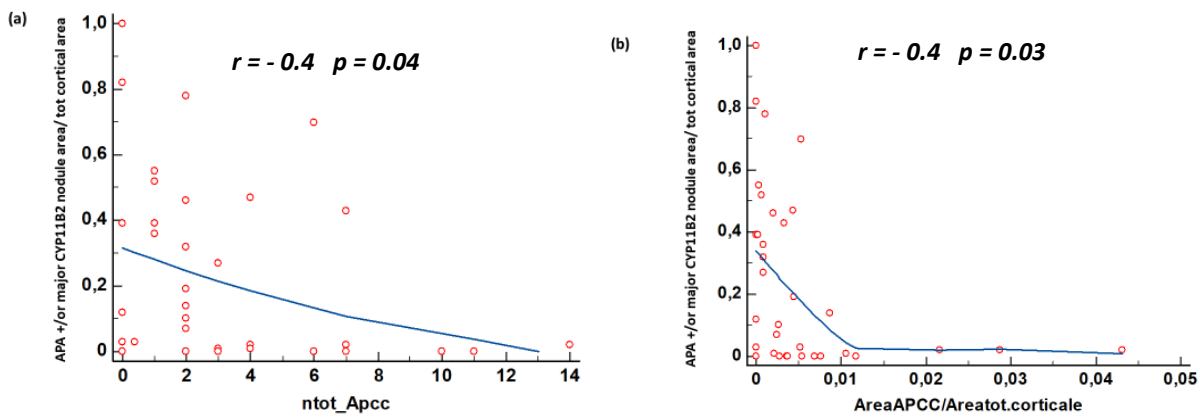
**Figure 15. Trend of biochemical values by age.** Scatter plots graphs of basal values of log-DRC, log- PAC and log-ARR in different ages between APA patients (red markers and blue trend-line. (a)DRC; (b) Aldosterone;(c) ARR. Abbreviations: ARR, aldosterone to renin ratio; DRC, direct renin concentration.



**Figure 16. Trend of histopathological values by age.** Scatter plots graphs of total area of APCC (mm<sup>2</sup>) (a) number of APCC and (b) APA and/or bigger CYP11B2 positive nodule area (mm<sup>2</sup>) (c) by age between APA patients (red markers and blue trend-line). Abbreviations: APCC, aldosterone producing-cell cluster.



**Figure 17. Trend of histopathological values by ARR.** Scatter plots graphs of normalized total area of APCC (mm<sup>2</sup>) (a) number of APCC, normalized area adenoma and/or bigger nodule (mm<sup>2</sup>) (c) and APCC total area/area adenoma and/or bigger nodule ratio (d) by ARR in APA patients (red markers and blue trend-line). Abbreviations: APCC, aldosterone producing cell cluster.



**Figure 18. Correlations between APA area plus/or bigger CYP11B2 nodule and number of APCC and total area of APCC.** Scatter plots graphs of normalized total area of APA plus/or CYP11B2 positive bigger nodule and number of APCC (a), normalized total area of APA plus/or bigger CYP11B2 positive nodule and normalized total APCC area (b) (red markers and blue trend-line). Abbreviations: APCC, aldosterone producing cell cluster.

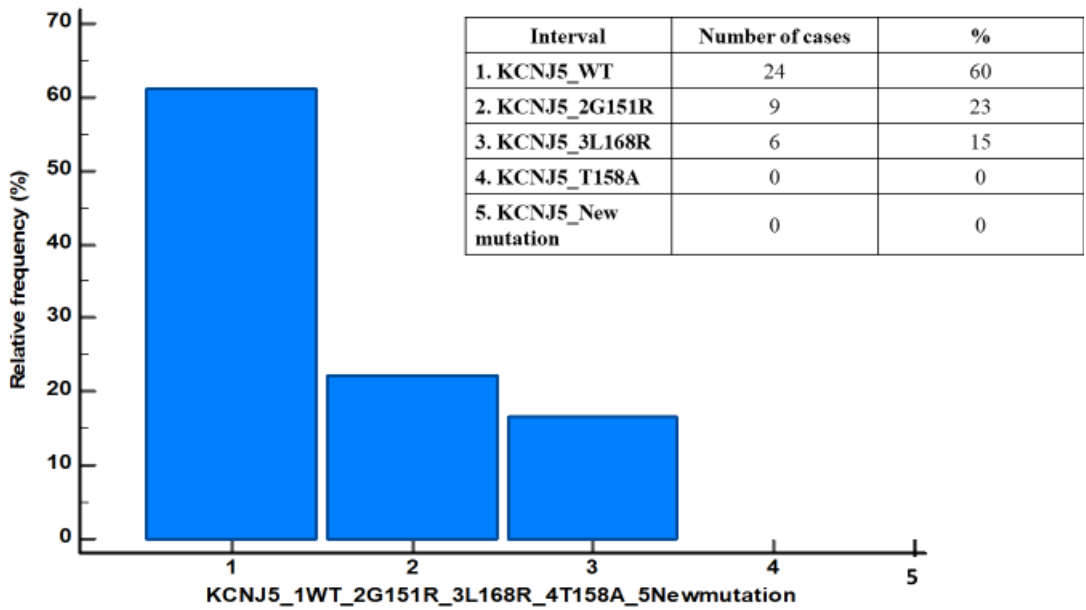


Figure 19. Distribution histogram of APA/major nodule KCNJ5 somatic mutations. Table 13. Different KCNJ5 somatic mutations in the APA cohort: number of cases and percentages.

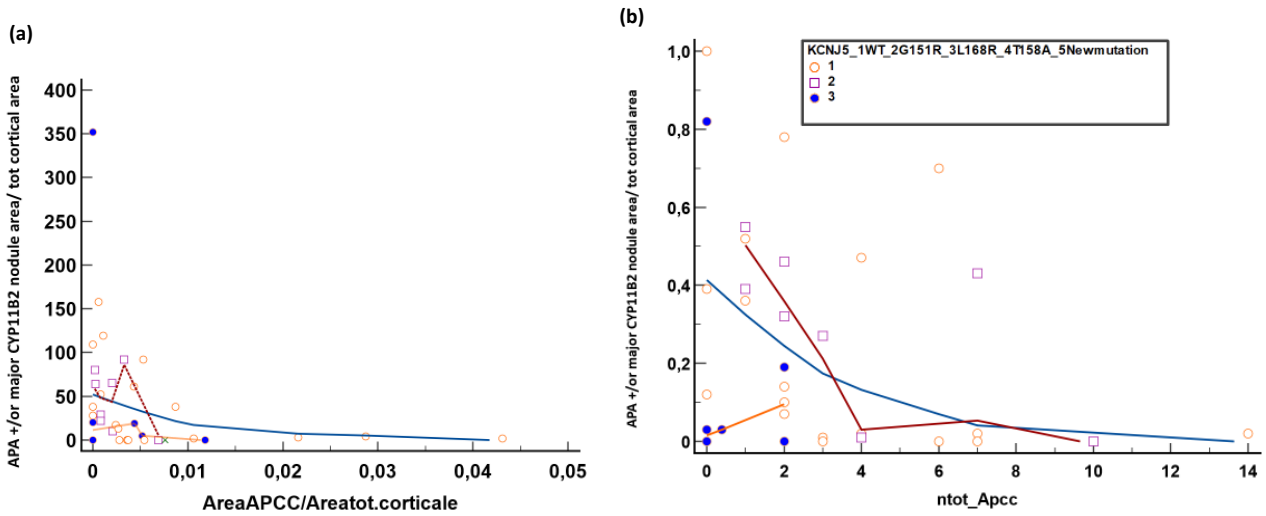


Figure 20. Correlations between area of adenoma plus/or bigger nodule and number of APCC and total area of APCC in 3 different subgroups of APA mutations (see table 13). Scatter plots graphs of normalized total area of APA plus/or CYP11B2 positive bigger nodule and number of APCC (a), normalized total area of APA plus/or bigger CYP11B2 positive nodule and normalized total APCC area (b), in 3 different KCNJ5 somatic mutations (table 13 and legend). Abbreviations: APCC, aldosterone producing cell cluster.

**Table 14. Pearson Correlation results between APA plus/or CYP11B2 bigger positive normalized area nodule and APCC number and total normalized area of APCC in 3 different groups of APA somatic mutations.**

| Variable Y                      | APA+or CYP11B2 bigger nodule/cortical tot area |                               |
|---------------------------------|--|-------------------------------|
| Variable X                      | ntot_Apcc                                      | APCC Area/cortical total area |
| <b>Subgroup 1: KCNJ5_WT</b>     |  |                               |
| Sample size                     | 24   | 24                            |
| r                               | - 0.4  | - 0.4                         |
| Significance level              | 0.09   | 0.09                          |
| <b>Subgroup 2: KCNJ5_2G151R</b> |  |                               |
| Sample size                     | 9  | 9                             |
| r                               | - 0.6  | - 0.6                         |
| Significance level              | 0.11   | 0.11                          |
| <b>Subgroup 3: KCNJ5_3L168R</b> |  |                               |
| Sample size                     | 6  | 6                             |
| r                               | - 0.2  | - 0.4                         |
| Significance level              | 0.64   | 0.46                          |

### **Discussion, limitations, conclusions and future perspectives.**

Although in this subset of APA patients limited genetic and IHC data were available, a progressive pattern of abnormal aldosterone physiology secretion with aging was confirmed and a high level of ARR in older patients too. As known from Nanba et al. studies<sup>47,50</sup>, young adrenals were found to display a pattern of normal CYP11B2 expression. However, adrenal glands from older individuals displayed progressively less normal CYP11B2 expression and greater APCC content. Limited probably by the small number of patients recruited, we didn't observe this correlation and we analysed only PA patients' adrenals; however, in our study biochemical and histopathological findings were from the same cohort of patients, instead in Nanba studies different datasets were used for this purpose<sup>47</sup>. We described also a negative correlation between ARR and number of APCC and ARR and the total APCC area as a consequence of the fact that ARR, on the contrary, was positive correlated to the APA/major CYP11B2 positive nodule normalized. Interestingly this result explains why we found that adrenal glands with bigger adenoma had the lower number and lower total area of APCC. On this purpose a more detailed analysis should be done on this aspect with a bigger cohort

of patients. Would be interesting to plenty describe the role of Apcc number and area on the pathological and biochemical feature of each APA patients. In particular if there are different type of Apcc carrying different somatic mutations that lead to a different biochemical pattern (serum potassium concentration, aldosterone production, and ARR). In our dataset we had only data about APA-KCNJ5 mutations and results confirmed that the wild type KCNJ5 was the most frequent gene status that carried the highest number of APCC.

Additionally, following PA confirmation and subtype diagnosis, older age is known to be correlated with a lower clinical benefit after adrenalectomy for unilateral PA. Would be also interesting to see if the higher number of Apcc in elderly and older patients could influence negatively the LI in the AVS and the PA detection on imaging (negative or positive CT for adrenals nodule) as described by Kometani et al<sup>59</sup>.

These observations may not only have important implications in our understanding of age-related aldosterone physiology, but also in regard to public health, since inappropriate aldosterone secretion might be a common modifiable risk factor for age-related cardiovascular disease.

The accumulating evidence of age-related histopathological and biochemical changes consistent with renin-independent aldosteronism and mineral-corticoids activation, bring to future studies that may focus on this field and the role of mineralcorticoids in the “essential” hypertension patients<sup>47,50</sup>.

Whole exome sequencing or whole genome sequencing may clarify the genetic causes of APCC-CYP11B2 expression and aldosterone production both in APA and non-PA patients. The variation of APCC somatic mutations suggest that like APA, APCC are likely to have distinct subtypes that could have varying roles in physiology or pathology<sup>62</sup>.



## Abbreviations.

PA, Primary aldosteronism;  
ARR, Aldosterone/renin ratio;  
DRC, direct renin concentration;  
PAC, plasmatic aldosterone concentration;  
BP, blood pressure;  
CYP11B2, adrenal aldosterone synthase;  
APCC, aldosterone-producing cell clusters;  
HT, arterial hypertension;  
APA, aldosterone producing adenoma;  
PAPY, PA Prevalence in Hypertensives;  
AVS, adrenal venous sampling;  
IHA, bilateral idiopathic hyperaldosteronism;  
ES, Endocrine Society;  
JES, Endocrine Society;  
PASO, Primary Aldosteronism Surgical Outcome;  
CT, Computed tomography;  
MR, magnetic resonance;  
MRAs, mineral-corticoids receptor antagonist;  
LI, lateralization index;  
LA, Laparoscopic adrenalectomy;  
JPAS, Japanese Primary Aldosteronism Study (JPAS);  
RH, resistant hypertension;  
DDD, defined daily dose;  
RFA, radiofrequency ablation;  
LA-RDN, renal artery denervation;  
PRA, plasma renin activity;  
ACTH, adrenocorticotrophic hormone;  
RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system;  
ZF, zona fasciculata;  
ZR, zona reticularis;  
HSD3B2, type 2 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase;  
CYP21A2, 21-hydroxylase;  
CYP11B1, Steroid 11 b-hydroxylase;  
APN, aldosterone-producing nodule;  
APM, aldosterone-producing micronodule;  
APDH, aldosterone-producing diffuse hyperplasia;  
pAATLs, APCC-to-APA transitional lesions;  
mAPA, micro-APA;  
STARD, Statement for Reporting Diagnostic Accuracy Studies;  
AQUARR, Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism;  
ESH, Excellence Hypertension Centre of the University of Padua;  
SBP, systolic blood pressure;

DBP, diastolic blood pressure;  
BMI, body mass index;  
ROC, receiving operator curve;  
YI, Youden's Index;  
AUC, area under the ROC curves.  
NGS, Next Generation Sequencing;  
NDP, Nano-zoomer Digital Pathology.

## References.

1. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-2300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059
2. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. CARDIOVASCULAR EVENTS AND TARGET ORGAN DAMAGE IN PRIMARY ALDOSTERONISM. *J Hypertens*. 2018;36(Supplement 1). doi:10.1097/01.hjh.0000539344.30377.17
3. Hung CS, Sung SH, Liao CW, et al. Aldosterone induces vascular damage: A wave reflection analysis study. *Hypertension*. 2019;74(3). doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12342
4. Mulatero P, Burrello J, Williams TA, Monticone S. Primary aldosteronism in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(7). doi:10.1210/clinem/dgaa206
5. Cesari M, Seccia TM, Maiolino G, Rossi GP. Primary aldosteronism in elderly, old, and very old patients. *J Hum Hypertens*. 2020;34(12):807-813. doi:10.1038/s41371-020-00395-2
6. Buffolo F, Monticone S, Burrello J, et al. Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(12). doi:10.1055/s-0043-119755
7. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(7):2826-2835. doi:10.1210/jc.2016-1472
8. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, et al. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension*. 2017;69(5):950-956. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952
9. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(5). doi:10.1210/jc.2015-4061
10. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(22):2799-2811. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.057
11. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, et al. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5). doi:10.1161/JAHA.117.005574
12. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(9):1441-1450. doi:10.1515/cclm-2015-1094
13. Rossi GP, Bisogni V. An App for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):660-661. doi:10.1093/ajh/hpw025
14. Nakama C, Kamide K, Kawai T, et al. The influence of aging on the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension Research*. 2014;37(12):1062-1067. doi:10.1038/hr.2014.129
15. Ma L, Song Y, Mei M, et al. Age-Related Cutoffs of Plasma Aldosterone/Renin Concentration for Primary Aldosteronism Screening. *Int J Endocrinol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/8647026
16. Naruse M, Katabami T, Shibata H, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J*. 2022;69(4):327-359. doi:10.1507/endocrj.EJ21-0508
17. Luo Q, Li NF, Yao XG, et al. Potential effects of age on screening for primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2016;30(1):53-61. doi:10.1038/jhh.2015.21

18. Zhu L, Zhang Y, Zhang H, et al. Comparison between adrenal venous sampling and computed tomography in the diagnosis of primary aldosteronism and in the guidance of adrenalectomy. *Medicine (United States)*. 2016;95(39). doi:10.1097/MD.0000000000004986
19. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):689-699. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3
20. Takeda M, Yamamoto K, Akasaka H, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(10):3620-3629. doi:10.1210/jc.2018-00059
21. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38(1):3-12. doi:10.1097/HJH.0000000000002216
22. Biswas K, Ulkerrin ECM. *Commentary QJM Potassium Homeostasis in the Elderly*. Vol 90.; 1997.
23. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):51-59. doi:10.1016/S2213-8587(17)30367-4
24. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018;72(3):658-666. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11568
25. Hundemer GL, Baudrand R, Brown JM, Curhan G, Williams GH, Vaidya A. Renin Phenotypes Characterize Vascular Disease, Autonomous Aldosteronism, and Mineralocorticoid Receptor Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1835-1843. doi:10.1210/jc.2016-3867
26. Wada N, Shibayama Y, Umakoshi H, et al. Hyperkalemia in both surgically and medically treated patients with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2017;31:627-632. doi:10.1038/jhh.2017.38
27. Vriens MR, Vorselaars WMCM, Nell S, et al. Clinical Outcomes after Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism. *JAMA Surg*. 2019;154(4). doi:10.1001/jamasurg.2018.5842
28. Iacobone M, Mantero F, Basso SM, Lumachi F, Favia G. Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:327-332.
29. Monticone S, Viola A, Rossato D, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):296-303. doi:10.1016/S2213-8587(14)70069-5
30. Paolo Rossi G, Rossitto G, et al. Clinical Outcomes of 1625 Patients With Primary Aldosteronism Subtyped With Adrenal Vein Sampling. *Hypertension*. 2019;74(4):800-808. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13463
31. Torresan F, Rossitto G, Bisogni V, Rossi G. Resolution of drug-resistant hypertension by adrenal vein sampling-guided adrenalectomy: a proof of concept study. *Clin Sci*. 2020;134:1265-1278.
32. Guo RQ, Li YM, Li XG. Comparison of the radiofrequency ablation versus laparoscopic adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: a meta-analysis of perioperative outcomes and safety. *Updates Surg*. 2021;73:1477-1485. doi:10.1007/s13304-021-01069-5

33. Carrafiello G, Laganà AD, Recaldini AC, et al. Imaging-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Adrenal Metastases: Preliminary Results at a Single Institution with a Single Device. doi:10.1007/s00270-008-9337-1
34. Nunes TF, Szejnfeld D, Carolina A, et al. Percutaneous ablation of functioning adrenal adenoma: a report on 11 cases and a review of the literature. doi:10.1007/s00261-013-9995-6
35. Liu SYW, Ng EKW, Lee PSF, et al. Radiofrequency ablation for benign aldosterone-producing adenoma: A scarless technique to an old disease. *Ann Surg*. 2010;252(6):1058-1064. doi:10.1097/SLA.0B013E318F66936
36. Schiavone D, Sanga V, Iacobone M, Gian , Rossi P. Letter to the editor on “Ablation versus laparoscopic adrenalectomy for the treatment of aldosterone-producing adenoma: a meta-analysis.” 2021;46:3523-3524. doi:10.1007/s00261-021-02995-z
37. Liu Y, Zhu B, Zhu L, et al. Thirty-six-month results of laparoscopic-based renal denervation plus unilateral laparoscopic adrenalectomy for the treatment of patients with resistant hypertension caused by unilateral aldosterone-producing adenoma. *J Clin Hypertens*. 2021;23(5):946-953. doi:10.1111/JCH.14223
38. Schiavone D, Iacobone M, Rossi GP. Letter to editor on “Thirty-six-month results of laparoscopic-based renal denervation plus unilateral laparoscopic adrenalectomy for the treatment of patients with resistant hypertension caused by unilateral aldosterone-producing Adenoma.” *J Clin Hypertens*. 2022;24(2):204-205. doi:10.1111/jch.14416
39. Luo Q, Li NF, Yao XG, et al. Potential effects of age on screening for primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2016;30(1):53-61. doi:10.1038/jhh.2015.21
40. Ma L, Song Y, Mei M, et al. Age-Related Cutoffs of Plasma Aldosterone/Renin Concentration for Primary Aldosteronism Screening. *Int J Endocrinol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/8647026
41. Gan W, Lin W, Ouyang J, et al. High efficiency of the aldosterone-to-renin ratio in precisely detecting primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2019;33(1):57-61. doi:10.1038/s41371-018-0112-8
42. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(4):278-285. doi:10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x
43. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(5):2296-2305. doi:10.1210/jc.2009-2010
44. Weidmann P, de Myttenaere Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int*. 1975;8(5):325-333. doi:10.1038/KI.1975.120
45. Tsunoda K, Abe K, Goto T, et al. *Effect of Age on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Normal Subjects: Simultaneous Measurement of Active and Inactive Renin, Renin Substrate, and Aldosterone in Plasma.*; 1986.
46. Noth RH, Lassman MN, Tan SY, Fernandez Cruz A, Mulrow PJ. Age and the Renin-Aldosterone System. *Arch Intern Med*. 1977;137(10):1414-1417. doi:10.1001/ARCHINTE.1977.03630220056014
47. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, Zheng I, Else T, Rainey WE. Age-related autonomous aldosteronism. *Circulation*. 2017;136(4):347-355. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028201
48. Yin G, Zhang S, Yan L, et al. Effect of age on aldosterone/renin ratio (ARR) and comparison of screening accuracy of ARR plus elevated serum aldosterone concentration for primary

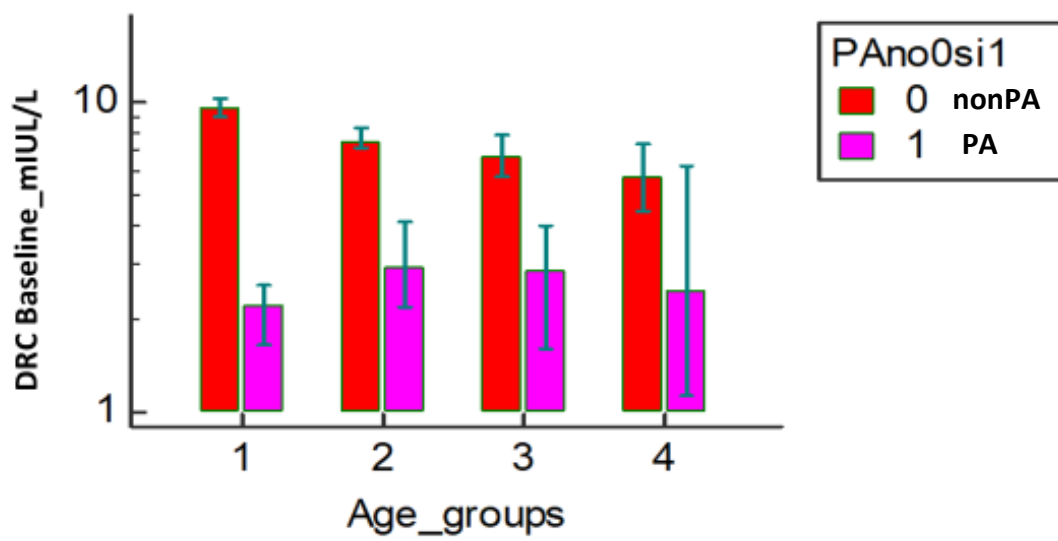
- aldosteronism screening in different age groups. *Endocrine*. 2012;42(1):182-189. doi:10.1007/s12020-012-9609-z
49. Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;383(1-2):111-117. doi:10.1016/j.mce.2013.11.022
  50. Nanba K, Vaidya A, Rainey WE. Aging and Adrenal Aldosterone Production. *Hypertension*. 2018;71(2):218-223. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10391
  51. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. Published online 2011. doi:10.1210/er.2010-0013
  52. Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJA, et al. Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: Immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;392(1-2):73-79. doi:10.1016/J.MCE.2014.05.002
  53. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical Zonation in Humans under Normal and Pathological Conditions. Published online 2010. doi:10.1210/jc.2009-2010
  54. Pauzi FA, Azizan EA. Functional Characteristic and Significance of Aldosterone-Producing Cell Clusters in Primary Aldosteronism and Age-Related Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.631848
  55. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):151-162. doi:10.1016/j.mce.2011.07.034
  56. Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):42-54. doi:10.1210/clinem/dgaa484
  57. Mete O, Erickson LA, Juhlin · C Christofer, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. 2022;1:3. doi:10.1007/s12022-022-09710-8
  58. Yamazaki Y, Omata K, Tezuka Y, et al. Tumor cell subtypes based on the intracellular hormonal activity in KCNJ5-mutated aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2018;72(3):632-640. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10907/FORMAT/EPUB
  59. Kometani M, Yoneda T, Aono D, et al. *Impact of Aldosterone-Producing Cell Clusters on Diagnostic Discrepancies in Primary Aldosteronism*. Vol 9.; 2018. www.oncotarget.com
  60. Omata K, Tomlins SA, Rainey WE. Aldosterone-Producing Cell Clusters in Normal and Pathological States. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(12):951-956. doi:10.1055/s-0043-122394
  61. Yamazaki Y, Nakamura Y, Omata K, et al. Histopathological classification of cross-sectional image-negative hyperaldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(4):1182-1192. doi:10.1210/jc.2016-2986
  62. Lim JS, Rainey WE. Aldosterone-producing Cell Clusters. *Horm Metab Res*. 2020;52:427-434. doi:10.1055/a-1128-0421
  63. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K + Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension. Accessed December 20, 2022. www.sciencemag.org/cgi/content/full/331/6018/768/DC1
  64. Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. Published online 2013. doi:10.1038/ng.2695
  65. el Zein RM, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL, Zennaro MC. Molecular genetics of Conn adenomas in the era of exome analysis. *Presse Medicale*. 2018;47(7-8P2):e151-e158. doi:10.1016/J.LPM.2018.07.006

66. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. Published online 2013. doi:10.1038/ng.2550
67. Omata K, Anand SK, Hovelson DH, et al. Aldosterone-producing cell clusters frequently harbor somatic mutations and accumulate with age in normal adrenals. *J Endocr Soc.* 2017;1(7):787-799. doi:10.1210/js.2017-00134
68. B Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nature Publishing Group.* 2013;45(9). doi:10.1038/ng.2716
69. Nishimoto K, Designed Research WER, Nishimoto K. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. Published online 2015. doi:10.1073/pnas.1505529112
70. Lim JS, Plaska SW, Rege J, Rainey WE, Turcu AF. Aldosterone-Regulating Receptors and Aldosterone-Driver Somatic Mutations. *Front Endocrinol.* 2021;12:644382. doi:10.3389/fendo.2021.644382
71. Pitzava G, Faucz FR, Stratakis CA, Shmouni-FH. Update on the Genetics of Primary Aldosteronism and Aldosterone-Producing Adenomas. *Current Cardiology Reports.* 2022; 24:1189–1195
72. Zanchetti A. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. Introduction and purpose. *J Hypertens.* 2003;21:1011-1053. doi:10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32
73. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies OPEN ACCESS. doi:10.1136/bmj.h5527
74. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Adrenal gland: A diagnostic algorithm - The holy grail of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(12):697-699. doi:10.1038/nrendo.2011.180
75. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: A single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(11):1129-1135. doi:10.1016/S0895-4356(03)00177-X
76. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Yamada J. A Screening Test to Identify Aldosterone-Producing Adenoma by Measuring Plasma Renin Activity Results in Hypertensive Patients. *Arch Intern Med.* 1981;141(12):1589-93.
77. Brown MJ, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey MR, Hopkins PN, Williams GH, Vaidya A. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):10-20.

## Supplemental materials.

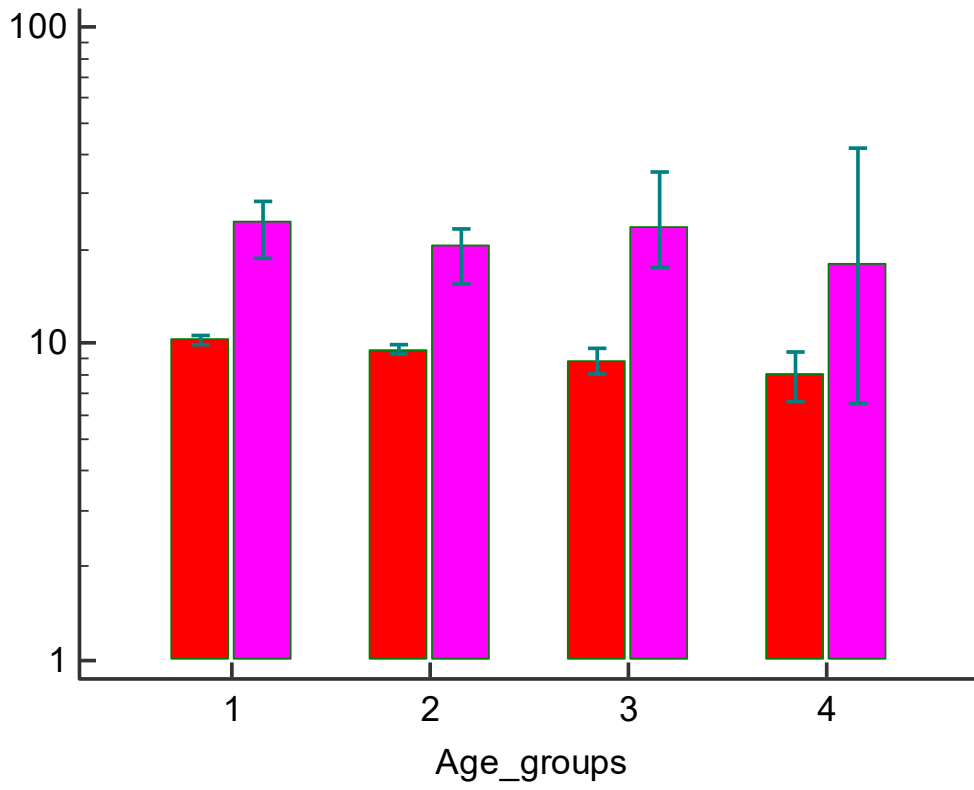
**Figure S1 a.** DRC, **b.** Aldosterone **c.** ARR at baseline in merged dataset. Variable are expressed in log values. Bars represent median values and standard error (in green). Red bars, non-PA patients; Violet bars, PA patients.

FigS1.a





FigS1. b



FigS1. c

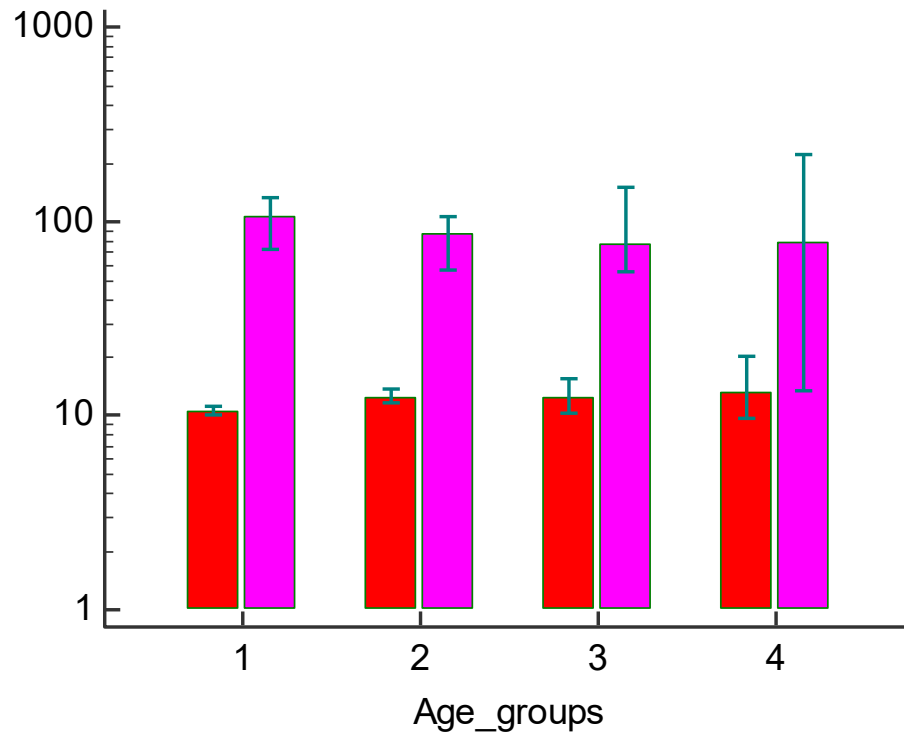


Figure S2 a. Age distribution in age group 1 (<45 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

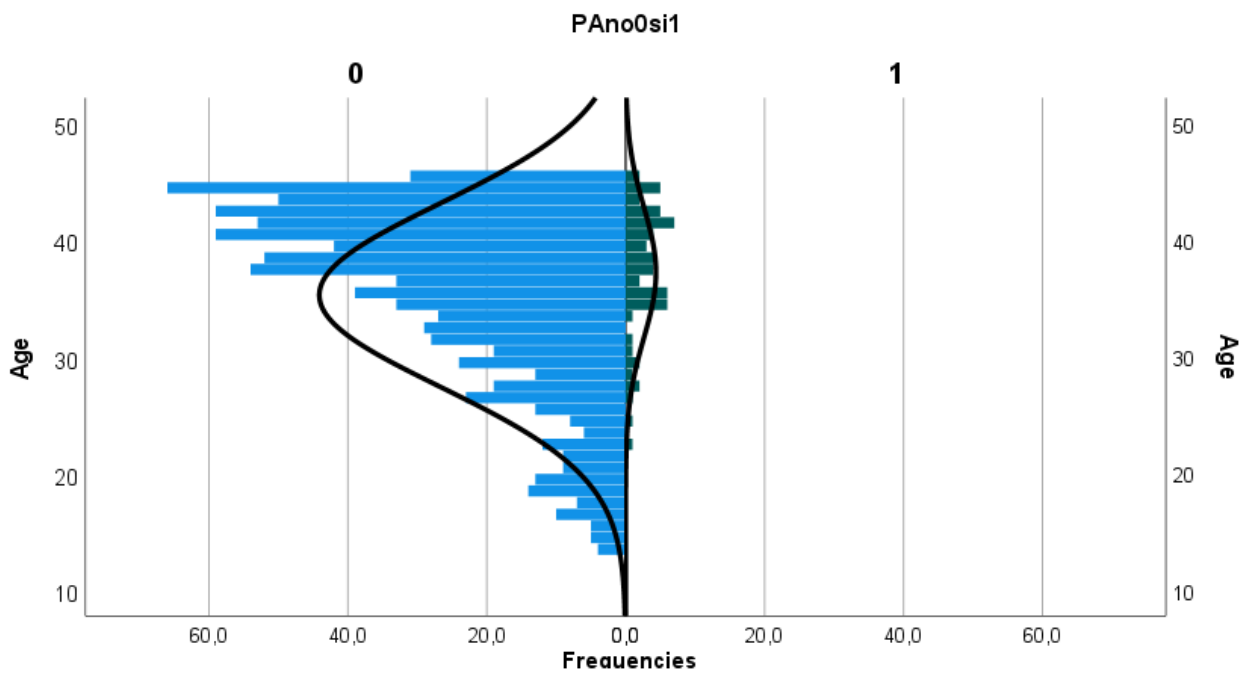


Figure S2 b. DRC distribution in age group 1 (<45 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

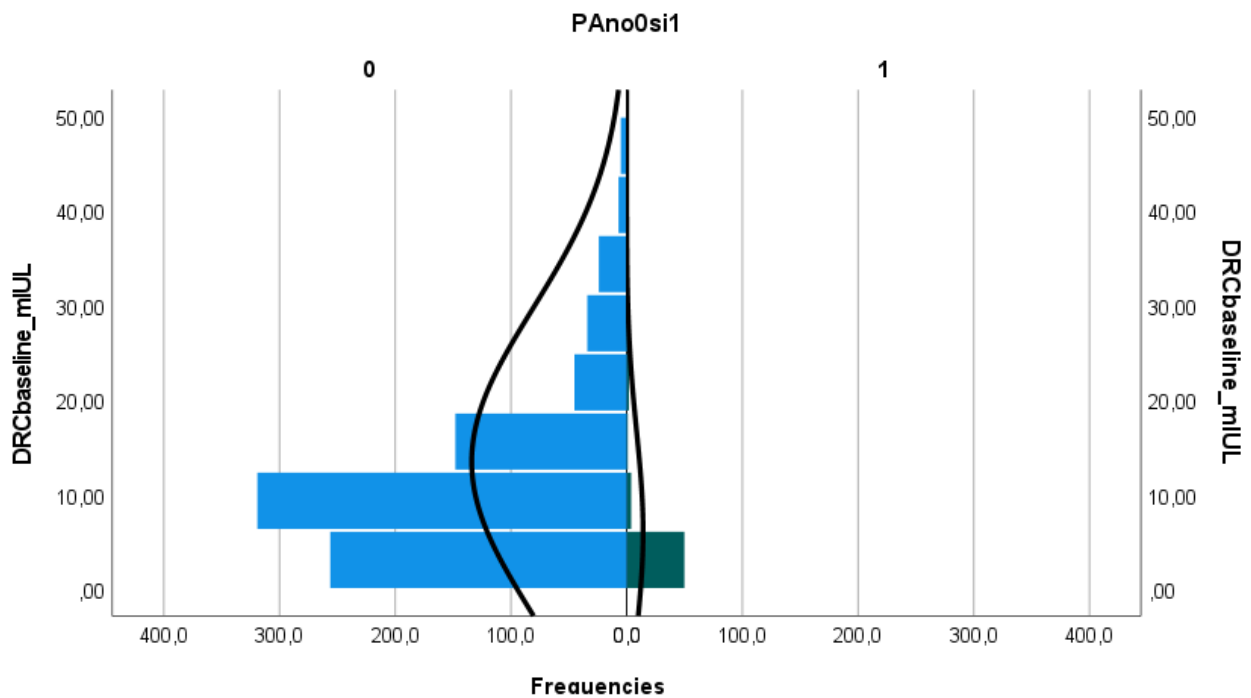


Figure S2 c. Aldosterone distribution in age group 1 (<45 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

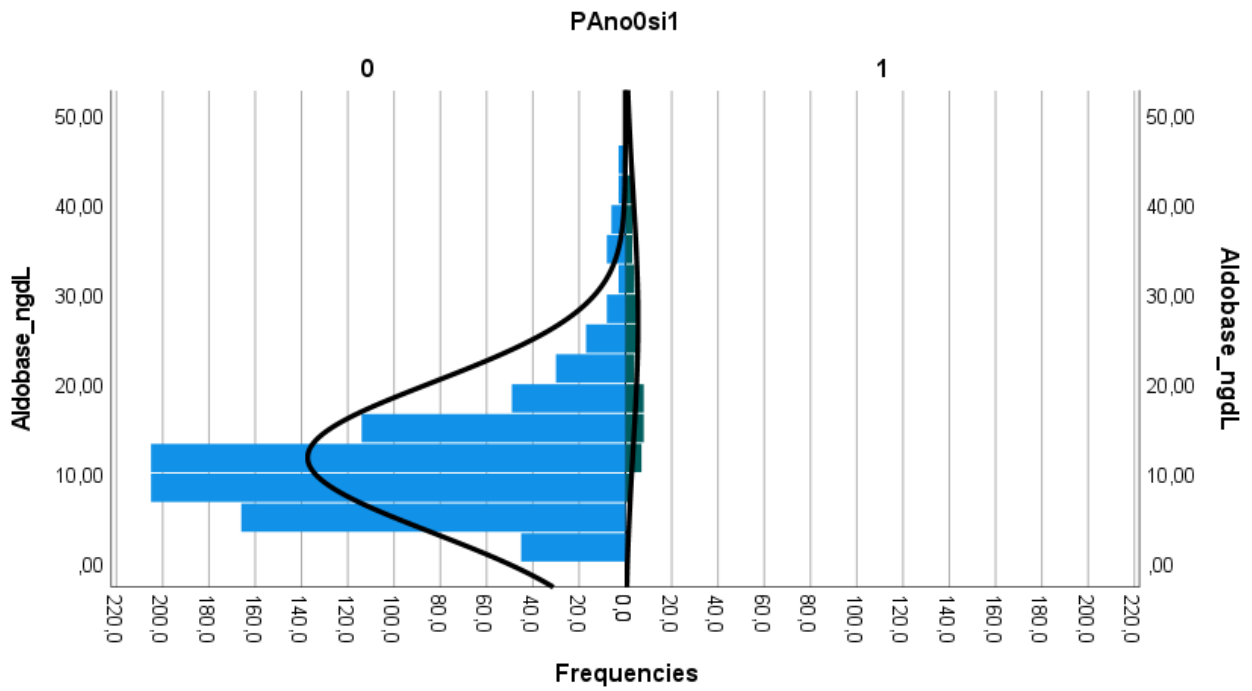
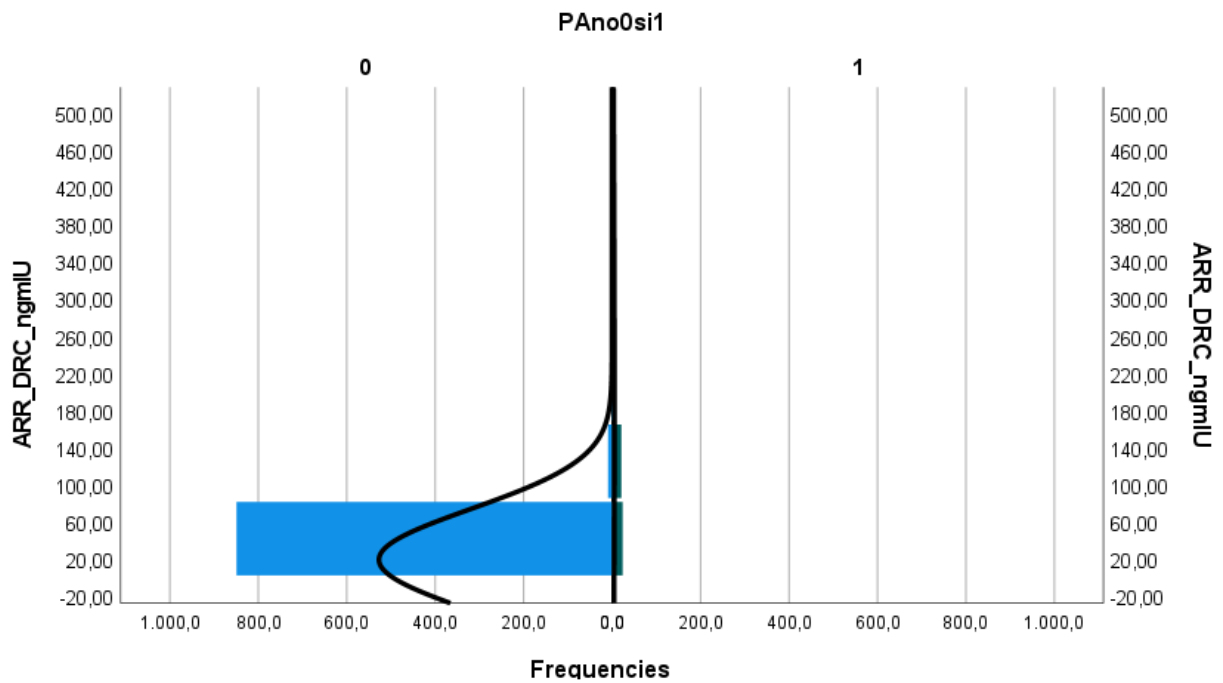
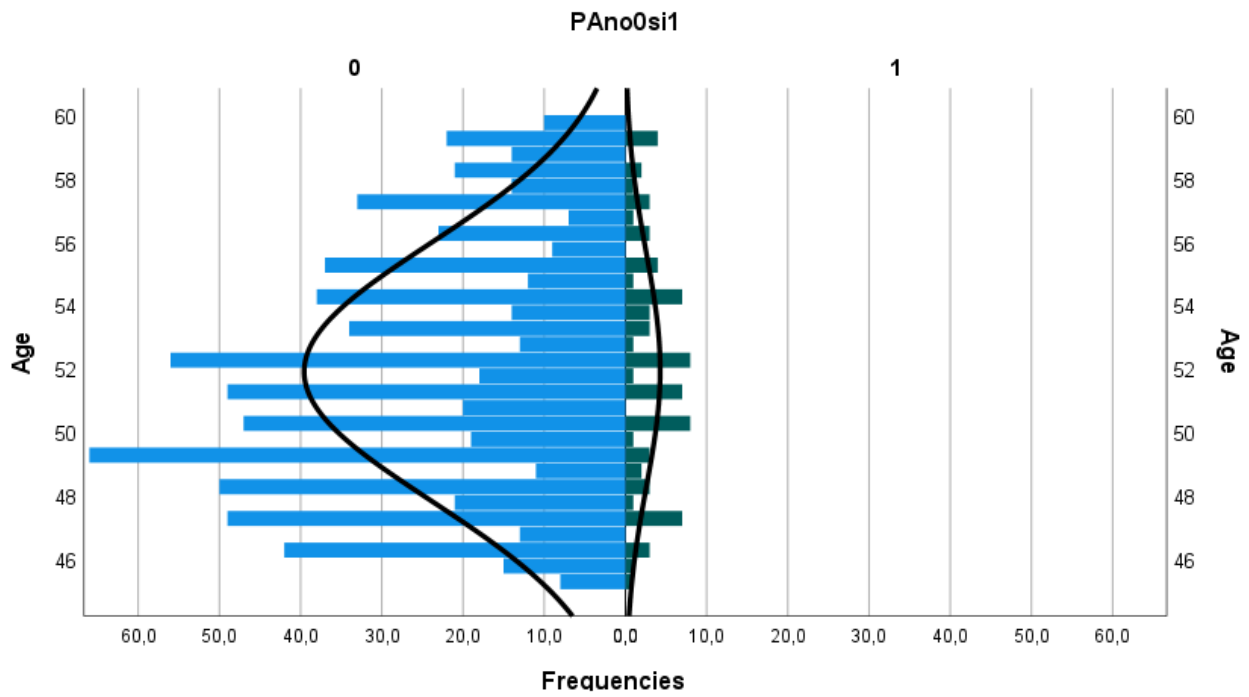


Figure S2 d. ARR distribution in age group 1 (<45 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).



**Figure S3 a. Age distribution in age group 2 (45 - 60 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).**



**Figure S3 b. DRC distribution in age group 2 (45 - 60 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).**

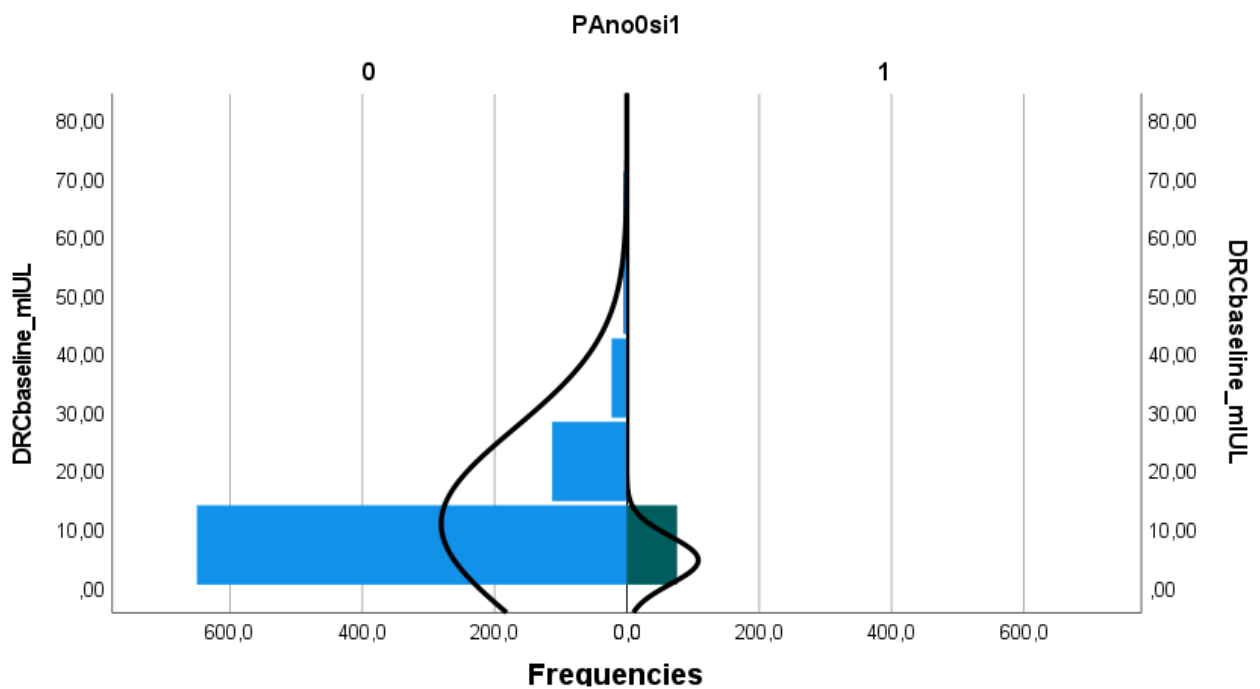


Figure S3 c. Aldosterone distribution in age group 2 (45 - 60 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

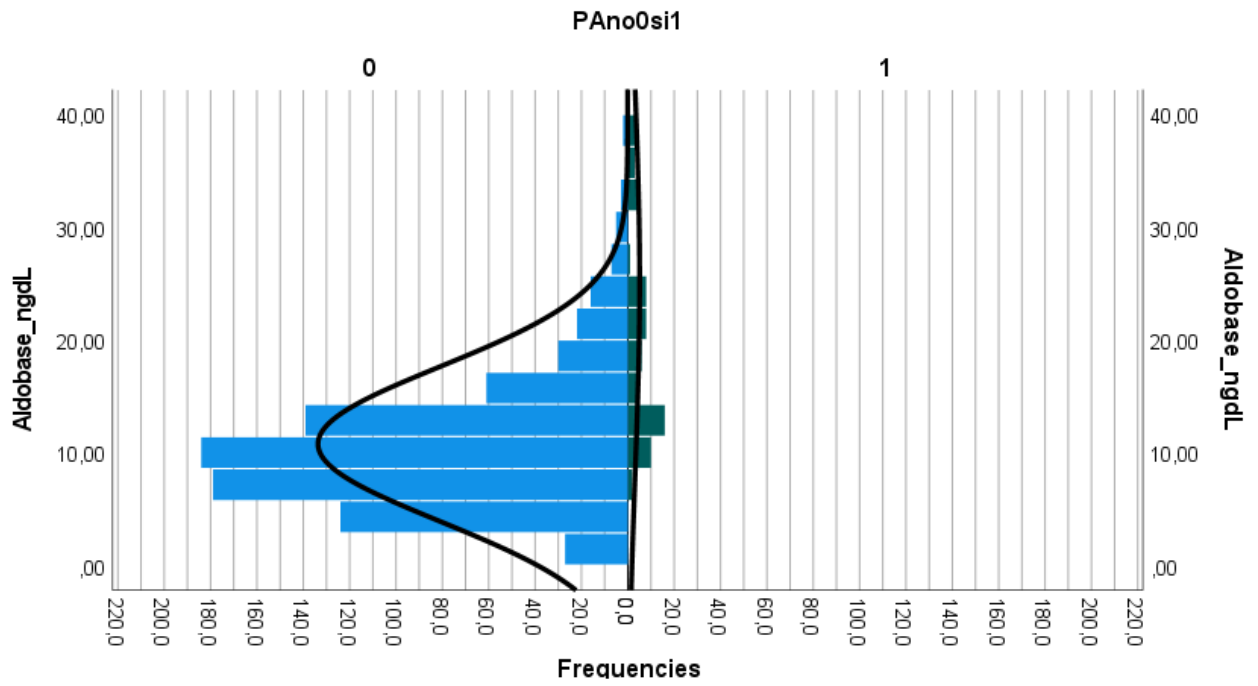


Figure S3 d. ARR distribution in age group 2 (45 - 60 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

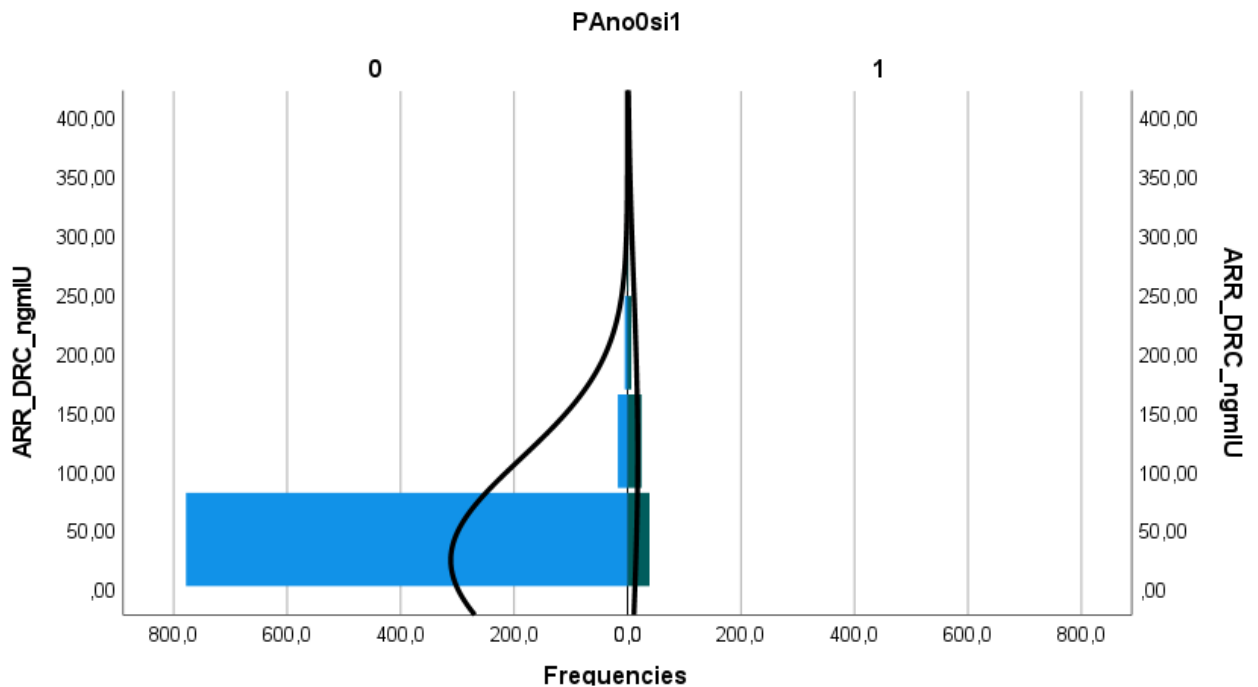


Figure S4 a. Age distribution in age group 3 (60 – 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

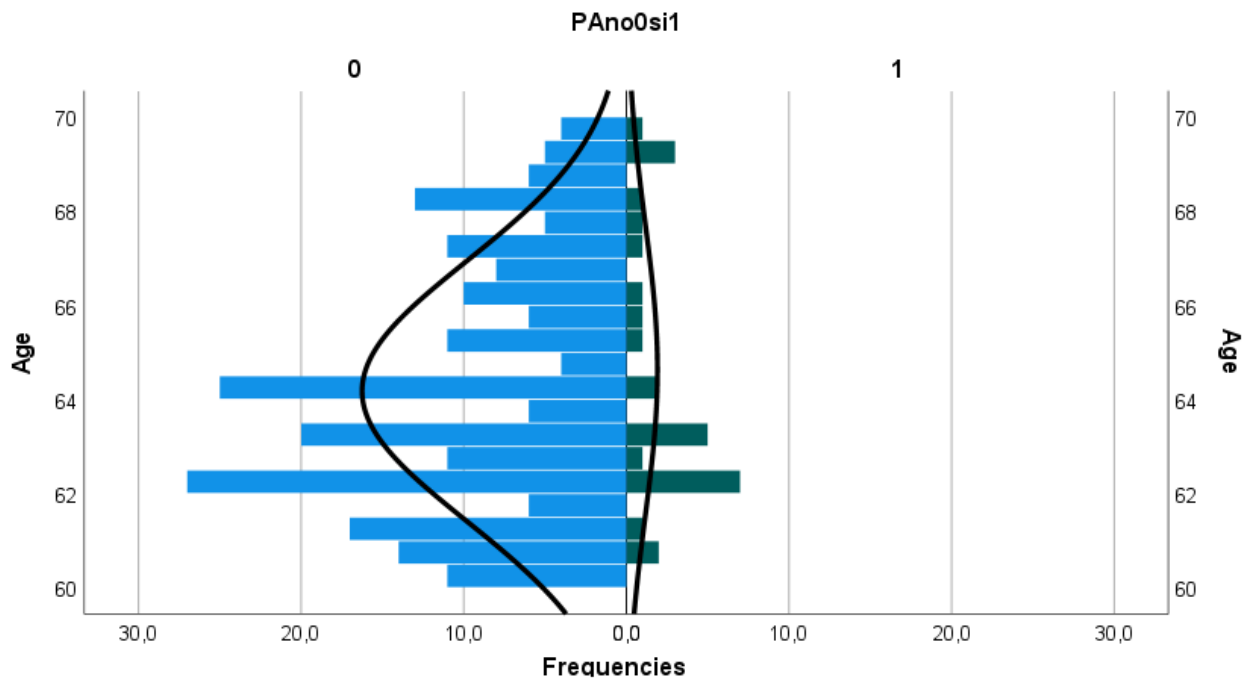


Figure S4 b. DRC distribution in age group 3 (60 – 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

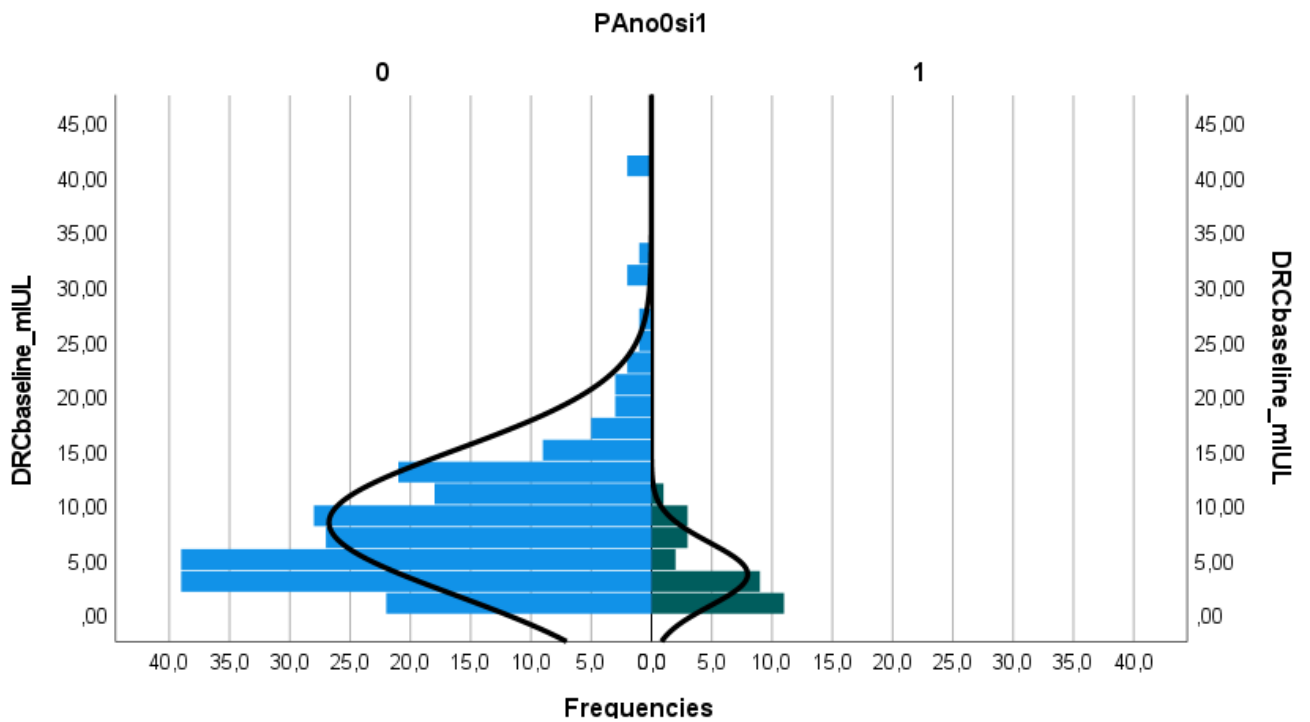


Figure S4 c. Aldosterone distribution in age group 3 (60 – 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

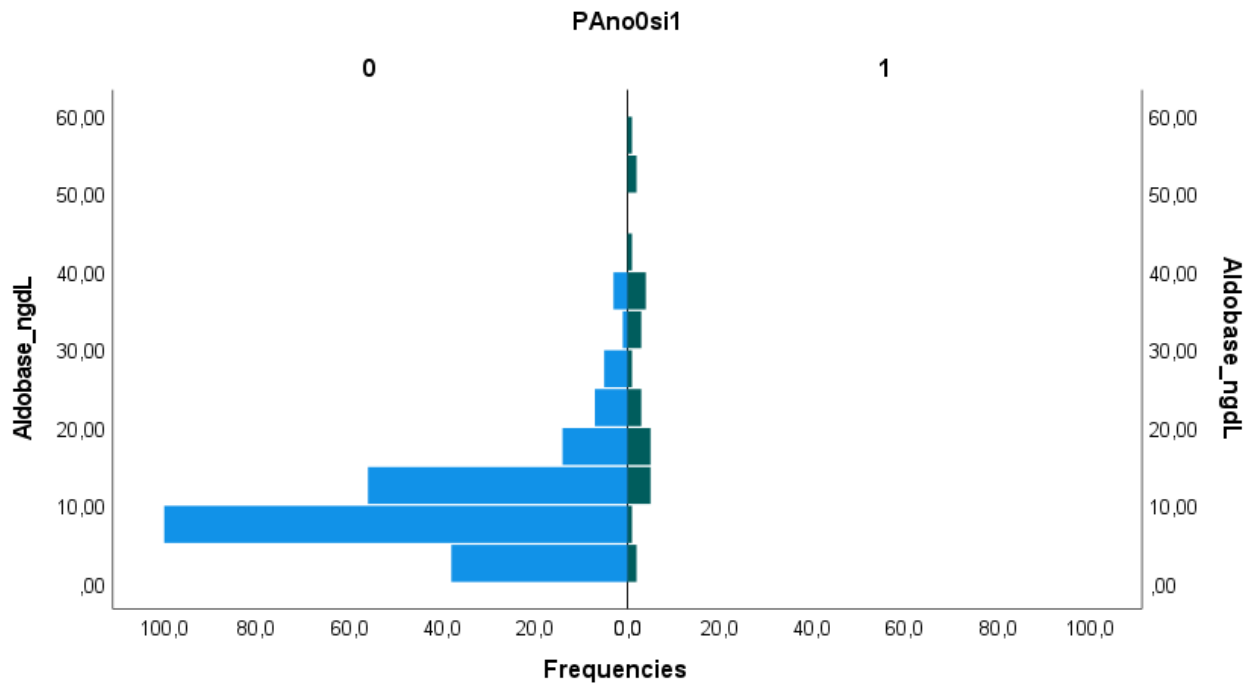


Figure S4 d. ARR distribution in age group 3 (60 – 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

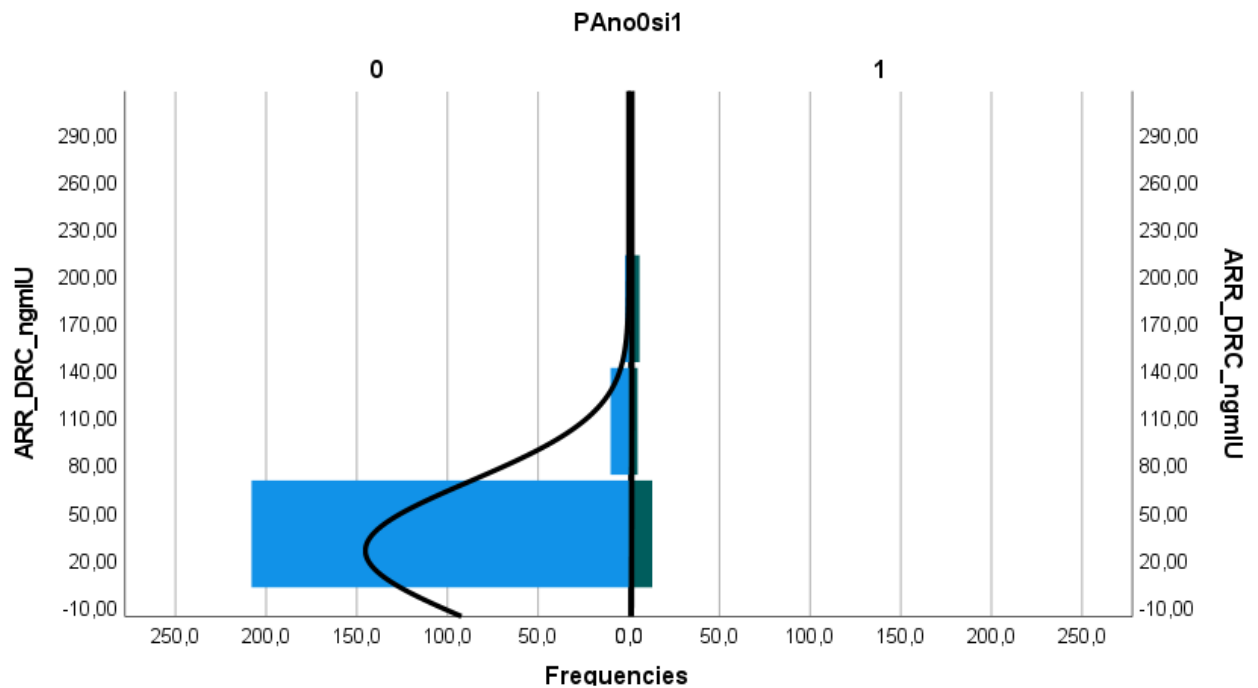


Figure S5 a. Age distribution in age group 4 (> 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

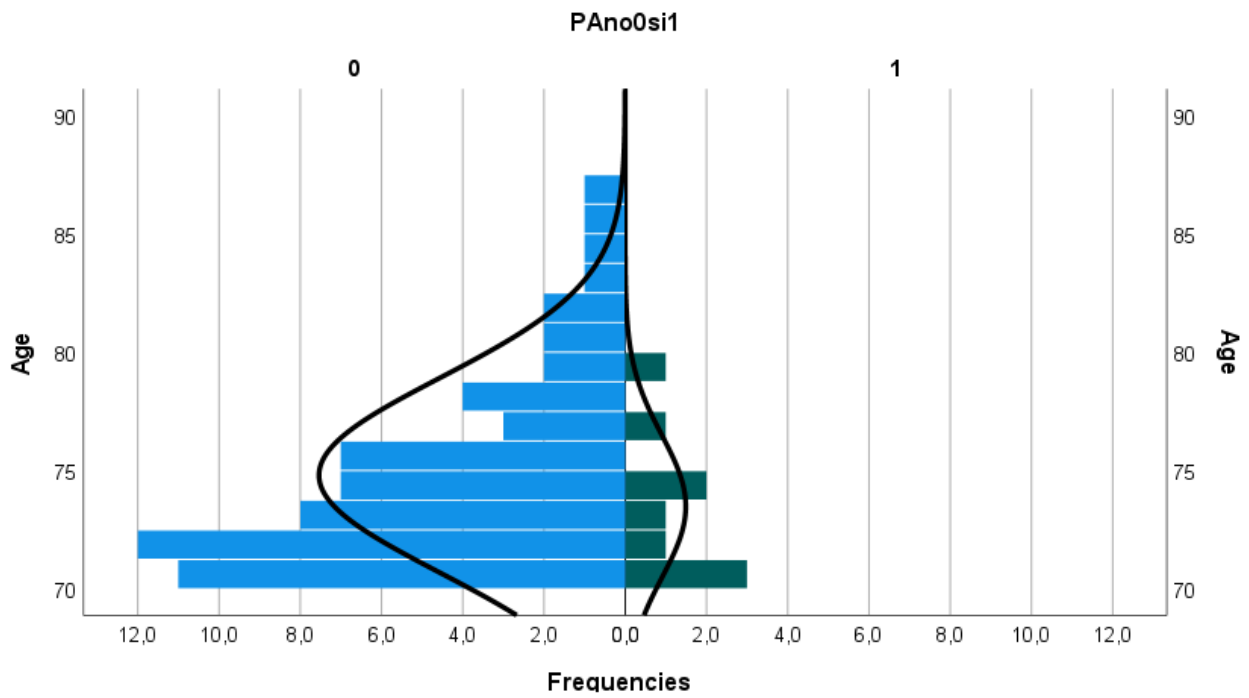


Figure S5 b. DRC distribution in age group 4 (> 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

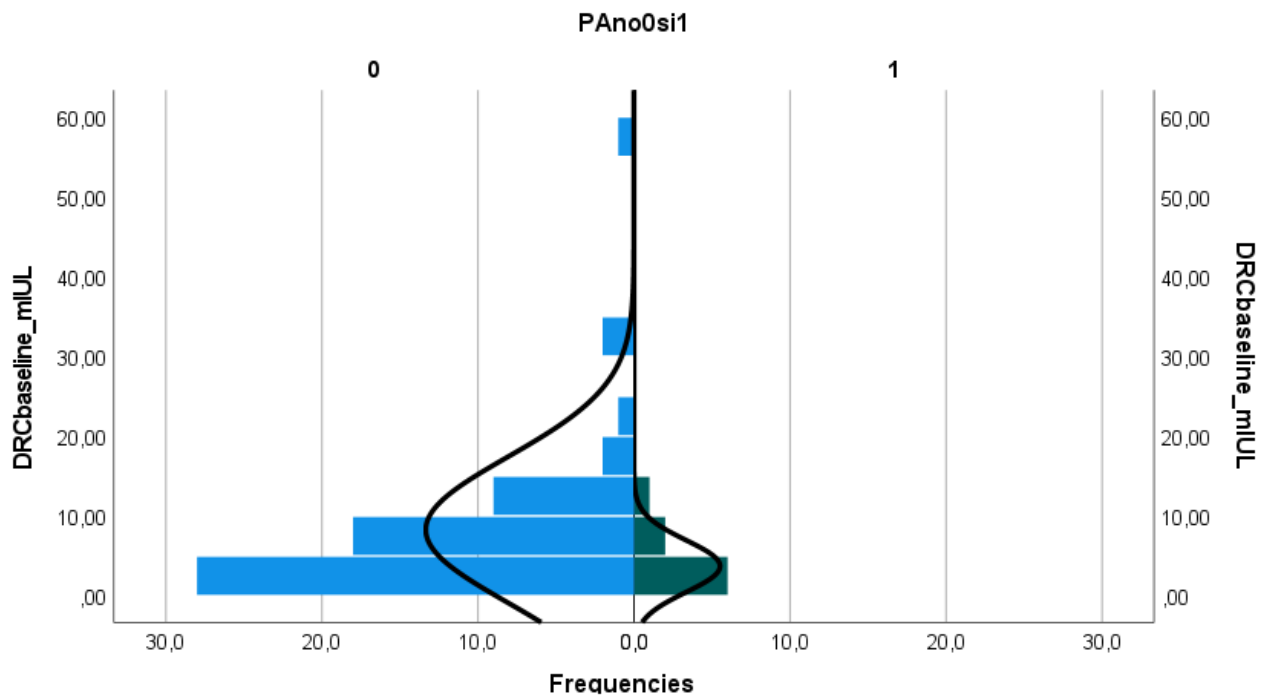




Figure S5 c. Aldosterone distribution in age group 4 (> 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).

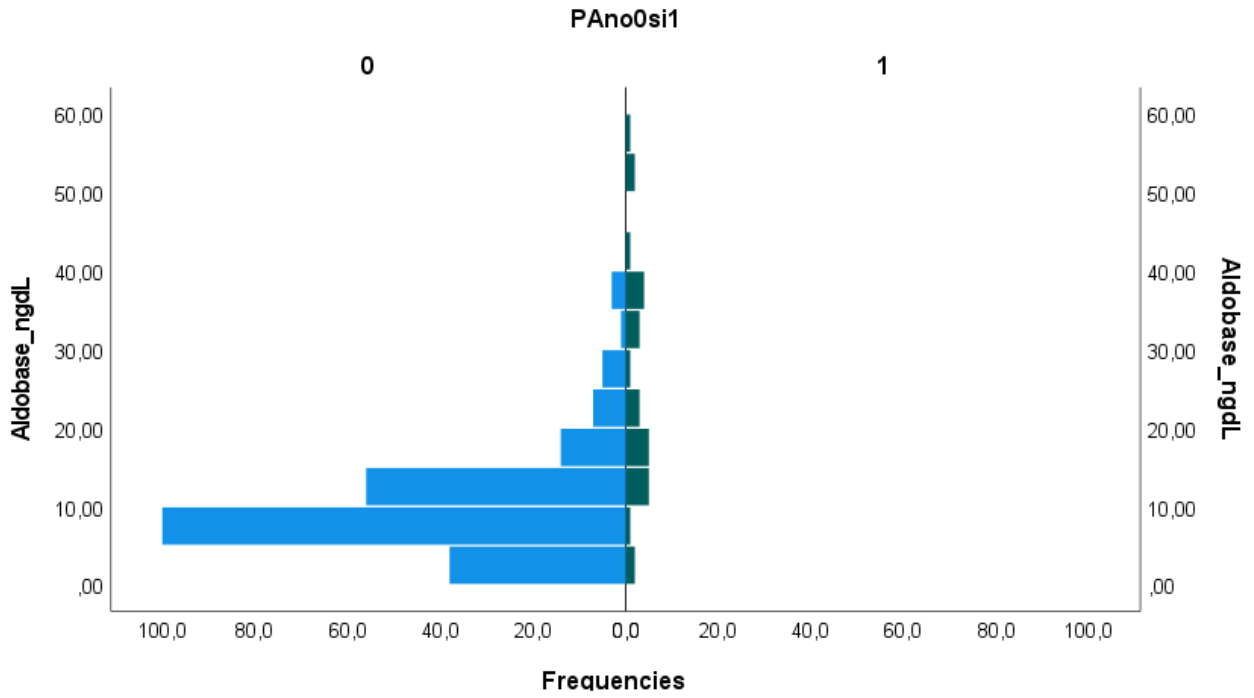
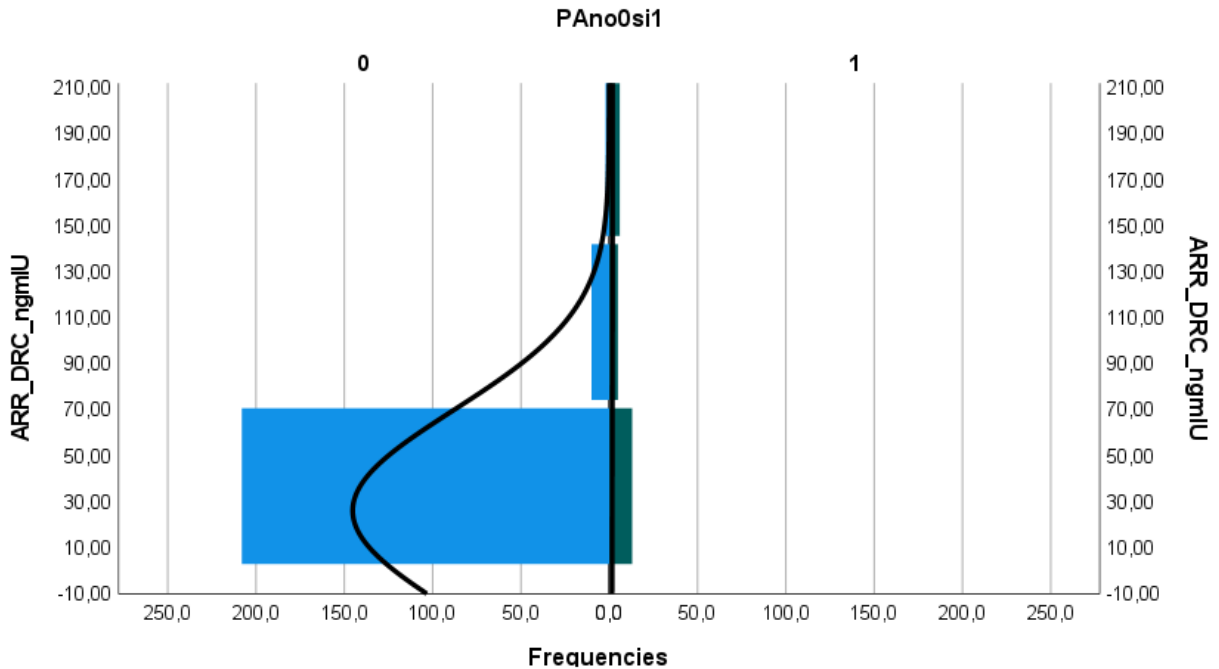


Figure S5 d. ARR distribution in age group 4 (> 70 years old) in PA (green histogram) and non-PA (blue histogram) from merged dataset (dataset 3).



**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1 from merged dataset (< 45 yrs).**

| Criterion (ARR) | Sensitivity | 95% CI       | Specificity | 95% CI      | PLR  | 95% CI    | NLR  | PPV | 95% CI    | NPV   |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------|-----------|------|-----|-----------|-------|
| ≥0,49           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,00        | 0,0 - 0,4   | 1,00 | 1,0 - 1,0 |      | 6,6 | 6,6 - 6,6 |       |
| >0,49           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,12        | 0,003 - 0,6 | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,6 | 100,0 |
| >0,64           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,23        | 0,03 - 0,8  | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,6 | 100,0 |
| >0,76           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,35        | 0,07 - 1,0  | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,6 | 100,0 |
| >0,79           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,46        | 0,1 - 1,2   | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,6 | 100,0 |
| >0,81           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,58        | 0,2 - 1,3   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,6 | 100,0 |
| >0,84           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,69        | 0,3 - 1,5   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,06           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,81        | 0,3 - 1,7   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,22           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 0,92        | 0,4 - 1,8   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,26           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,04        | 0,5 - 2,0   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,6 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,32           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,15        | 0,6 - 2,1   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,34           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,27        | 0,6 - 2,3   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,36           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,39        | 0,7 - 2,4   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,39           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,62        | 0,9 - 2,7   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,4            | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,73        | 1,0 - 2,8   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,6 - 6,7 | 100,0 |
| >1,43           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 1,85        | 1,1 - 3,0   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,6 - 6,8 | 100,0 |
| >1,49           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,08        | 1,2 - 3,3   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,56           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,19        | 1,3 - 3,4   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,57           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,31        | 1,4 - 3,5   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,6            | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,42        | 1,5 - 3,7   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,69           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,66        | 1,7 - 4,0   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,7 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,72           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,77        | 1,8 - 4,1   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,74           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 2,89        | 1,9 - 4,2   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,75           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,00        | 2,0 - 4,4   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,8 | 100,0 |
| >1,8            | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,12        | 2,1 - 4,5   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >1,85           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,23        | 2,2 - 4,6   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >1,88           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,35        | 2,3 - 4,8   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >1,89           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,46        | 2,3 - 4,9   | 1,04 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >1,93           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,58        | 2,4 - 5,0   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >1,98           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,70        | 2,5 - 5,2   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >1,99           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 3,81        | 2,6 - 5,3   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,8 | 6,7 - 6,9 | 100,0 |
| >2,02           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 4,16        | 2,9 - 5,7   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,8 | 6,8 - 6,9 | 100,0 |
| >2,04           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 4,27        | 3,0 - 5,8   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 6,9 | 100,0 |
| >2,12           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 4,50        | 3,2 - 6,1   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,13           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 4,62        | 3,3 - 6,2   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,17           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 4,73        | 3,4 - 6,4   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,19           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 4,85        | 3,5 - 6,5   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,2            | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 5,08        | 3,7 - 6,8   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,22           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 5,20        | 3,8 - 6,9   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,28           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 5,31        | 3,9 - 7,0   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,3            | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 5,43        | 4,0 - 7,2   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,0 | 100,0 |
| >2,32           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 5,66        | 4,2 - 7,4   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 6,9 | 6,8 - 7,1 | 100,0 |
| >2,37           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 5,77        | 4,3 - 7,5   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,8 - 7,1 | 100,0 |
| >2,44           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,00        | 4,5 - 7,8   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,45           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,24        | 4,7 - 8,1   | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,48           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,35        | 4,8 - 8,2   | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,53           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,47        | 4,9 - 8,3   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,61           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,58        | 5,0 - 8,4   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,66           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,70        | 5,1 - 8,6   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,76           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,81        | 5,2 - 8,7   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,1 | 100,0 |
| >2,79           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 6,93        | 5,3 - 8,8   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,2 | 100,0 |
| >2,91           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,04        | 5,4 - 9,0   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,0 | 6,9 - 7,2 | 100,0 |
| >2,95           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,27        | 5,6 - 9,2   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 6,9 - 7,2 | 100,0 |
| >2,96           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,39        | 5,7 - 9,3   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 6,9 - 7,2 | 100,0 |
| >3              | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,51        | 5,8 - 9,5   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,2 | 100,0 |
| >3,01           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,62        | 5,9 - 9,6   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,2 | 100,0 |
| >3,03           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,74        | 6,0 - 9,7   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,2 | 100,0 |
| >3,05           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 7,97        | 6,3 - 10,0  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,2 | 100,0 |
| >3,07           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 8,08        | 6,4 - 10,1  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,2 | 100,0 |
| >3,1            | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 8,31        | 6,6 - 10,4  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |
| >3,11           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 8,43        | 6,7 - 10,5  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,1 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |
| >3,15           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 8,55        | 6,8 - 10,6  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |
| >3,21           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 8,66        | 6,9 - 10,7  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |
| >3,22           | 100,00      | 94,1 - 100,0 | 8,78        | 7,0 - 10,9  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|       |        |              |       |             |      |           |      |     |           |       |
|-------|--------|--------------|-------|-------------|------|-----------|------|-----|-----------|-------|
| >3,24 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 8,89  | 7,1 - 11,0  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |
| >3,26 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 9,01  | 7,2 - 11,1  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,0 - 7,3 | 100,0 |
| >3,29 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 9,12  | 7,3 - 11,2  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,1 - 7,3 | 100,0 |
| >3,3  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 9,24  | 7,4 - 11,4  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,1 - 7,3 | 100,0 |
| >3,33 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 9,35  | 7,5 - 11,5  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,1 - 7,4 | 100,0 |
| >3,41 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 9,82  | 7,9 - 12,0  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,2 | 7,1 - 7,4 | 100,0 |
| >3,44 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 9,93  | 8,0 - 12,1  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,1 - 7,4 | 100,0 |
| >3,45 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 10,05 | 8,1 - 12,2  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,1 - 7,4 | 100,0 |
| >3,46 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 10,28 | 8,3 - 12,5  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,1 - 7,4 | 100,0 |
| >3,48 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 10,39 | 8,4 - 12,6  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,1 - 7,4 | 100,0 |
| >3,53 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 10,62 | 8,7 - 12,9  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,55 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 10,74 | 8,8 - 13,0  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,57 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 10,97 | 9,0 - 13,2  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 7,3 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,61 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,09 | 9,1 - 13,4  | 1,12 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,3 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,63 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,20 | 9,2 - 13,5  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,3 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,65 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,32 | 9,3 - 13,6  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,66 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,43 | 9,4 - 13,7  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,68 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,55 | 9,5 - 13,9  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,2 - 7,5 | 100,0 |
| >3,7  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,66 | 9,6 - 14,0  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,2 - 7,6 | 100,0 |
| >3,72 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 11,78 | 9,7 - 14,1  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,2 - 7,6 | 100,0 |
| >3,78 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,01 | 9,9 - 14,4  | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,2 - 7,6 | 100,0 |
| >3,8  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,24 | 10,1 - 14,6 | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,3 - 7,6 | 100,0 |
| >3,81 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,36 | 10,2 - 14,7 | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,3 - 7,6 | 100,0 |
| >3,82 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,47 | 10,3 - 14,9 | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,4 | 7,3 - 7,6 | 100,0 |
| >3,86 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,59 | 10,4 - 15,0 | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,3 - 7,6 | 100,0 |
| >3,87 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,70 | 10,6 - 15,1 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,3 - 7,6 | 100,0 |
| >3,88 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,82 | 10,7 - 15,2 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,3 - 7,7 | 100,0 |
| >3,9  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 12,93 | 10,8 - 15,4 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,3 - 7,7 | 100,0 |
| >3,94 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 13,16 | 11,0 - 15,6 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,3 - 7,7 | 100,0 |
| >3,99 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 13,63 | 11,4 - 16,1 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,4 - 7,7 | 100,0 |
| >4    | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 13,74 | 11,5 - 16,2 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,5 | 7,4 - 7,7 | 100,0 |
| >4,02 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 13,97 | 11,7 - 16,5 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,03 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,09 | 11,8 - 16,6 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,04 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,20 | 11,9 - 16,7 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,07 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,32 | 12,1 - 16,8 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,09 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,43 | 12,2 - 17,0 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,1  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,55 | 12,3 - 17,1 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,15 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,78 | 12,5 - 17,3 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,21 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 14,90 | 12,6 - 17,4 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,6 | 7,4 - 7,8 | 100,0 |
| >4,25 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,01 | 12,7 - 17,6 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,28 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,13 | 12,8 - 17,7 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,29 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,24 | 12,9 - 17,8 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,3  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,47 | 13,1 - 18,1 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,35 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,59 | 13,2 - 18,2 | 1,18 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,4  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,82 | 13,5 - 18,4 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,66 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 15,94 | 13,6 - 18,5 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 7,9 | 100,0 |
| >4,7  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 16,05 | 13,7 - 18,7 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,7 | 7,5 - 8,0 | 100,0 |
| >4,71 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 16,17 | 13,8 - 18,8 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,8 | 7,5 - 8,0 | 100,0 |
| >4,74 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 16,51 | 14,1 - 19,2 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,8 | 7,6 - 8,0 | 100,0 |
| >4,75 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 16,63 | 14,2 - 19,3 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,8 | 7,6 - 8,0 | 100,0 |
| >4,78 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 16,74 | 14,3 - 19,4 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,8 | 7,6 - 8,0 | 100,0 |
| >4,79 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 16,86 | 14,4 - 19,5 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,8 | 7,6 - 8,0 | 100,0 |
| >4,86 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,21 | 14,7 - 19,9 | 1,21 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,8 | 7,6 - 8,1 | 100,0 |
| >4,87 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,32 | 14,9 - 20,0 | 1,21 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,9 | 7,6 - 8,1 | 100,0 |
| >4,89 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,44 | 15,0 - 20,1 | 1,21 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 7,9 | 7,6 - 8,1 | 100,0 |
| >4,91 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,55 | 15,1 - 20,3 | 1,21 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,1 | 100,0 |
| >4,95 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,67 | 15,2 - 20,4 | 1,21 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,1 | 100,0 |
| >4,97 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,78 | 15,3 - 20,5 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,1 | 100,0 |
| >4,98 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 17,90 | 15,4 - 20,6 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,1 | 100,0 |
| >4,99 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 18,01 | 15,5 - 20,7 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,1 | 100,0 |
| >5    | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 18,13 | 15,6 - 20,9 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,2 | 100,0 |
| >5,02 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 18,36 | 15,8 - 21,1 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 7,9 | 7,7 - 8,2 | 100,0 |
| >5,04 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 18,59 | 16,1 - 21,3 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,7 - 8,2 | 100,0 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|       |        |              |       |             |      |           |      |     |           |       |
|-------|--------|--------------|-------|-------------|------|-----------|------|-----|-----------|-------|
| >5,1  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 18,71 | 16,2 - 21,5 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,7 - 8,2 | 100,0 |
| >5,12 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 18,82 | 16,3 - 21,6 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,8 - 8,2 | 100,0 |
| >5,14 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,05 | 16,5 - 21,8 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,8 - 8,2 | 100,0 |
| >5,18 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,17 | 16,6 - 22,0 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,8 - 8,3 | 100,0 |
| >5,19 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,28 | 16,7 - 22,1 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,8 - 8,3 | 100,0 |
| >5,22 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,40 | 16,8 - 22,2 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,8 - 8,3 | 100,0 |
| >5,24 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,52 | 16,9 - 22,3 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,0 | 7,8 - 8,3 | 100,0 |
| >5,25 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,63 | 17,0 - 22,4 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,1 | 7,8 - 8,3 | 100,0 |
| >5,29 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 19,75 | 17,1 - 22,6 | 1,25 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,1 | 7,8 - 8,3 | 100,0 |
| >5,3  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 20,09 | 17,5 - 22,9 | 1,25 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,1 | 7,9 - 8,4 | 100,0 |
| >5,44 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 20,21 | 17,6 - 23,0 | 1,25 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,1 | 7,9 - 8,4 | 100,0 |
| >5,48 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 20,32 | 17,7 - 23,2 | 1,26 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,1 | 7,9 - 8,4 | 100,0 |
| >5,5  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 20,44 | 17,8 - 23,3 | 1,26 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,1 | 7,9 - 8,4 | 100,0 |
| >5,51 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 20,67 | 18,0 - 23,5 | 1,26 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,2 | 7,9 - 8,4 | 100,0 |
| >5,52 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 21,25 | 18,6 - 24,1 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,2 | 8,0 - 8,5 | 100,0 |
| >5,54 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 21,36 | 18,7 - 24,2 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,2 | 8,0 - 8,5 | 100,0 |
| >5,56 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 21,48 | 18,8 - 24,4 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,2 | 8,0 - 8,5 | 100,0 |
| >5,58 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 21,59 | 18,9 - 24,5 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,2 | 8,0 - 8,5 | 100,0 |
| >5,61 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 21,71 | 19,0 - 24,6 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,3 | 8,0 - 8,5 | 100,0 |
| >5,67 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 21,94 | 19,2 - 24,8 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,3 | 8,0 - 8,5 | 100,0 |
| >5,69 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 22,29 | 19,6 - 25,2 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,3 | 8,0 - 8,6 | 100,0 |
| >5,72 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 22,52 | 19,8 - 25,4 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,3 | 8,1 - 8,6 | 100,0 |
| >5,73 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 22,63 | 19,9 - 25,6 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,3 | 8,1 - 8,6 | 100,0 |
| >5,75 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 22,75 | 20,0 - 25,7 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 8,4 | 8,1 - 8,6 | 100,0 |
| >5,76 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 22,86 | 20,1 - 25,8 | 1,30 | 1,3 - 1,3 | 0,00 | 8,4 | 8,1 - 8,6 | 100,0 |
| >5,79 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 22,98 | 20,2 - 25,9 | 1,30 | 1,3 - 1,3 | 0,00 | 8,4 | 8,1 - 8,7 | 100,0 |
| >5,81 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 23,09 | 20,3 - 26,0 | 1,30 | 1,3 - 1,3 | 0,00 | 8,4 | 8,1 - 8,7 | 100,0 |
| >5,82 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 23,33 | 20,5 - 26,3 | 1,30 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,4 | 8,1 - 8,7 | 100,0 |
| >5,84 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 23,56 | 20,8 - 26,5 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,4 | 8,2 - 8,7 | 100,0 |
| >5,88 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 23,67 | 20,9 - 26,6 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,4 | 8,2 - 8,7 | 100,0 |
| >5,91 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 23,90 | 21,1 - 26,9 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,5 | 8,2 - 8,8 | 100,0 |
| >5,92 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 24,02 | 21,2 - 27,0 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,5 | 8,2 - 8,8 | 100,0 |
| >5,96 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 24,13 | 21,3 - 27,1 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,5 | 8,2 - 8,8 | 100,0 |
| >5,97 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 24,36 | 21,5 - 27,4 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,5 | 8,2 - 8,8 | 100,0 |
| >6,01 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 24,48 | 21,6 - 27,5 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,5 | 8,2 - 8,8 | 100,0 |
| >6,07 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 24,60 | 21,8 - 27,6 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,5 | 8,3 - 8,8 | 100,0 |
| >6,1  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 24,94 | 22,1 - 28,0 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,6 | 8,3 - 8,9 | 100,0 |
| >6,14 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,06 | 22,2 - 28,1 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,6 | 8,3 - 8,9 | 100,0 |
| >6,16 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,17 | 22,3 - 28,2 | 1,34 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,6 | 8,3 - 8,9 | 100,0 |
| >6,17 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,29 | 22,4 - 28,3 | 1,34 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,6 | 8,3 - 8,9 | 100,0 |
| >6,22 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,64 | 22,8 - 28,7 | 1,34 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,3 - 9,0 | 100,0 |
| >6,24 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,75 | 22,9 - 28,8 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,0 | 100,0 |
| >6,27 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,87 | 23,0 - 28,9 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,0 | 100,0 |
| >6,28 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 25,98 | 23,1 - 29,0 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,0 | 100,0 |
| >6,35 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 26,10 | 23,2 - 29,2 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,0 | 100,0 |
| >6,36 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 26,21 | 23,3 - 29,3 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,0 | 100,0 |
| >6,38 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 26,33 | 23,4 - 29,4 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,0 | 100,0 |
| >6,4  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 26,44 | 23,5 - 29,5 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,7 | 8,4 - 9,1 | 100,0 |
| >6,42 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 26,67 | 23,8 - 29,8 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,8 | 8,4 - 9,1 | 100,0 |
| >6,53 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 26,79 | 23,9 - 29,9 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,8 | 8,5 - 9,1 | 100,0 |
| >6,55 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,02 | 24,1 - 30,1 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,8 | 8,5 - 9,1 | 100,0 |
| >6,57 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,14 | 24,2 - 30,2 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,8 | 8,5 - 9,1 | 100,0 |
| >6,58 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,25 | 24,3 - 30,3 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,8 | 8,5 - 9,2 | 100,0 |
| >6,63 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,60 | 24,6 - 30,7 | 1,38 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,9 | 8,5 - 9,2 | 100,0 |
| >6,64 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,71 | 24,8 - 30,8 | 1,38 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,9 | 8,6 - 9,2 | 100,0 |
| >6,67 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,83 | 24,9 - 30,9 | 1,39 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,9 | 8,6 - 9,2 | 100,0 |
| >6,69 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 27,94 | 25,0 - 31,1 | 1,39 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,9 | 8,6 - 9,2 | 100,0 |
| >6,7  | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,06 | 25,1 - 31,2 | 1,39 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 8,9 | 8,6 - 9,3 | 100,0 |
| >6,71 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,18 | 25,2 - 31,3 | 1,39 | 1,3 - 1,5 | 0,00 | 8,9 | 8,6 - 9,3 | 100,0 |
| >6,77 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,41 | 25,4 - 31,5 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00 | 9,0 | 8,6 - 9,3 | 100,0 |
| >6,78 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,64 | 25,6 - 31,8 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00 | 9,0 | 8,6 - 9,3 | 100,0 |
| >6,79 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,75 | 25,8 - 31,9 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00 | 9,0 | 8,7 - 9,3 | 100,0 |
| >6,81 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,87 | 25,9 - 32,0 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,00 | 9,0 | 8,7 - 9,4 | 100,0 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|       |        |              |       |             |      |           |       |     |            |       |
|-------|--------|--------------|-------|-------------|------|-----------|-------|-----|------------|-------|
| >6,82 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 28,98 | 26,0 - 32,1 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 9,0 | 8,7 - 9,4  | 100,0 |
| >6,83 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,10 | 26,1 - 32,2 | 1,41 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,0 | 8,7 - 9,4  | 100,0 |
| >6,86 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,33 | 26,3 - 32,5 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,1 | 8,7 - 9,4  | 100,0 |
| >6,88 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,45 | 26,4 - 32,6 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,1 | 8,7 - 9,4  | 100,0 |
| >6,92 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,56 | 26,5 - 32,7 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,1 | 8,7 - 9,5  | 100,0 |
| >6,96 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,68 | 26,6 - 32,8 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,1 | 8,8 - 9,5  | 100,0 |
| >6,97 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,79 | 26,8 - 33,0 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,1 | 8,8 - 9,5  | 100,0 |
| >6,98 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 29,91 | 26,9 - 33,1 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,1 | 8,8 - 9,5  | 100,0 |
| >7,03 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,14 | 27,1 - 33,3 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,2 | 8,8 - 9,5  | 100,0 |
| >7,05 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,25 | 27,2 - 33,4 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,2 | 8,8 - 9,5  | 100,0 |
| >7,07 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,48 | 27,4 - 33,7 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,2 | 8,8 - 9,6  | 100,0 |
| >7,11 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,60 | 27,5 - 33,8 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,2 | 8,9 - 9,6  | 100,0 |
| >7,16 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,72 | 27,7 - 33,9 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,2 | 8,9 - 9,6  | 100,0 |
| >7,17 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,83 | 27,8 - 34,0 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,2 | 8,9 - 9,6  | 100,0 |
| >7,21 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 30,95 | 27,9 - 34,1 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,3 | 8,9 - 9,6  | 100,0 |
| >7,22 | 100,00 | 94,1 - 100,0 | 31,06 | 28,0 - 34,3 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 9,3 | 8,9 - 9,7  | 100,0 |
| >7,26 | 98,36  | 91,2 - 100,0 | 31,06 | 28,0 - 34,3 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,053 | 9,1 | 8,7 - 9,6  | 99,6  |
| >7,27 | 98,36  | 91,2 - 100,0 | 31,18 | 28,1 - 34,4 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,053 | 9,1 | 8,7 - 9,6  | 99,6  |
| >7,29 | 98,36  | 91,2 - 100,0 | 31,29 | 28,2 - 34,5 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,052 | 9,2 | 8,7 - 9,6  | 99,6  |
| >7,32 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 31,29 | 28,2 - 34,5 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,0 | 8,5 - 9,6  | 99,3  |
| >7,33 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 31,52 | 28,4 - 34,7 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,0 | 8,5 - 9,6  | 99,3  |
| >7,36 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 31,64 | 28,6 - 34,9 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,1 | 8,5 - 9,6  | 99,3  |
| >7,4  | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 31,76 | 28,7 - 35,0 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,1 | 8,6 - 9,6  | 99,3  |
| >7,41 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 31,87 | 28,8 - 35,1 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,1 | 8,6 - 9,6  | 99,3  |
| >7,42 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 32,10 | 29,0 - 35,3 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,1 | 8,6 - 9,7  | 99,3  |
| >7,44 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 32,22 | 29,1 - 35,4 | 1,43 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,1 | 8,6 - 9,7  | 99,3  |
| >7,48 | 96,72  | 88,7 - 99,6  | 32,33 | 29,2 - 35,6 | 1,43 | 1,3 - 1,5 | 0,10  | 9,1 | 8,6 - 9,7  | 99,3  |
| >7,54 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 32,33 | 29,2 - 35,6 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,0 | 8,4 - 9,6  | 98,9  |
| >7,56 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 32,45 | 29,3 - 35,7 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,0 | 8,4 - 9,6  | 98,9  |
| >7,57 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 32,56 | 29,4 - 35,8 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,0 | 8,4 - 9,7  | 98,9  |
| >7,6  | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 32,68 | 29,6 - 35,9 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,0 | 8,5 - 9,7  | 99,0  |
| >7,62 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 32,91 | 29,8 - 36,2 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,1 | 8,5 - 9,7  | 99,0  |
| >7,64 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,03 | 29,9 - 36,3 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,1 | 8,5 - 9,7  | 99,0  |
| >7,65 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,14 | 30,0 - 36,4 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,1 | 8,5 - 9,7  | 99,0  |
| >7,67 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,26 | 30,1 - 36,5 | 1,42 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,1 | 8,5 - 9,8  | 99,0  |
| >7,7  | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,37 | 30,2 - 36,6 | 1,43 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,1 | 8,5 - 9,8  | 99,0  |
| >7,72 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,49 | 30,3 - 36,7 | 1,43 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,1 | 8,6 - 9,8  | 99,0  |
| >7,74 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,60 | 30,5 - 36,9 | 1,43 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,2 | 8,6 - 9,8  | 99,0  |
| >7,78 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,83 | 30,7 - 37,1 | 1,44 | 1,3 - 1,5 | 0,15  | 9,2 | 8,6 - 9,8  | 99,0  |
| >7,81 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 33,95 | 30,8 - 37,2 | 1,44 | 1,3 - 1,6 | 0,14  | 9,2 | 8,6 - 9,8  | 99,0  |
| >7,85 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,06 | 30,9 - 37,3 | 1,44 | 1,3 - 1,6 | 0,14  | 9,2 | 8,6 - 9,9  | 99,0  |
| >7,86 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,18 | 31,0 - 37,4 | 1,44 | 1,3 - 1,6 | 0,14  | 9,2 | 8,6 - 9,9  | 99,0  |
| >7,87 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,30 | 31,1 - 37,6 | 1,45 | 1,3 - 1,6 | 0,14  | 9,3 | 8,6 - 9,9  | 99,0  |
| >7,93 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,41 | 31,2 - 37,7 | 1,45 | 1,3 - 1,6 | 0,14  | 9,3 | 8,7 - 9,9  | 99,0  |
| >7,94 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,53 | 31,4 - 37,8 | 1,45 | 1,3 - 1,6 | 0,14  | 9,3 | 8,7 - 9,9  | 99,0  |
| >7,95 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,76 | 31,6 - 38,0 | 1,46 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,3 | 8,7 - 10,0 | 99,0  |
| >7,99 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,87 | 31,7 - 38,2 | 1,46 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,3 | 8,7 - 10,0 | 99,0  |
| >8,02 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 34,99 | 31,8 - 38,3 | 1,46 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,3 | 8,7 - 10,0 | 99,0  |
| >8,03 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 35,10 | 31,9 - 38,4 | 1,47 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,4 | 8,7 - 10,0 | 99,0  |
| >8,06 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 35,22 | 32,0 - 38,5 | 1,47 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,4 | 8,7 - 10,0 | 99,0  |
| >8,07 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 35,45 | 32,3 - 38,7 | 1,47 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,4 | 8,8 - 10,1 | 99,0  |
| >8,12 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 35,57 | 32,4 - 38,9 | 1,48 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,4 | 8,8 - 10,1 | 99,0  |
| >8,14 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 35,68 | 32,5 - 39,0 | 1,48 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,4 | 8,8 - 10,1 | 99,0  |
| >8,15 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 35,91 | 32,7 - 39,2 | 1,48 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,5 | 8,8 - 10,1 | 99,0  |
| >8,18 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 36,03 | 32,8 - 39,3 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,5 | 8,8 - 10,1 | 99,0  |
| >8,2  | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 36,14 | 32,9 - 39,4 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,5 | 8,9 - 10,2 | 99,1  |
| >8,23 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 36,26 | 33,1 - 39,6 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,5 | 8,9 - 10,2 | 99,1  |
| >8,24 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 36,37 | 33,2 - 39,7 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,14  | 9,5 | 8,9 - 10,2 | 99,1  |
| >8,27 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 36,61 | 33,4 - 39,9 | 1,50 | 1,4 - 1,6 | 0,13  | 9,6 | 8,9 - 10,2 | 99,1  |
| >8,28 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 36,72 | 33,5 - 40,0 | 1,50 | 1,4 - 1,6 | 0,13  | 9,6 | 8,9 - 10,3 | 99,1  |
| >8,29 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 37,07 | 33,8 - 40,4 | 1,51 | 1,4 - 1,6 | 0,13  | 9,6 | 9,0 - 10,3 | 99,1  |
| >8,3  | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 37,18 | 34,0 - 40,5 | 1,51 | 1,4 - 1,6 | 0,13  | 9,6 | 9,0 - 10,3 | 99,1  |
| >8,31 | 95,08  | 86,3 - 99,0  | 37,41 | 34,2 - 40,7 | 1,52 | 1,4 - 1,6 | 0,13  | 9,7 | 9,0 - 10,4 | 99,1  |



**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|       |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|-------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >8,34 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 37,53 | 34,3 - 40,8 | 1,52 | 1,4 - 1,6 | 0,13 | 9,7  | 9,0 - 10,4  | 99,1 |
| >8,37 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 37,64 | 34,4 - 41,0 | 1,52 | 1,4 - 1,6 | 0,13 | 9,7  | 9,0 - 10,4  | 99,1 |
| >8,44 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 37,76 | 34,5 - 41,1 | 1,53 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,7  | 9,1 - 10,4  | 99,1 |
| >8,46 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 37,88 | 34,6 - 41,2 | 1,53 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,7  | 9,1 - 10,4  | 99,1 |
| >8,47 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 37,99 | 34,7 - 41,3 | 1,53 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,7  | 9,1 - 10,4  | 99,1 |
| >8,48 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 38,22 | 35,0 - 41,6 | 1,54 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,8  | 9,1 - 10,5  | 99,1 |
| >8,52 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 38,34 | 35,1 - 41,7 | 1,54 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,8  | 9,1 - 10,5  | 99,1 |
| >8,53 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 38,45 | 35,2 - 41,8 | 1,54 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,8  | 9,1 - 10,5  | 99,1 |
| >8,58 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 38,68 | 35,4 - 42,0 | 1,55 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,8  | 9,2 - 10,6  | 99,1 |
| >8,6  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 38,80 | 35,5 - 42,1 | 1,55 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,9  | 9,2 - 10,6  | 99,1 |
| >8,61 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 38,91 | 35,7 - 42,3 | 1,56 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,9  | 9,2 - 10,6  | 99,1 |
| >8,62 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,15 | 35,9 - 42,5 | 1,56 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,9  | 9,2 - 10,6  | 99,1 |
| >8,63 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,26 | 36,0 - 42,6 | 1,57 | 1,4 - 1,7 | 0,13 | 9,9  | 9,3 - 10,7  | 99,1 |
| >8,65 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,38 | 36,1 - 42,7 | 1,57 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 9,9  | 9,3 - 10,7  | 99,1 |
| >8,66 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,49 | 36,2 - 42,8 | 1,57 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,0 | 9,3 - 10,7  | 99,1 |
| >8,67 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,61 | 36,3 - 43,0 | 1,57 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,0 | 9,3 - 10,7  | 99,1 |
| >8,71 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,84 | 36,6 - 43,2 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,0 | 9,3 - 10,7  | 99,1 |
| >8,73 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 39,95 | 36,7 - 43,3 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,0 | 9,3 - 10,8  | 99,1 |
| >8,75 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,07 | 36,8 - 43,4 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,1 | 9,4 - 10,8  | 99,1 |
| >8,77 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,18 | 36,9 - 43,5 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,1 | 9,4 - 10,8  | 99,1 |
| >8,78 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,30 | 37,0 - 43,7 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,1 | 9,4 - 10,8  | 99,1 |
| >8,79 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,53 | 37,2 - 43,9 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,1 | 9,4 - 10,9  | 99,2 |
| >8,86 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,65 | 37,4 - 44,0 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,1 | 9,4 - 10,9  | 99,2 |
| >8,88 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,76 | 37,5 - 44,1 | 1,61 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,2 | 9,5 - 10,9  | 99,2 |
| >8,95 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 40,99 | 37,7 - 44,4 | 1,61 | 1,5 - 1,7 | 0,12 | 10,2 | 9,5 - 10,9  | 99,2 |
| >8,96 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 41,22 | 37,9 - 44,6 | 1,62 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,2 | 9,5 - 11,0  | 99,2 |
| >8,98 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 41,34 | 38,0 - 44,7 | 1,62 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,2 | 9,5 - 11,0  | 99,2 |
| >9,06 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 41,45 | 38,1 - 44,8 | 1,62 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,3 | 9,6 - 11,0  | 99,2 |
| >9,07 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 41,57 | 38,3 - 44,9 | 1,63 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,3 | 9,6 - 11,0  | 99,2 |
| >9,08 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 41,69 | 38,4 - 45,1 | 1,63 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,3 | 9,6 - 11,1  | 99,2 |
| >9,1  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 41,92 | 38,6 - 45,3 | 1,64 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,3 | 9,6 - 11,1  | 99,2 |
| >9,11 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,03 | 38,7 - 45,4 | 1,64 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,4 | 9,6 - 11,1  | 99,2 |
| >9,13 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,15 | 38,8 - 45,5 | 1,64 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,4 | 9,7 - 11,1  | 99,2 |
| >9,14 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,26 | 38,9 - 45,6 | 1,65 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,4 | 9,7 - 11,2  | 99,2 |
| >9,15 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,38 | 39,1 - 45,7 | 1,65 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,4 | 9,7 - 11,2  | 99,2 |
| >9,17 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,49 | 39,2 - 45,9 | 1,65 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,4 | 9,7 - 11,2  | 99,2 |
| >9,21 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,61 | 39,3 - 46,0 | 1,66 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,5 | 9,7 - 11,2  | 99,2 |
| >9,22 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,73 | 39,4 - 46,1 | 1,66 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 10,5 | 9,7 - 11,3  | 99,2 |
| >9,23 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 42,84 | 39,5 - 46,2 | 1,66 | 1,5 - 1,8 | 0,11 | 10,5 | 9,8 - 11,3  | 99,2 |
| >9,24 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 43,07 | 39,7 - 46,4 | 1,67 | 1,5 - 1,8 | 0,11 | 10,5 | 9,8 - 11,3  | 99,2 |
| >9,25 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 43,19 | 39,9 - 46,6 | 1,67 | 1,5 - 1,8 | 0,11 | 10,5 | 9,8 - 11,3  | 99,2 |
| >9,33 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 43,42 | 40,1 - 46,8 | 1,68 | 1,5 - 1,8 | 0,11 | 10,6 | 9,8 - 11,4  | 99,2 |
| >9,35 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 43,65 | 40,3 - 47,0 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,11 | 10,6 | 9,9 - 11,4  | 99,2 |
| >9,38 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 43,76 | 40,4 - 47,1 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,11 | 10,6 | 9,9 - 11,4  | 99,2 |
| >9,4  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 43,88 | 40,5 - 47,3 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,11 | 10,7 | 9,9 - 11,5  | 99,2 |
| >9,45 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,00 | 40,7 - 47,4 | 1,70 | 1,6 - 1,8 | 0,11 | 10,7 | 9,9 - 11,5  | 99,2 |
| >9,47 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,11 | 40,8 - 47,5 | 1,70 | 1,6 - 1,8 | 0,11 | 10,7 | 9,9 - 11,5  | 99,2 |
| >9,48 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,34 | 41,0 - 47,7 | 1,71 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,7 | 10,0 - 11,6 | 99,2 |
| >9,5  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,46 | 41,1 - 47,8 | 1,71 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,8 | 10,0 - 11,6 | 99,2 |
| >9,56 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,69 | 41,3 - 48,1 | 1,72 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,8 | 10,0 - 11,6 | 99,2 |
| >9,6  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,80 | 41,5 - 48,2 | 1,72 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,8 | 10,0 - 11,6 | 99,2 |
| >9,61 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 44,92 | 41,6 - 48,3 | 1,73 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,8 | 10,1 - 11,7 | 99,2 |
| >9,62 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,03 | 41,7 - 48,4 | 1,73 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,9 | 10,1 - 11,7 | 99,2 |
| >9,64 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,15 | 41,8 - 48,5 | 1,73 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,9 | 10,1 - 11,7 | 99,2 |
| >9,67 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,50 | 42,1 - 48,9 | 1,74 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 10,9 | 10,2 - 11,8 | 99,2 |
| >9,68 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,61 | 42,3 - 49,0 | 1,75 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,0 | 10,2 - 11,8 | 99,2 |
| >9,73 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,73 | 42,4 - 49,1 | 1,75 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,0 | 10,2 - 11,8 | 99,2 |
| >9,77 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,84 | 42,5 - 49,2 | 1,76 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,0 | 10,2 - 11,9 | 99,2 |
| >9,84 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 45,96 | 42,6 - 49,3 | 1,76 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,0 | 10,2 - 11,9 | 99,3 |
| >9,89 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,07 | 42,7 - 49,5 | 1,76 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,0 | 10,2 - 11,9 | 99,3 |
| >9,91 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,30 | 42,9 - 49,7 | 1,77 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,1 | 10,3 - 11,9 | 99,3 |
| >9,93 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,42 | 43,1 - 49,8 | 1,77 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,1 | 10,3 - 12,0 | 99,3 |
| >9,99 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,54 | 43,2 - 49,9 | 1,78 | 1,6 - 1,9 | 0,11 | 11,1 | 10,3 - 12,0 | 99,3 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |       |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|------|
| >10,01 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,65 | 43,3 - 50,0 | 1,78 | 1,6 - 1,9 | 0,11  | 11,2 | 10,3 - 12,0 | 99,3 |
| >10,03 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,77 | 43,4 - 50,2 | 1,79 | 1,6 - 1,9 | 0,11  | 11,2 | 10,4 - 12,0 | 99,3 |
| >10,04 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 46,88 | 43,5 - 50,3 | 1,79 | 1,6 - 1,9 | 0,10  | 11,2 | 10,4 - 12,1 | 99,3 |
| >10,05 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,00 | 43,6 - 50,4 | 1,79 | 1,6 - 2,0 | 0,10  | 11,2 | 10,4 - 12,1 | 99,3 |
| >10,07 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,11 | 43,7 - 50,5 | 1,80 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,2 | 10,4 - 12,1 | 99,3 |
| >10,08 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,23 | 43,9 - 50,6 | 1,80 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,3 | 10,4 - 12,1 | 99,3 |
| >10,1  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,34 | 44,0 - 50,7 | 1,81 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,3 | 10,5 - 12,2 | 99,3 |
| >10,12 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,46 | 44,1 - 50,8 | 1,81 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,3 | 10,5 - 12,2 | 99,3 |
| >10,14 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,58 | 44,2 - 51,0 | 1,81 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,3 | 10,5 - 12,2 | 99,3 |
| >10,16 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,69 | 44,3 - 51,1 | 1,82 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,4 | 10,5 - 12,2 | 99,3 |
| >10,2  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 47,81 | 44,4 - 51,2 | 1,82 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,4 | 10,5 - 12,3 | 99,3 |
| >10,22 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,04 | 44,7 - 51,4 | 1,83 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,4 | 10,6 - 12,3 | 99,3 |
| >10,24 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,15 | 44,8 - 51,5 | 1,83 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,4 | 10,6 - 12,3 | 99,3 |
| >10,25 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,27 | 44,9 - 51,7 | 1,84 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,5 | 10,6 - 12,4 | 99,3 |
| >10,29 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,38 | 45,0 - 51,8 | 1,84 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,5 | 10,6 - 12,4 | 99,3 |
| >10,33 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,61 | 45,2 - 52,0 | 1,85 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,5 | 10,7 - 12,4 | 99,3 |
| >10,34 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,73 | 45,4 - 52,1 | 1,85 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,6 | 10,7 - 12,5 | 99,3 |
| >10,35 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,85 | 45,5 - 52,2 | 1,86 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,6 | 10,7 - 12,5 | 99,3 |
| >10,37 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 48,96 | 45,6 - 52,3 | 1,86 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,6 | 10,7 - 12,5 | 99,3 |
| >10,41 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,08 | 45,7 - 52,5 | 1,87 | 1,7 - 2,0 | 0,10  | 11,6 | 10,8 - 12,5 | 99,3 |
| >10,42 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,19 | 45,8 - 52,6 | 1,87 | 1,7 - 2,0 | 0,100 | 11,6 | 10,8 - 12,6 | 99,3 |
| >10,45 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,31 | 45,9 - 52,7 | 1,88 | 1,7 - 2,0 | 0,100 | 11,7 | 10,8 - 12,6 | 99,3 |
| >10,46 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,42 | 46,0 - 52,8 | 1,88 | 1,7 - 2,1 | 0,100 | 11,7 | 10,8 - 12,6 | 99,3 |
| >10,47 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,54 | 46,2 - 52,9 | 1,88 | 1,7 - 2,1 | 0,099 | 11,7 | 10,8 - 12,7 | 99,3 |
| >10,49 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,65 | 46,3 - 53,0 | 1,89 | 1,7 - 2,1 | 0,099 | 11,7 | 10,9 - 12,7 | 99,3 |
| >10,5  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,77 | 46,4 - 53,2 | 1,89 | 1,7 - 2,1 | 0,099 | 11,8 | 10,9 - 12,7 | 99,3 |
| >10,51 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 49,88 | 46,5 - 53,3 | 1,90 | 1,7 - 2,1 | 0,099 | 11,8 | 10,9 - 12,7 | 99,3 |
| >10,57 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 50,00 | 46,6 - 53,4 | 1,90 | 1,7 - 2,1 | 0,098 | 11,8 | 10,9 - 12,8 | 99,3 |
| >10,58 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 50,12 | 46,7 - 53,5 | 1,91 | 1,7 - 2,1 | 0,098 | 11,8 | 11,0 - 12,8 | 99,3 |
| >10,6  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 50,35 | 47,0 - 53,7 | 1,91 | 1,8 - 2,1 | 0,098 | 11,9 | 11,0 - 12,8 | 99,3 |
| >10,62 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 50,58 | 47,2 - 54,0 | 1,92 | 1,8 - 2,1 | 0,097 | 11,9 | 11,0 - 12,9 | 99,3 |
| >10,64 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 50,81 | 47,4 - 54,2 | 1,93 | 1,8 - 2,1 | 0,097 | 12,0 | 11,1 - 12,9 | 99,3 |
| >10,69 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,04 | 47,7 - 54,4 | 1,94 | 1,8 - 2,1 | 0,096 | 12,0 | 11,1 - 13,0 | 99,3 |
| >10,74 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,15 | 47,8 - 54,5 | 1,95 | 1,8 - 2,1 | 0,096 | 12,1 | 11,1 - 13,0 | 99,3 |
| >10,76 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,27 | 47,9 - 54,6 | 1,95 | 1,8 - 2,1 | 0,096 | 12,1 | 11,2 - 13,1 | 99,3 |
| >10,77 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,39 | 48,0 - 54,8 | 1,96 | 1,8 - 2,1 | 0,096 | 12,1 | 11,2 - 13,1 | 99,3 |
| >10,78 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,62 | 48,2 - 55,0 | 1,97 | 1,8 - 2,1 | 0,095 | 12,2 | 11,2 - 13,1 | 99,3 |
| >10,8  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,73 | 48,3 - 55,1 | 1,97 | 1,8 - 2,2 | 0,095 | 12,2 | 11,3 - 13,2 | 99,3 |
| >10,84 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,85 | 48,5 - 55,2 | 1,97 | 1,8 - 2,2 | 0,095 | 12,2 | 11,3 - 13,2 | 99,3 |
| >10,85 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 51,96 | 48,6 - 55,3 | 1,98 | 1,8 - 2,2 | 0,095 | 12,2 | 11,3 - 13,2 | 99,3 |
| >10,88 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,19 | 48,8 - 55,6 | 1,99 | 1,8 - 2,2 | 0,094 | 12,3 | 11,4 - 13,3 | 99,3 |
| >10,91 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,31 | 48,9 - 55,7 | 1,99 | 1,8 - 2,2 | 0,094 | 12,3 | 11,4 - 13,3 | 99,3 |
| >10,93 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,42 | 49,0 - 55,8 | 2,00 | 1,8 - 2,2 | 0,094 | 12,3 | 11,4 - 13,4 | 99,3 |
| >10,98 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,54 | 49,2 - 55,9 | 2,00 | 1,8 - 2,2 | 0,094 | 12,4 | 11,4 - 13,4 | 99,3 |
| >10,99 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,66 | 49,3 - 56,0 | 2,01 | 1,8 - 2,2 | 0,093 | 12,4 | 11,4 - 13,4 | 99,3 |
| >11,04 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,77 | 49,4 - 56,1 | 2,01 | 1,8 - 2,2 | 0,093 | 12,4 | 11,5 - 13,4 | 99,3 |
| >11,1  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 52,89 | 49,5 - 56,3 | 2,02 | 1,8 - 2,2 | 0,093 | 12,4 | 11,5 - 13,5 | 99,3 |
| >11,13 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,23 | 49,8 - 56,6 | 2,03 | 1,9 - 2,2 | 0,092 | 12,5 | 11,6 - 13,6 | 99,4 |
| >11,14 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,35 | 50,0 - 56,7 | 2,04 | 1,9 - 2,2 | 0,092 | 12,6 | 11,6 - 13,6 | 99,4 |
| >11,17 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,46 | 50,1 - 56,8 | 2,04 | 1,9 - 2,2 | 0,092 | 12,6 | 11,6 - 13,6 | 99,4 |
| >11,2  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,58 | 50,2 - 56,9 | 2,05 | 1,9 - 2,2 | 0,092 | 12,6 | 11,6 - 13,7 | 99,4 |
| >11,21 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,70 | 50,3 - 57,1 | 2,05 | 1,9 - 2,3 | 0,092 | 12,6 | 11,7 - 13,7 | 99,4 |
| >11,26 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,81 | 50,4 - 57,2 | 2,06 | 1,9 - 2,3 | 0,091 | 12,7 | 11,7 - 13,7 | 99,4 |
| >11,36 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 53,93 | 50,5 - 57,3 | 2,06 | 1,9 - 2,3 | 0,091 | 12,7 | 11,7 - 13,7 | 99,4 |
| >11,38 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 54,16 | 50,8 - 57,5 | 2,07 | 1,9 - 2,3 | 0,091 | 12,7 | 11,8 - 13,8 | 99,4 |
| >11,44 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 54,39 | 51,0 - 57,7 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,090 | 12,8 | 11,8 - 13,9 | 99,4 |
| >11,45 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 54,50 | 51,1 - 57,9 | 2,09 | 1,9 - 2,3 | 0,090 | 12,8 | 11,8 - 13,9 | 99,4 |
| >11,48 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 54,62 | 51,2 - 58,0 | 2,10 | 1,9 - 2,3 | 0,090 | 12,9 | 11,9 - 13,9 | 99,4 |
| >11,49 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 54,97 | 51,6 - 58,3 | 2,11 | 1,9 - 2,3 | 0,089 | 12,9 | 11,9 - 14,0 | 99,4 |
| >11,5  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 55,43 | 52,0 - 58,8 | 2,13 | 1,9 - 2,3 | 0,089 | 13,1 | 12,0 - 14,2 | 99,4 |
| >11,52 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 55,54 | 52,2 - 58,9 | 2,14 | 1,9 - 2,3 | 0,089 | 13,1 | 12,1 - 14,2 | 99,4 |
| >11,54 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 55,66 | 52,3 - 59,0 | 2,14 | 2,0 - 2,4 | 0,088 | 13,1 | 12,1 - 14,2 | 99,4 |
| >11,55 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 55,77 | 52,4 - 59,1 | 2,15 | 2,0 - 2,4 | 0,088 | 13,2 | 12,1 - 14,3 | 99,4 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |       |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|------|
| >11,58 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 55,89 | 52,5 - 59,2 | 2,16 | 2,0 - 2,4 | 0,088 | 13,2 | 12,1 - 14,3 | 99,4 |
| >11,6  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 56,00 | 52,6 - 59,3 | 2,16 | 2,0 - 2,4 | 0,088 | 13,2 | 12,2 - 14,3 | 99,4 |
| >11,65 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 56,12 | 52,7 - 59,5 | 2,17 | 2,0 - 2,4 | 0,088 | 13,2 | 12,2 - 14,4 | 99,4 |
| >11,71 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 56,35 | 53,0 - 59,7 | 2,18 | 2,0 - 2,4 | 0,087 | 13,3 | 12,2 - 14,4 | 99,4 |
| >11,75 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 56,58 | 53,2 - 59,9 | 2,19 | 2,0 - 2,4 | 0,087 | 13,4 | 12,3 - 14,5 | 99,4 |
| >11,77 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 56,70 | 53,3 - 60,0 | 2,20 | 2,0 - 2,4 | 0,087 | 13,4 | 12,3 - 14,5 | 99,4 |
| >11,78 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 56,81 | 53,4 - 60,1 | 2,20 | 2,0 - 2,4 | 0,087 | 13,4 | 12,4 - 14,6 | 99,4 |
| >11,79 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 57,04 | 53,7 - 60,4 | 2,21 | 2,0 - 2,4 | 0,086 | 13,5 | 12,4 - 14,6 | 99,4 |
| >11,8  | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 57,27 | 53,9 - 60,6 | 2,23 | 2,0 - 2,4 | 0,086 | 13,6 | 12,5 - 14,7 | 99,4 |
| >11,81 | 95,08 | 86,3 - 99,0 | 57,39 | 54,0 - 60,7 | 2,23 | 2,0 - 2,5 | 0,086 | 13,6 | 12,5 - 14,8 | 99,4 |
| >11,84 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 57,39 | 54,0 - 60,7 | 2,19 | 2,0 - 2,4 | 0,11  | 13,4 | 12,2 - 14,6 | 99,2 |
| >11,87 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 57,51 | 54,1 - 60,8 | 2,20 | 2,0 - 2,4 | 0,11  | 13,4 | 12,3 - 14,6 | 99,2 |
| >11,92 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 57,62 | 54,3 - 60,9 | 2,20 | 2,0 - 2,4 | 0,11  | 13,4 | 12,3 - 14,7 | 99,2 |
| >11,95 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 57,85 | 54,5 - 61,2 | 2,22 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,5 | 12,4 - 14,8 | 99,2 |
| >11,96 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,08 | 54,7 - 61,4 | 2,23 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,6 | 12,4 - 14,8 | 99,2 |
| >12,03 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,20 | 54,8 - 61,5 | 2,24 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,6 | 12,4 - 14,9 | 99,2 |
| >12,11 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,43 | 55,1 - 61,7 | 2,25 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,7 | 12,5 - 14,9 | 99,2 |
| >12,12 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,55 | 55,2 - 61,9 | 2,25 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,7 | 12,5 - 15,0 | 99,2 |
| >12,17 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,66 | 55,3 - 62,0 | 2,26 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,7 | 12,6 - 15,0 | 99,2 |
| >12,2  | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,78 | 55,4 - 62,1 | 2,27 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,8 | 12,6 - 15,0 | 99,2 |
| >12,23 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 58,89 | 55,5 - 62,2 | 2,27 | 2,0 - 2,5 | 0,11  | 13,8 | 12,6 - 15,1 | 99,2 |
| >12,27 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,01 | 55,6 - 62,3 | 2,28 | 2,1 - 2,5 | 0,11  | 13,8 | 12,6 - 15,1 | 99,2 |
| >12,3  | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,12 | 55,8 - 62,4 | 2,29 | 2,1 - 2,5 | 0,11  | 13,9 | 12,7 - 15,2 | 99,2 |
| >12,34 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,24 | 55,9 - 62,5 | 2,29 | 2,1 - 2,5 | 0,11  | 13,9 | 12,7 - 15,2 | 99,2 |
| >12,39 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,35 | 56,0 - 62,6 | 2,30 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 13,9 | 12,7 - 15,2 | 99,2 |
| >12,44 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,47 | 56,1 - 62,8 | 2,31 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,0 | 12,8 - 15,3 | 99,2 |
| >12,47 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,70 | 56,3 - 63,0 | 2,32 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,0 | 12,8 - 15,4 | 99,2 |
| >12,58 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,82 | 56,5 - 63,1 | 2,33 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,1 | 12,9 - 15,4 | 99,2 |
| >12,61 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 59,93 | 56,6 - 63,2 | 2,33 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,1 | 12,9 - 15,4 | 99,2 |
| >12,63 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,05 | 56,7 - 63,3 | 2,34 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,1 | 12,9 - 15,5 | 99,2 |
| >12,64 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,28 | 56,9 - 63,6 | 2,35 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,2 | 13,0 - 15,6 | 99,2 |
| >12,65 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,39 | 57,0 - 63,7 | 2,36 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,3 | 13,0 - 15,6 | 99,2 |
| >12,66 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,51 | 57,2 - 63,8 | 2,37 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,3 | 13,0 - 15,6 | 99,2 |
| >12,67 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,74 | 57,4 - 64,0 | 2,38 | 2,1 - 2,6 | 0,11  | 14,4 | 13,1 - 15,7 | 99,2 |
| >12,71 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,85 | 57,5 - 64,1 | 2,39 | 2,1 - 2,7 | 0,11  | 14,4 | 13,1 - 15,8 | 99,2 |
| >12,81 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 60,97 | 57,6 - 64,2 | 2,39 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,4 | 13,2 - 15,8 | 99,2 |
| >12,85 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,09 | 57,7 - 64,3 | 2,40 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,5 | 13,2 - 15,8 | 99,2 |
| >12,87 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,20 | 57,9 - 64,5 | 2,41 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,5 | 13,2 - 15,9 | 99,3 |
| >12,89 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,32 | 58,0 - 64,6 | 2,42 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,5 | 13,3 - 15,9 | 99,3 |
| >12,96 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,43 | 58,1 - 64,7 | 2,42 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,6 | 13,3 - 16,0 | 99,3 |
| >13    | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,55 | 58,2 - 64,8 | 2,43 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,6 | 13,3 - 16,0 | 99,3 |
| >13,09 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,66 | 58,3 - 64,9 | 2,44 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,7 | 13,4 - 16,0 | 99,3 |
| >13,11 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 61,78 | 58,4 - 65,0 | 2,44 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,7 | 13,4 - 16,1 | 99,3 |
| >13,19 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 62,12 | 58,8 - 65,4 | 2,47 | 2,2 - 2,7 | 0,11  | 14,8 | 13,5 - 16,2 | 99,3 |
| >13,25 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 62,47 | 59,2 - 65,7 | 2,49 | 2,2 - 2,8 | 0,10  | 14,9 | 13,6 - 16,4 | 99,3 |
| >13,27 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 62,59 | 59,3 - 65,8 | 2,50 | 2,2 - 2,8 | 0,10  | 15,0 | 13,6 - 16,4 | 99,3 |
| >13,28 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 62,70 | 59,4 - 65,9 | 2,51 | 2,2 - 2,8 | 0,10  | 15,0 | 13,7 - 16,4 | 99,3 |
| >13,29 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 62,82 | 59,5 - 66,0 | 2,51 | 2,3 - 2,8 | 0,10  | 15,0 | 13,7 - 16,5 | 99,3 |
| >13,3  | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 62,93 | 59,6 - 66,2 | 2,52 | 2,3 - 2,8 | 0,10  | 15,1 | 13,7 - 16,5 | 99,3 |
| >13,34 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,05 | 59,7 - 66,3 | 2,53 | 2,3 - 2,8 | 0,10  | 15,1 | 13,8 - 16,6 | 99,3 |
| >13,37 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,16 | 59,9 - 66,4 | 2,54 | 2,3 - 2,8 | 0,10  | 15,2 | 13,8 - 16,6 | 99,3 |
| >13,48 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,28 | 60,0 - 66,5 | 2,54 | 2,3 - 2,8 | 0,10  | 15,2 | 13,8 - 16,7 | 99,3 |
| >13,51 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,39 | 60,1 - 66,6 | 2,55 | 2,3 - 2,8 | 0,10  | 15,2 | 13,9 - 16,7 | 99,3 |
| >13,55 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,51 | 60,2 - 66,7 | 2,56 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,3 | 13,9 - 16,8 | 99,3 |
| >13,56 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,63 | 60,3 - 66,8 | 2,57 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,3 | 13,9 - 16,8 | 99,3 |
| >13,61 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,74 | 60,4 - 66,9 | 2,58 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,4 | 14,0 - 16,9 | 99,3 |
| >13,63 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,86 | 60,6 - 67,1 | 2,59 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,4 | 14,0 - 16,9 | 99,3 |
| >13,72 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 63,97 | 60,7 - 67,2 | 2,59 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,4 | 14,1 - 17,0 | 99,3 |
| >13,75 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,09 | 60,8 - 67,3 | 2,60 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,5 | 14,1 - 17,0 | 99,3 |
| >13,79 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,20 | 60,9 - 67,4 | 2,61 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,5 | 14,1 - 17,0 | 99,3 |
| >13,92 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,32 | 61,0 - 67,5 | 2,62 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,6 | 14,2 - 17,1 | 99,3 |
| >13,93 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,43 | 61,1 - 67,6 | 2,63 | 2,3 - 2,9 | 0,10  | 15,6 | 14,2 - 17,1 | 99,3 |
| >13,94 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,55 | 61,3 - 67,7 | 2,64 | 2,4 - 2,9 | 0,10  | 15,7 | 14,2 - 17,2 | 99,3 |



**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |       |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|------|
| >13,98 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,67 | 61,4 - 67,9 | 2,64 | 2,4 - 3,0 | 0,10  | 15,7 | 14,3 - 17,2 | 99,3 |
| >14,07 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 64,90 | 61,6 - 68,1 | 2,66 | 2,4 - 3,0 | 0,10  | 15,8 | 14,4 - 17,3 | 99,3 |
| >14,21 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 65,24 | 62,0 - 68,4 | 2,69 | 2,4 - 3,0 | 0,10  | 15,9 | 14,5 - 17,5 | 99,3 |
| >14,23 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 65,47 | 62,2 - 68,6 | 2,71 | 2,4 - 3,0 | 0,10  | 16,0 | 14,5 - 17,6 | 99,3 |
| >14,27 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 65,59 | 62,3 - 68,8 | 2,72 | 2,4 - 3,0 | 0,100 | 16,1 | 14,6 - 17,6 | 99,3 |
| >14,28 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 65,70 | 62,4 - 68,9 | 2,72 | 2,4 - 3,1 | 0,100 | 16,1 | 14,6 - 17,7 | 99,3 |
| >14,32 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 65,82 | 62,6 - 69,0 | 2,73 | 2,4 - 3,1 | 0,100 | 16,1 | 14,7 - 17,7 | 99,3 |
| >14,33 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 65,94 | 62,7 - 69,1 | 2,74 | 2,4 - 3,1 | 0,099 | 16,2 | 14,7 - 17,8 | 99,3 |
| >14,39 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,05 | 62,8 - 69,2 | 2,75 | 2,5 - 3,1 | 0,099 | 16,2 | 14,7 - 17,9 | 99,3 |
| >14,41 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,17 | 62,9 - 69,3 | 2,76 | 2,5 - 3,1 | 0,099 | 16,3 | 14,8 - 17,9 | 99,3 |
| >14,43 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,28 | 63,0 - 69,4 | 2,77 | 2,5 - 3,1 | 0,099 | 16,3 | 14,8 - 18,0 | 99,3 |
| >14,46 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,40 | 63,1 - 69,5 | 2,78 | 2,5 - 3,1 | 0,099 | 16,4 | 14,9 - 18,0 | 99,3 |
| >14,51 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,51 | 63,3 - 69,7 | 2,79 | 2,5 - 3,1 | 0,099 | 16,4 | 14,9 - 18,1 | 99,3 |
| >14,55 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,63 | 63,4 - 69,8 | 2,80 | 2,5 - 3,1 | 0,098 | 16,5 | 14,9 - 18,1 | 99,3 |
| >14,58 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,74 | 63,5 - 69,9 | 2,81 | 2,5 - 3,2 | 0,098 | 16,5 | 15,0 - 18,2 | 99,3 |
| >14,61 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,86 | 63,6 - 70,0 | 2,82 | 2,5 - 3,2 | 0,098 | 16,6 | 15,0 - 18,2 | 99,3 |
| >14,68 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 66,97 | 63,7 - 70,1 | 2,83 | 2,5 - 3,2 | 0,098 | 16,6 | 15,1 - 18,3 | 99,3 |
| >14,75 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 67,21 | 64,0 - 70,3 | 2,85 | 2,5 - 3,2 | 0,098 | 16,7 | 15,2 - 18,4 | 99,3 |
| >14,82 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 67,32 | 64,1 - 70,4 | 2,86 | 2,5 - 3,2 | 0,097 | 16,8 | 15,2 - 18,5 | 99,3 |
| >14,86 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 67,44 | 64,2 - 70,6 | 2,87 | 2,6 - 3,2 | 0,097 | 16,8 | 15,2 - 18,5 | 99,3 |
| >14,87 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 67,55 | 64,3 - 70,7 | 2,88 | 2,6 - 3,2 | 0,097 | 16,9 | 15,3 - 18,6 | 99,3 |
| >14,95 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 67,78 | 64,6 - 70,9 | 2,90 | 2,6 - 3,3 | 0,097 | 17,0 | 15,4 - 18,7 | 99,3 |
| >14,97 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 67,90 | 64,7 - 71,0 | 2,91 | 2,6 - 3,3 | 0,097 | 17,0 | 15,4 - 18,7 | 99,3 |
| >15    | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,01 | 64,8 - 71,1 | 2,92 | 2,6 - 3,3 | 0,096 | 17,1 | 15,5 - 18,8 | 99,3 |
| >15,06 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,13 | 64,9 - 71,2 | 2,93 | 2,6 - 3,3 | 0,096 | 17,1 | 15,5 - 18,9 | 99,3 |
| >15,07 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,24 | 65,0 - 71,3 | 2,94 | 2,6 - 3,3 | 0,096 | 17,2 | 15,6 - 18,9 | 99,3 |
| >15,09 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,36 | 65,1 - 71,4 | 2,95 | 2,6 - 3,3 | 0,096 | 17,2 | 15,6 - 19,0 | 99,3 |
| >15,16 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,48 | 65,3 - 71,6 | 2,96 | 2,6 - 3,3 | 0,096 | 17,3 | 15,6 - 19,0 | 99,3 |
| >15,18 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,59 | 65,4 - 71,7 | 2,98 | 2,6 - 3,4 | 0,096 | 17,3 | 15,7 - 19,1 | 99,3 |
| >15,23 | 93,44 | 84,1 - 98,2 | 68,71 | 65,5 - 71,8 | 2,99 | 2,7 - 3,4 | 0,095 | 17,4 | 15,7 - 19,2 | 99,3 |
| >15,24 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 68,82 | 65,6 - 71,9 | 2,94 | 2,6 - 3,3 | 0,12  | 17,2 | 15,5 - 19,0 | 99,2 |
| >15,25 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 68,94 | 65,7 - 72,0 | 2,96 | 2,6 - 3,3 | 0,12  | 17,2 | 15,5 - 19,1 | 99,2 |
| >15,27 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,05 | 65,9 - 72,1 | 2,97 | 2,6 - 3,4 | 0,12  | 17,3 | 15,6 - 19,1 | 99,2 |
| >15,46 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,17 | 66,0 - 72,2 | 2,98 | 2,6 - 3,4 | 0,12  | 17,3 | 15,6 - 19,2 | 99,2 |
| >15,51 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,28 | 66,1 - 72,3 | 2,99 | 2,6 - 3,4 | 0,12  | 17,4 | 15,7 - 19,3 | 99,2 |
| >15,56 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,40 | 66,2 - 72,5 | 3,00 | 2,6 - 3,4 | 0,12  | 17,4 | 15,7 - 19,3 | 99,2 |
| >15,6  | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,52 | 66,3 - 72,6 | 3,01 | 2,7 - 3,4 | 0,12  | 17,5 | 15,8 - 19,4 | 99,2 |
| >15,66 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,75 | 66,6 - 72,8 | 3,03 | 2,7 - 3,4 | 0,12  | 17,6 | 15,9 - 19,5 | 99,2 |
| >15,68 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,86 | 66,7 - 72,9 | 3,05 | 2,7 - 3,5 | 0,12  | 17,7 | 15,9 - 19,6 | 99,2 |
| >15,73 | 91,80 | 81,9 - 97,3 | 69,98 | 66,8 - 73,0 | 3,06 | 2,7 - 3,5 | 0,12  | 17,7 | 16,0 - 19,6 | 99,2 |
| >15,78 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 69,98 | 66,8 - 73,0 | 3,00 | 2,6 - 3,4 | 0,14  | 17,5 | 15,6 - 19,4 | 99,0 |
| >15,82 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,09 | 66,9 - 73,1 | 3,01 | 2,6 - 3,4 | 0,14  | 17,5 | 15,7 - 19,5 | 99,0 |
| >15,95 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,21 | 67,0 - 73,2 | 3,03 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,6 | 15,7 - 19,6 | 99,0 |
| >16,01 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,32 | 67,2 - 73,4 | 3,04 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,6 | 15,8 - 19,6 | 99,0 |
| >16,09 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,44 | 67,3 - 73,5 | 3,05 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,7 | 15,8 - 19,7 | 99,0 |
| >16,11 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,55 | 67,4 - 73,6 | 3,06 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,7 | 15,9 - 19,8 | 99,0 |
| >16,2  | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,67 | 67,5 - 73,7 | 3,07 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,8 | 15,9 - 19,8 | 99,0 |
| >16,21 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,79 | 67,6 - 73,8 | 3,09 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,9 | 16,0 - 19,9 | 99,0 |
| >16,23 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 70,90 | 67,8 - 73,9 | 3,10 | 2,7 - 3,5 | 0,14  | 17,9 | 16,0 - 20,0 | 99,0 |
| >16,27 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 71,02 | 67,9 - 74,0 | 3,11 | 2,7 - 3,6 | 0,14  | 18,0 | 16,1 - 20,0 | 99,0 |
| >16,28 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 71,13 | 68,0 - 74,1 | 3,12 | 2,7 - 3,6 | 0,14  | 18,0 | 16,1 - 20,1 | 99,0 |
| >16,32 | 90,16 | 79,8 - 96,3 | 71,25 | 68,1 - 74,2 | 3,14 | 2,7 - 3,6 | 0,14  | 18,1 | 16,2 - 20,2 | 99,0 |
| >16,51 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 71,36 | 68,2 - 74,4 | 3,09 | 2,7 - 3,6 | 0,16  | 17,9 | 15,9 - 20,0 | 98,9 |
| >16,61 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 71,48 | 68,3 - 74,5 | 3,10 | 2,7 - 3,6 | 0,16  | 17,9 | 16,0 - 20,1 | 98,9 |
| >16,69 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 71,59 | 68,5 - 74,6 | 3,12 | 2,7 - 3,6 | 0,16  | 18,0 | 16,0 - 20,1 | 98,9 |
| >16,72 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 71,71 | 68,6 - 74,7 | 3,13 | 2,7 - 3,6 | 0,16  | 18,1 | 16,1 - 20,2 | 98,9 |
| >16,79 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 71,82 | 68,7 - 74,8 | 3,14 | 2,7 - 3,6 | 0,16  | 18,1 | 16,1 - 20,3 | 98,9 |
| >16,82 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 71,94 | 68,8 - 74,9 | 3,15 | 2,7 - 3,6 | 0,16  | 18,2 | 16,2 - 20,4 | 98,9 |
| >16,83 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,06 | 68,9 - 75,0 | 3,17 | 2,8 - 3,6 | 0,16  | 18,2 | 16,2 - 20,4 | 98,9 |
| >16,84 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,17 | 69,1 - 75,1 | 3,18 | 2,8 - 3,7 | 0,16  | 18,3 | 16,3 - 20,5 | 98,9 |
| >16,85 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,29 | 69,2 - 75,2 | 3,19 | 2,8 - 3,7 | 0,16  | 18,4 | 16,4 - 20,6 | 98,9 |
| >16,86 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,40 | 69,3 - 75,4 | 3,21 | 2,8 - 3,7 | 0,16  | 18,4 | 16,4 - 20,6 | 98,9 |
| >16,93 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,52 | 69,4 - 75,5 | 3,22 | 2,8 - 3,7 | 0,16  | 18,5 | 16,5 - 20,7 | 98,9 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >16,96 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,63 | 69,5 - 75,6 | 3,23 | 2,8 - 3,7 | 0,16 | 18,6 | 16,5 - 20,8 | 98,9 |
| >17    | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,75 | 69,7 - 75,7 | 3,25 | 2,8 - 3,7 | 0,16 | 18,6 | 16,6 - 20,9 | 98,9 |
| >17,04 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 72,98 | 69,9 - 75,9 | 3,28 | 2,8 - 3,8 | 0,16 | 18,8 | 16,7 - 21,0 | 98,9 |
| >17,07 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 73,09 | 70,0 - 76,0 | 3,29 | 2,9 - 3,8 | 0,16 | 18,8 | 16,7 - 21,1 | 98,9 |
| >17,1  | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 73,33 | 70,2 - 76,2 | 3,32 | 2,9 - 3,8 | 0,16 | 18,9 | 16,9 - 21,2 | 98,9 |
| >17,26 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 73,44 | 70,4 - 76,4 | 3,33 | 2,9 - 3,8 | 0,16 | 19,0 | 16,9 - 21,3 | 98,9 |
| >17,3  | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 73,67 | 70,6 - 76,6 | 3,36 | 2,9 - 3,9 | 0,16 | 19,1 | 17,0 - 21,5 | 98,9 |
| >17,32 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 73,79 | 70,7 - 76,7 | 3,38 | 2,9 - 3,9 | 0,16 | 19,2 | 17,1 - 21,5 | 98,9 |
| >17,41 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 73,90 | 70,8 - 76,8 | 3,39 | 2,9 - 3,9 | 0,16 | 19,3 | 17,1 - 21,6 | 98,9 |
| >17,42 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,13 | 71,1 - 77,0 | 3,42 | 3,0 - 4,0 | 0,15 | 19,4 | 17,3 - 21,8 | 98,9 |
| >17,52 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,25 | 71,2 - 77,1 | 3,44 | 3,0 - 4,0 | 0,15 | 19,5 | 17,3 - 21,9 | 98,9 |
| >17,58 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,48 | 71,4 - 77,4 | 3,47 | 3,0 - 4,0 | 0,15 | 19,6 | 17,4 - 22,0 | 98,9 |
| >17,65 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,60 | 71,6 - 77,5 | 3,48 | 3,0 - 4,0 | 0,15 | 19,7 | 17,5 - 22,1 | 98,9 |
| >17,68 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,71 | 71,7 - 77,6 | 3,50 | 3,0 - 4,1 | 0,15 | 19,8 | 17,6 - 22,2 | 98,9 |
| >17,79 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,83 | 71,8 - 77,7 | 3,52 | 3,0 - 4,1 | 0,15 | 19,9 | 17,6 - 22,3 | 98,9 |
| >17,8  | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 74,94 | 71,9 - 77,8 | 3,53 | 3,1 - 4,1 | 0,15 | 19,9 | 17,7 - 22,4 | 98,9 |
| >17,86 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,06 | 72,0 - 77,9 | 3,55 | 3,1 - 4,1 | 0,15 | 20,0 | 17,8 - 22,5 | 98,9 |
| >17,89 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,17 | 72,2 - 78,0 | 3,57 | 3,1 - 4,1 | 0,15 | 20,1 | 17,8 - 22,5 | 98,9 |
| >17,95 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,29 | 72,3 - 78,1 | 3,58 | 3,1 - 4,2 | 0,15 | 20,1 | 17,9 - 22,6 | 98,9 |
| >17,96 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,40 | 72,4 - 78,2 | 3,60 | 3,1 - 4,2 | 0,15 | 20,2 | 17,9 - 22,7 | 98,9 |
| >17,98 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,52 | 72,5 - 78,4 | 3,62 | 3,1 - 4,2 | 0,15 | 20,3 | 18,0 - 22,8 | 98,9 |
| >18,01 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,64 | 72,6 - 78,5 | 3,63 | 3,1 - 4,2 | 0,15 | 20,4 | 18,1 - 22,9 | 98,9 |
| >18,18 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,75 | 72,8 - 78,6 | 3,65 | 3,1 - 4,2 | 0,15 | 20,5 | 18,1 - 23,0 | 98,9 |
| >18,23 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,87 | 72,9 - 78,7 | 3,67 | 3,2 - 4,3 | 0,15 | 20,5 | 18,2 - 23,1 | 98,9 |
| >18,29 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 75,98 | 73,0 - 78,8 | 3,69 | 3,2 - 4,3 | 0,15 | 20,6 | 18,3 - 23,2 | 98,9 |
| >18,38 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,10 | 73,1 - 78,9 | 3,70 | 3,2 - 4,3 | 0,15 | 20,7 | 18,3 - 23,2 | 98,9 |
| >18,39 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,21 | 73,2 - 79,0 | 3,72 | 3,2 - 4,3 | 0,15 | 20,8 | 18,4 - 23,3 | 99,0 |
| >18,41 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,33 | 73,4 - 79,1 | 3,74 | 3,2 - 4,3 | 0,15 | 20,8 | 18,5 - 23,4 | 99,0 |
| >18,42 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,44 | 73,5 - 79,2 | 3,76 | 3,2 - 4,4 | 0,15 | 20,9 | 18,6 - 23,5 | 99,0 |
| >18,52 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,56 | 73,6 - 79,3 | 3,78 | 3,2 - 4,4 | 0,15 | 21,0 | 18,6 - 23,6 | 99,0 |
| >18,66 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,67 | 73,7 - 79,5 | 3,80 | 3,3 - 4,4 | 0,15 | 21,1 | 18,7 - 23,7 | 99,0 |
| >18,8  | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,79 | 73,8 - 79,6 | 3,81 | 3,3 - 4,4 | 0,15 | 21,2 | 18,8 - 23,8 | 99,0 |
| >18,81 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 76,91 | 74,0 - 79,7 | 3,83 | 3,3 - 4,5 | 0,15 | 21,3 | 18,8 - 23,9 | 99,0 |
| >18,83 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 77,02 | 74,1 - 79,8 | 3,85 | 3,3 - 4,5 | 0,15 | 21,3 | 18,9 - 24,0 | 99,0 |
| >18,84 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 77,14 | 74,2 - 79,9 | 3,87 | 3,3 - 4,5 | 0,15 | 21,4 | 19,0 - 24,1 | 99,0 |
| >18,89 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 77,25 | 74,3 - 80,0 | 3,89 | 3,3 - 4,5 | 0,15 | 21,5 | 19,1 - 24,2 | 99,0 |
| >18,93 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 77,37 | 74,4 - 80,1 | 3,91 | 3,4 - 4,6 | 0,15 | 21,6 | 19,1 - 24,3 | 99,0 |
| >18,96 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 77,48 | 74,6 - 80,2 | 3,93 | 3,4 - 4,6 | 0,15 | 21,7 | 19,2 - 24,4 | 99,0 |
| >18,97 | 88,52 | 77,8 - 95,3 | 77,60 | 74,7 - 80,3 | 3,95 | 3,4 - 4,6 | 0,15 | 21,8 | 19,3 - 24,5 | 99,0 |
| >19,14 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 77,60 | 74,7 - 80,3 | 3,88 | 3,3 - 4,5 | 0,17 | 21,5 | 18,9 - 24,2 | 98,8 |
| >19,44 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 77,71 | 74,8 - 80,4 | 3,90 | 3,3 - 4,6 | 0,17 | 21,5 | 19,0 - 24,3 | 98,8 |
| >19,47 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 77,83 | 74,9 - 80,6 | 3,92 | 3,3 - 4,6 | 0,17 | 21,6 | 19,1 - 24,4 | 98,8 |
| >19,49 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 77,94 | 75,0 - 80,7 | 3,94 | 3,4 - 4,6 | 0,17 | 21,7 | 19,1 - 24,5 | 98,8 |
| >19,61 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,06 | 75,2 - 80,8 | 3,96 | 3,4 - 4,6 | 0,17 | 21,8 | 19,2 - 24,6 | 98,8 |
| >19,72 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,18 | 75,3 - 80,9 | 3,98 | 3,4 - 4,7 | 0,17 | 21,9 | 19,3 - 24,7 | 98,8 |
| >19,96 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,29 | 75,4 - 81,0 | 4,00 | 3,4 - 4,7 | 0,17 | 22,0 | 19,4 - 24,9 | 98,8 |
| >20    | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,52 | 75,6 - 81,2 | 4,05 | 3,4 - 4,7 | 0,17 | 22,2 | 19,5 - 25,1 | 98,8 |
| >20,02 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,64 | 75,8 - 81,3 | 4,07 | 3,5 - 4,8 | 0,17 | 22,3 | 19,6 - 25,2 | 98,8 |
| >20,03 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,75 | 75,9 - 81,4 | 4,09 | 3,5 - 4,8 | 0,17 | 22,4 | 19,7 - 25,3 | 98,8 |
| >20,09 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 78,87 | 76,0 - 81,5 | 4,11 | 3,5 - 4,8 | 0,17 | 22,5 | 19,8 - 25,4 | 98,8 |
| >20,22 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,10 | 76,2 - 81,8 | 4,16 | 3,5 - 4,9 | 0,17 | 22,6 | 19,9 - 25,6 | 98,8 |
| >20,38 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,21 | 76,4 - 81,9 | 4,18 | 3,6 - 4,9 | 0,17 | 22,7 | 20,0 - 25,7 | 98,8 |
| >20,53 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,33 | 76,5 - 82,0 | 4,20 | 3,6 - 4,9 | 0,17 | 22,8 | 20,1 - 25,8 | 98,8 |
| >20,59 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,45 | 76,6 - 82,1 | 4,23 | 3,6 - 5,0 | 0,17 | 22,9 | 20,2 - 26,0 | 98,9 |
| >20,67 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,56 | 76,7 - 82,2 | 4,25 | 3,6 - 5,0 | 0,16 | 23,0 | 20,3 - 26,1 | 98,9 |
| >20,73 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,68 | 76,8 - 82,3 | 4,28 | 3,6 - 5,0 | 0,16 | 23,1 | 20,4 - 26,2 | 98,9 |
| >20,79 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,79 | 77,0 - 82,4 | 4,30 | 3,6 - 5,1 | 0,16 | 23,2 | 20,4 - 26,3 | 98,9 |
| >20,83 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 79,91 | 77,1 - 82,5 | 4,32 | 3,7 - 5,1 | 0,16 | 23,3 | 20,5 - 26,4 | 98,9 |
| >20,84 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,02 | 77,2 - 82,6 | 4,35 | 3,7 - 5,1 | 0,16 | 23,5 | 20,6 - 26,5 | 98,9 |
| >20,86 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,14 | 77,3 - 82,7 | 4,37 | 3,7 - 5,2 | 0,16 | 23,6 | 20,7 - 26,7 | 98,9 |
| >20,96 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,25 | 77,4 - 82,9 | 4,40 | 3,7 - 5,2 | 0,16 | 23,7 | 20,8 - 26,8 | 98,9 |
| >20,99 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,37 | 77,6 - 83,0 | 4,43 | 3,7 - 5,2 | 0,16 | 23,8 | 20,9 - 26,9 | 98,9 |
| >21,1  | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,48 | 77,7 - 83,1 | 4,45 | 3,8 - 5,3 | 0,16 | 23,9 | 21,0 - 27,0 | 98,9 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >21,11 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,60 | 77,8 - 83,2 | 4,48 | 3,8 - 5,3 | 0,16 | 24,0 | 21,1 - 27,2 | 98,9 |
| >21,14 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,72 | 77,9 - 83,3 | 4,51 | 3,8 - 5,3 | 0,16 | 24,1 | 21,2 - 27,3 | 98,9 |
| >21,17 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,83 | 78,0 - 83,4 | 4,53 | 3,8 - 5,4 | 0,16 | 24,2 | 21,3 - 27,4 | 98,9 |
| >21,26 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 80,95 | 78,2 - 83,5 | 4,56 | 3,9 - 5,4 | 0,16 | 24,3 | 21,3 - 27,5 | 98,9 |
| >21,33 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 81,06 | 78,3 - 83,6 | 4,59 | 3,9 - 5,4 | 0,16 | 24,4 | 21,4 - 27,7 | 98,9 |
| >21,45 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 81,18 | 78,4 - 83,7 | 4,62 | 3,9 - 5,5 | 0,16 | 24,5 | 21,5 - 27,8 | 98,9 |
| >21,51 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 81,29 | 78,5 - 83,8 | 4,64 | 3,9 - 5,5 | 0,16 | 24,7 | 21,6 - 27,9 | 98,9 |
| >21,54 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 81,41 | 78,7 - 83,9 | 4,67 | 3,9 - 5,5 | 0,16 | 24,8 | 21,7 - 28,1 | 98,9 |
| >21,63 | 86,89 | 75,8 - 94,2 | 81,52 | 78,8 - 84,1 | 4,70 | 4,0 - 5,6 | 0,16 | 24,9 | 21,8 - 28,2 | 98,9 |
| >21,7  | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 81,52 | 78,8 - 84,1 | 4,61 | 3,9 - 5,5 | 0,18 | 24,5 | 21,4 - 27,9 | 98,7 |
| >21,76 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 81,87 | 79,1 - 84,4 | 4,70 | 3,9 - 5,6 | 0,18 | 24,9 | 21,7 - 28,3 | 98,7 |
| >21,83 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 81,99 | 79,3 - 84,5 | 4,73 | 4,0 - 5,6 | 0,18 | 25,0 | 21,8 - 28,4 | 98,7 |
| >21,86 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,10 | 79,4 - 84,6 | 4,76 | 4,0 - 5,7 | 0,18 | 25,1 | 21,9 - 28,6 | 98,7 |
| >21,9  | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,22 | 79,5 - 84,7 | 4,79 | 4,0 - 5,7 | 0,18 | 25,2 | 22,0 - 28,7 | 98,8 |
| >21,91 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,33 | 79,6 - 84,8 | 4,83 | 4,0 - 5,8 | 0,18 | 25,4 | 22,2 - 28,9 | 98,8 |
| >21,95 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,45 | 79,7 - 84,9 | 4,86 | 4,1 - 5,8 | 0,18 | 25,5 | 22,3 - 29,0 | 98,8 |
| >22,29 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,56 | 79,9 - 85,0 | 4,89 | 4,1 - 5,8 | 0,18 | 25,6 | 22,4 - 29,2 | 98,8 |
| >22,61 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,68 | 80,0 - 85,1 | 4,92 | 4,1 - 5,9 | 0,18 | 25,7 | 22,5 - 29,3 | 98,8 |
| >22,62 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,79 | 80,1 - 85,3 | 4,95 | 4,1 - 5,9 | 0,18 | 25,9 | 22,6 - 29,5 | 98,8 |
| >22,65 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 82,91 | 80,2 - 85,4 | 4,99 | 4,2 - 6,0 | 0,18 | 26,0 | 22,7 - 29,6 | 98,8 |
| >22,72 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,03 | 80,4 - 85,5 | 5,02 | 4,2 - 6,0 | 0,18 | 26,1 | 22,8 - 29,8 | 98,8 |
| >22,76 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,14 | 80,5 - 85,6 | 5,06 | 4,2 - 6,1 | 0,18 | 26,3 | 22,9 - 29,9 | 98,8 |
| >22,89 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,26 | 80,6 - 85,7 | 5,09 | 4,2 - 6,1 | 0,18 | 26,4 | 23,0 - 30,1 | 98,8 |
| >22,97 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,49 | 80,8 - 85,9 | 5,16 | 4,3 - 6,2 | 0,18 | 26,7 | 23,3 - 30,4 | 98,8 |
| >23,13 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,60 | 81,0 - 86,0 | 5,20 | 4,3 - 6,2 | 0,18 | 26,8 | 23,4 - 30,5 | 98,8 |
| >23,15 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,72 | 81,1 - 86,1 | 5,24 | 4,4 - 6,3 | 0,18 | 26,9 | 23,5 - 30,7 | 98,8 |
| >23,37 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,83 | 81,2 - 86,2 | 5,27 | 4,4 - 6,3 | 0,18 | 27,1 | 23,6 - 30,9 | 98,8 |
| >23,67 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 83,95 | 81,3 - 86,3 | 5,31 | 4,4 - 6,4 | 0,18 | 27,2 | 23,7 - 31,0 | 98,8 |
| >23,91 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,06 | 81,5 - 86,4 | 5,35 | 4,4 - 6,4 | 0,18 | 27,4 | 23,8 - 31,2 | 98,8 |
| >24,02 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,18 | 81,6 - 86,5 | 5,39 | 4,5 - 6,5 | 0,18 | 27,5 | 24,0 - 31,4 | 98,8 |
| >24,19 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,30 | 81,7 - 86,7 | 5,43 | 4,5 - 6,5 | 0,18 | 27,7 | 24,1 - 31,5 | 98,8 |
| >24,21 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,41 | 81,8 - 86,8 | 5,47 | 4,5 - 6,6 | 0,17 | 27,8 | 24,2 - 31,7 | 98,8 |
| >24,28 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,53 | 81,9 - 86,9 | 5,51 | 4,6 - 6,6 | 0,17 | 28,0 | 24,3 - 31,9 | 98,8 |
| >24,44 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,64 | 82,1 - 87,0 | 5,55 | 4,6 - 6,7 | 0,17 | 28,1 | 24,5 - 32,1 | 98,8 |
| >24,59 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,76 | 82,2 - 87,1 | 5,59 | 4,6 - 6,8 | 0,17 | 28,3 | 24,6 - 32,2 | 98,8 |
| >24,62 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 84,87 | 82,3 - 87,2 | 5,64 | 4,7 - 6,8 | 0,17 | 28,4 | 24,7 - 32,4 | 98,8 |
| >24,73 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,10 | 82,6 - 87,4 | 5,72 | 4,7 - 6,9 | 0,17 | 28,7 | 25,0 - 32,8 | 98,8 |
| >25,06 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,22 | 82,7 - 87,5 | 5,77 | 4,8 - 7,0 | 0,17 | 28,9 | 25,1 - 33,0 | 98,8 |
| >25,1  | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,33 | 82,8 - 87,6 | 5,81 | 4,8 - 7,0 | 0,17 | 29,1 | 25,3 - 33,2 | 98,8 |
| >25,2  | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,45 | 82,9 - 87,7 | 5,86 | 4,8 - 7,1 | 0,17 | 29,2 | 25,4 - 33,3 | 98,8 |
| >25,36 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,57 | 83,0 - 87,8 | 5,91 | 4,9 - 7,2 | 0,17 | 29,4 | 25,5 - 33,5 | 98,8 |
| >25,67 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,68 | 83,2 - 87,9 | 5,95 | 4,9 - 7,2 | 0,17 | 29,5 | 25,7 - 33,7 | 98,8 |
| >25,85 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,80 | 83,3 - 88,1 | 6,00 | 4,9 - 7,3 | 0,17 | 29,7 | 25,8 - 33,9 | 98,8 |
| >26,03 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 85,91 | 83,4 - 88,2 | 6,05 | 5,0 - 7,4 | 0,17 | 29,9 | 26,0 - 34,1 | 98,8 |
| >26,06 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,03 | 83,5 - 88,3 | 6,10 | 5,0 - 7,4 | 0,17 | 30,1 | 26,1 - 34,3 | 98,8 |
| >26,38 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,14 | 83,7 - 88,4 | 6,15 | 5,1 - 7,5 | 0,17 | 30,2 | 26,3 - 34,5 | 98,8 |
| >26,51 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,26 | 83,8 - 88,5 | 6,20 | 5,1 - 7,6 | 0,17 | 30,4 | 26,4 - 34,7 | 98,8 |
| >26,61 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,37 | 83,9 - 88,6 | 6,26 | 5,1 - 7,6 | 0,17 | 30,6 | 26,6 - 34,9 | 98,8 |
| >26,83 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,49 | 84,0 - 88,7 | 6,31 | 5,2 - 7,7 | 0,17 | 30,8 | 26,7 - 35,1 | 98,8 |
| >27,21 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,61 | 84,2 - 88,8 | 6,36 | 5,2 - 7,8 | 0,17 | 31,0 | 26,9 - 35,4 | 98,8 |
| >27,22 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,72 | 84,3 - 88,9 | 6,42 | 5,3 - 7,8 | 0,17 | 31,1 | 27,0 - 35,6 | 98,8 |
| >27,26 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,84 | 84,4 - 89,0 | 6,48 | 5,3 - 7,9 | 0,17 | 31,3 | 27,2 - 35,8 | 98,8 |
| >27,5  | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 86,95 | 84,5 - 89,1 | 6,53 | 5,3 - 8,0 | 0,17 | 31,5 | 27,3 - 36,0 | 98,8 |
| >27,52 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,07 | 84,6 - 89,2 | 6,59 | 5,4 - 8,1 | 0,17 | 31,7 | 27,5 - 36,2 | 98,8 |
| >27,63 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,18 | 84,8 - 89,3 | 6,65 | 5,4 - 8,1 | 0,17 | 31,9 | 27,7 - 36,5 | 98,8 |
| >27,84 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,30 | 84,9 - 89,4 | 6,71 | 5,5 - 8,2 | 0,17 | 32,1 | 27,8 - 36,7 | 98,8 |
| >27,88 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,41 | 85,0 - 89,6 | 6,77 | 5,5 - 8,3 | 0,17 | 32,3 | 28,0 - 36,9 | 98,8 |
| >27,95 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,53 | 85,1 - 89,7 | 6,84 | 5,6 - 8,4 | 0,17 | 32,5 | 28,2 - 37,1 | 98,8 |
| >28,14 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,64 | 85,3 - 89,8 | 6,90 | 5,6 - 8,5 | 0,17 | 32,7 | 28,3 - 37,4 | 98,8 |
| >28,31 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,76 | 85,4 - 89,9 | 6,96 | 5,7 - 8,6 | 0,17 | 32,9 | 28,5 - 37,6 | 98,8 |
| >28,34 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 87,88 | 85,5 - 90,0 | 7,03 | 5,7 - 8,7 | 0,17 | 33,1 | 28,7 - 37,9 | 98,8 |
| >28,8  | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 88,11 | 85,8 - 90,2 | 7,17 | 5,8 - 8,8 | 0,17 | 33,5 | 29,1 - 38,4 | 98,8 |
| >29,06 | 85,25 | 73,8 - 93,0 | 88,22 | 85,9 - 90,3 | 7,24 | 5,9 - 8,9 | 0,17 | 33,8 | 29,2 - 38,6 | 98,8 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs). The ARR value corresponding to the YI is highlighted in yellow.**

|                  |              |                    |              |                    |             |                   |             |             |                    |             |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|
| >29,39           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 88,34        | 86,0 - 90,4        | 7,31        | 5,9 - 9,0         | 0,17        | 34,0        | 29,4 - 38,9        | 98,8        |
| >29,54           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 88,45        | 86,1 - 90,5        | 7,38        | 6,0 - 9,1         | 0,17        | 34,2        | 29,6 - 39,1        | 98,8        |
| >29,7            | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 88,57        | 86,3 - 90,6        | 7,46        | 6,0 - 9,2         | 0,17        | 34,4        | 29,8 - 39,4        | 98,8        |
| >29,86           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 88,68        | 86,4 - 90,7        | 7,53        | 6,1 - 9,3         | 0,17        | 34,7        | 30,0 - 39,7        | 98,8        |
| >29,87           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 88,80        | 86,5 - 90,8        | 7,61        | 6,1 - 9,4         | 0,17        | 34,9        | 30,2 - 39,9        | 98,8        |
| >29,89           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 88,91        | 86,6 - 90,9        | 7,69        | 6,2 - 9,5         | 0,17        | 35,1        | 30,4 - 40,2        | 98,8        |
| >30,12           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,03        | 86,8 - 91,0        | 7,77        | 6,3 - 9,6         | 0,17        | 35,4        | 30,6 - 40,5        | 98,8        |
| >30,27           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,15        | 86,9 - 91,1        | 7,85        | 6,3 - 9,8         | 0,17        | 35,6        | 30,8 - 40,7        | 98,8        |
| >30,53           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,26        | 87,0 - 91,2        | 7,94        | 6,4 - 9,9         | 0,17        | 35,9        | 31,0 - 41,0        | 98,8        |
| >30,76           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,38        | 87,1 - 91,3        | 8,02        | 6,4 - 10,0        | 0,17        | 36,1        | 31,2 - 41,3        | 98,9        |
| >30,81           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,49        | 87,3 - 91,5        | 8,11        | 6,5 - 10,1        | 0,16        | 36,4        | 31,4 - 41,6        | 98,9        |
| >31              | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,61        | 87,4 - 91,6        | 8,20        | 6,6 - 10,2        | 0,16        | 36,6        | 31,6 - 41,9        | 98,9        |
| >31,32           | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,72        | 87,5 - 91,7        | 8,29        | 6,6 - 10,4        | 0,16        | 36,9        | 31,9 - 42,2        | 98,9        |
| >31,4            | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 89,84        | 87,6 - 91,8        | 8,39        | 6,7 - 10,5        | 0,16        | 37,1        | 32,1 - 42,5        | 98,9        |
| <b>&gt;31,53</b> | <b>85,25</b> | <b>73,8 - 93,0</b> | <b>89,95</b> | <b>87,8 - 91,9</b> | <b>8,49</b> | <b>6,8 - 10,6</b> | <b>0,16</b> | <b>37,4</b> | <b>32,3 - 42,8</b> | <b>98,9</b> |
| >31,66           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 89,95        | 87,8 - 91,9        | 8,32        | 6,6 - 10,5        | 0,18        | 37,0        | 31,8 - 42,4        | 98,7        |
| >31,69           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,07        | 87,9 - 92,0        | 8,42        | 6,7 - 10,6        | 0,18        | 37,2        | 32,0 - 42,7        | 98,7        |
| >31,81           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,18        | 88,0 - 92,1        | 8,52        | 6,8 - 10,7        | 0,18        | 37,5        | 32,3 - 43,0        | 98,7        |
| >32              | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,30        | 88,1 - 92,2        | 8,62        | 6,8 - 10,9        | 0,18        | 37,8        | 32,5 - 43,4        | 98,7        |
| >32,09           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,42        | 88,3 - 92,3        | 8,72        | 6,9 - 11,0        | 0,18        | 38,1        | 32,7 - 43,7        | 98,7        |
| >32,12           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,53        | 88,4 - 92,4        | 8,83        | 7,0 - 11,2        | 0,18        | 38,3        | 33,0 - 44,0        | 98,7        |
| >32,28           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,65        | 88,5 - 92,5        | 8,94        | 7,1 - 11,3        | 0,18        | 38,6        | 33,2 - 44,3        | 98,7        |
| >32,72           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,76        | 88,6 - 92,6        | 9,05        | 7,1 - 11,5        | 0,18        | 38,9        | 33,5 - 44,7        | 98,7        |
| >32,91           | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 90,88        | 88,8 - 92,7        | 9,16        | 7,2 - 11,6        | 0,18        | 39,2        | 33,7 - 45,0        | 98,7        |
| >32,93           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 90,88        | 88,8 - 92,7        | 8,99        | 7,1 - 11,4        | 0,20        | 38,8        | 33,2 - 44,6        | 98,6        |
| >33,17           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 90,99        | 88,9 - 92,8        | 9,10        | 7,1 - 11,6        | 0,20        | 39,1        | 33,5 - 45,0        | 98,6        |
| >33,25           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,11        | 89,0 - 92,9        | 9,22        | 7,2 - 11,8        | 0,20        | 39,4        | 33,7 - 45,3        | 98,6        |
| >33,33           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,22        | 89,1 - 93,0        | 9,34        | 7,3 - 11,9        | 0,20        | 39,7        | 34,0 - 45,7        | 98,6        |
| >33,74           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,34        | 89,3 - 93,1        | 9,46        | 7,4 - 12,1        | 0,20        | 40,0        | 34,3 - 46,0        | 98,6        |
| >33,81           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,45        | 89,4 - 93,2        | 9,59        | 7,5 - 12,3        | 0,20        | 40,3        | 34,5 - 46,4        | 98,6        |
| >34,15           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,57        | 89,5 - 93,3        | 9,72        | 7,6 - 12,5        | 0,20        | 40,7        | 34,8 - 46,8        | 98,6        |
| >34,29           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,69        | 89,6 - 93,4        | 9,86        | 7,7 - 12,7        | 0,20        | 41,0        | 35,1 - 47,2        | 98,6        |
| >34,71           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,80        | 89,8 - 93,5        | 10,00       | 7,8 - 12,9        | 0,20        | 41,3        | 35,4 - 47,5        | 98,6        |
| >35,9            | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 91,92        | 89,9 - 93,6        | 10,14       | 7,9 - 13,1        | 0,20        | 41,7        | 35,7 - 47,9        | 98,6        |
| >35,93           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 92,03        | 90,0 - 93,7        | 10,29       | 8,0 - 13,3        | 0,20        | 42,0        | 36,0 - 48,3        | 98,6        |
| >36,05           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 92,15        | 90,2 - 93,9        | 10,44       | 8,1 - 13,5        | 0,20        | 42,4        | 36,3 - 48,7        | 98,6        |
| >36,49           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 92,26        | 90,3 - 94,0        | 10,59       | 8,2 - 13,7        | 0,20        | 42,7        | 36,6 - 49,1        | 98,6        |
| >36,79           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 92,38        | 90,4 - 94,1        | 10,76       | 8,3 - 13,9        | 0,20        | 43,1        | 36,9 - 49,6        | 98,6        |
| >36,85           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 92,49        | 90,5 - 94,2        | 10,92       | 8,4 - 14,2        | 0,19        | 43,5        | 37,2 - 50,0        | 98,6        |
| >37,07           | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 92,61        | 90,7 - 94,3        | 11,09       | 8,5 - 14,4        | 0,19        | 43,9        | 37,5 - 50,4        | 98,6        |
| >37,62           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 92,61        | 90,7 - 94,3        | 10,87       | 8,3 - 14,2        | 0,21        | 43,4        | 37,0 - 50,0        | 98,5        |
| >38              | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 92,73        | 90,8 - 94,4        | 11,04       | 8,4 - 14,4        | 0,21        | 43,7        | 37,3 - 50,4        | 98,5        |
| >38,47           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 92,84        | 90,9 - 94,5        | 11,22       | 8,6 - 14,7        | 0,21        | 44,1        | 37,6 - 50,9        | 98,5        |
| >38,48           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 92,96        | 91,0 - 94,6        | 11,40       | 8,7 - 15,0        | 0,21        | 44,5        | 38,0 - 51,3        | 98,5        |
| >39,24           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,07        | 91,2 - 94,7        | 11,59       | 8,8 - 15,2        | 0,21        | 45,0        | 38,3 - 51,8        | 98,5        |
| >39,3            | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,19        | 91,3 - 94,8        | 11,79       | 8,9 - 15,5        | 0,21        | 45,4        | 38,7 - 52,3        | 98,5        |
| >39,33           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,30        | 91,4 - 94,9        | 11,99       | 9,1 - 15,8        | 0,21        | 45,8        | 39,0 - 52,7        | 98,5        |
| >39,63           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,42        | 91,6 - 95,0        | 12,20       | 9,2 - 16,1        | 0,21        | 46,2        | 39,4 - 53,2        | 98,5        |
| >39,67           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,53        | 91,7 - 95,1        | 12,42       | 9,4 - 16,5        | 0,21        | 46,7        | 39,8 - 53,7        | 98,5        |
| >39,91           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,65        | 91,8 - 95,2        | 12,65       | 9,5 - 16,8        | 0,21        | 47,1        | 40,1 - 54,2        | 98,5        |
| >40,17           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,76        | 91,9 - 95,3        | 12,88       | 9,7 - 17,2        | 0,21        | 47,6        | 40,5 - 54,7        | 98,5        |
| >40,23           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 93,88        | 92,1 - 95,4        | 13,13       | 9,8 - 17,5        | 0,21        | 48,0        | 40,9 - 55,2        | 98,5        |
| >41,46           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 94,00        | 92,2 - 95,5        | 13,38       | 10,0 - 17,9       | 0,21        | 48,5        | 41,3 - 55,8        | 98,5        |
| >41,76           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 94,11        | 92,3 - 95,6        | 13,64       | 10,2 - 18,3       | 0,21        | 49,0        | 41,7 - 56,3        | 98,5        |
| >41,8            | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 94,23        | 92,5 - 95,7        | 13,91       | 10,3 - 18,7       | 0,21        | 49,5        | 42,2 - 56,9        | 98,6        |
| >42,62           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 94,34        | 92,6 - 95,8        | 14,20       | 10,5 - 19,1       | 0,21        | 50,0        | 42,6 - 57,4        | 98,6        |
| >42,99           | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 94,46        | 92,7 - 95,9        | 14,49       | 10,7 - 19,6       | 0,21        | 50,5        | 43,0 - 58,0        | 98,6        |
| >45,02           | 78,69        | 66,3 - 88,1        | 94,46        | 92,7 - 95,9        | 14,20       | 10,5 - 19,2       | 0,23        | 50,0        | 42,4 - 57,6        | 98,4        |
| >45,06           | 78,69        | 66,3 - 88,1        | 94,57        | 92,8 - 96,0        | 14,50       | 10,7 - 19,7       | 0,23        | 50,5        | 42,9 - 58,1        | 98,4        |
| >46,43           | 78,69        | 66,3 - 88,1        | 94,69        | 93,0 - 96,1        | 14,81       | 10,9 - 20,2       | 0,23        | 51,1        | 43,4 - 58,7        | 98,4        |
| >47,26           | 78,69        | 66,3 - 88,1        | 94,80        | 93,1 - 96,2        | 15,14       | 11,1 - 20,7       | 0,22        | 51,6        | 43,8 - 59,3        | 98,4        |
| >47,76           | 78,69        | 66,3 - 88,1        | 94,92        | 93,2 - 96,3        | 15,49       | 11,3 - 21,2       | 0,22        | 52,2        | 44,3 - 59,9        | 98,4        |
| >48,44           | 77,05        | 64,5 - 86,8        | 94,92        | 93,2 - 96,3        | 15,16       | 11,0 - 20,9       | 0,24        | 51,6        | 43,7 - 59,5        | 98,3        |



**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|         |       |             |       |             |       |             |      |      |             |      |
|---------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|------|------|-------------|------|
| >50,87  | 77,05 | 64,5 - 86,8 | 95,03 | 93,4 - 96,4 | 15,52 | 11,2 - 21,4 | 0,24 | 52,2 | 44,2 - 60,1 | 98,3 |
| >51,75  | 75,41 | 62,7 - 85,5 | 95,03 | 93,4 - 96,4 | 15,19 | 11,0 - 21,0 | 0,26 | 51,7 | 43,6 - 59,7 | 98,2 |
| >51,93  | 73,77 | 60,9 - 84,2 | 95,03 | 93,4 - 96,4 | 14,86 | 10,7 - 20,6 | 0,28 | 51,1 | 43,0 - 59,2 | 98,1 |
| >52,24  | 72,13 | 59,2 - 82,9 | 95,03 | 93,4 - 96,4 | 14,53 | 10,4 - 20,2 | 0,29 | 50,6 | 42,4 - 58,7 | 98,0 |
| >52,44  | 72,13 | 59,2 - 82,9 | 95,15 | 93,5 - 96,5 | 14,87 | 10,7 - 20,8 | 0,29 | 51,2 | 42,9 - 59,4 | 98,0 |
| >52,93  | 72,13 | 59,2 - 82,9 | 95,27 | 93,6 - 96,6 | 15,24 | 10,9 - 21,3 | 0,29 | 51,8 | 43,4 - 60,1 | 98,0 |
| >53,02  | 72,13 | 59,2 - 82,9 | 95,38 | 93,8 - 96,7 | 15,62 | 11,1 - 22,0 | 0,29 | 52,4 | 43,9 - 60,7 | 98,0 |
| >53,86  | 72,13 | 59,2 - 82,9 | 95,50 | 93,9 - 96,8 | 16,02 | 11,4 - 22,6 | 0,29 | 53,0 | 44,4 - 61,4 | 98,0 |
| >55,43  | 70,49 | 57,4 - 81,5 | 95,50 | 93,9 - 96,8 | 15,65 | 11,1 - 22,1 | 0,31 | 52,4 | 43,8 - 60,9 | 97,9 |
| >56,09  | 70,49 | 57,4 - 81,5 | 95,61 | 94,0 - 96,9 | 16,06 | 11,3 - 22,8 | 0,31 | 53,1 | 44,3 - 61,6 | 97,9 |
| >56,22  | 70,49 | 57,4 - 81,5 | 95,73 | 94,2 - 97,0 | 16,50 | 11,6 - 23,5 | 0,31 | 53,7 | 44,9 - 62,4 | 97,9 |
| >56,49  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 95,73 | 94,2 - 97,0 | 16,12 | 11,3 - 23,0 | 0,33 | 53,2 | 44,3 - 61,9 | 97,8 |
| >57,77  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 95,84 | 94,3 - 97,1 | 16,56 | 11,5 - 23,8 | 0,32 | 53,8 | 44,8 - 62,6 | 97,8 |
| >58,03  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 95,96 | 94,4 - 97,2 | 17,04 | 11,8 - 24,6 | 0,32 | 54,5 | 45,4 - 63,4 | 97,8 |
| >58,59  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 96,07 | 94,6 - 97,3 | 17,54 | 12,1 - 25,4 | 0,32 | 55,3 | 46,0 - 64,1 | 97,8 |
| >59,42  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 96,19 | 94,7 - 97,4 | 18,07 | 12,4 - 26,3 | 0,32 | 56,0 | 46,7 - 64,9 | 97,8 |
| >59,69  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 96,30 | 94,8 - 97,5 | 18,63 | 12,7 - 27,2 | 0,32 | 56,8 | 47,3 - 65,7 | 97,8 |
| >59,79  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 96,42 | 95,0 - 97,6 | 19,23 | 13,1 - 28,3 | 0,32 | 57,5 | 48,0 - 66,6 | 97,8 |
| >60,98  | 68,85 | 55,7 - 80,1 | 96,54 | 95,1 - 97,7 | 19,88 | 13,5 - 29,4 | 0,32 | 58,3 | 48,7 - 67,4 | 97,8 |
| >61,65  | 67,21 | 54,0 - 78,7 | 96,54 | 95,1 - 97,7 | 19,40 | 13,1 - 28,7 | 0,34 | 57,7 | 48,0 - 66,9 | 97,7 |
| >62,33  | 67,21 | 54,0 - 78,7 | 96,65 | 95,2 - 97,7 | 20,07 | 13,5 - 29,9 | 0,34 | 58,6 | 48,7 - 67,8 | 97,7 |
| >63,22  | 67,21 | 54,0 - 78,7 | 96,77 | 95,4 - 97,8 | 20,79 | 13,9 - 31,1 | 0,34 | 59,4 | 49,4 - 68,7 | 97,7 |
| >63,23  | 65,57 | 52,3 - 77,3 | 96,77 | 95,4 - 97,8 | 20,28 | 13,5 - 30,5 | 0,36 | 58,8 | 48,7 - 68,2 | 97,6 |
| >64,78  | 63,93 | 50,6 - 75,8 | 96,77 | 95,4 - 97,8 | 19,77 | 13,1 - 29,8 | 0,37 | 58,2 | 48,0 - 67,7 | 97,4 |
| >65,71  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 96,77 | 95,4 - 97,8 | 19,27 | 12,7 - 29,1 | 0,39 | 57,6 | 47,3 - 67,2 | 97,3 |
| >66,92  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 96,88 | 95,5 - 97,9 | 19,98 | 13,1 - 30,4 | 0,39 | 58,5 | 48,1 - 68,2 | 97,3 |
| >68,6   | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,00 | 95,6 - 98,0 | 20,75 | 13,6 - 31,8 | 0,39 | 59,4 | 48,8 - 69,1 | 97,3 |
| >68,66  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,11 | 95,8 - 98,1 | 21,58 | 14,0 - 33,3 | 0,39 | 60,3 | 49,6 - 70,1 | 97,3 |
| >76,05  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,23 | 95,9 - 98,2 | 22,48 | 14,5 - 34,9 | 0,39 | 61,3 | 50,5 - 71,1 | 97,3 |
| >78,05  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,34 | 96,0 - 98,3 | 23,46 | 15,0 - 36,7 | 0,39 | 62,3 | 51,4 - 72,1 | 97,3 |
| >79,2   | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,46 | 96,2 - 98,4 | 24,52 | 15,5 - 38,7 | 0,39 | 63,3 | 52,3 - 73,2 | 97,3 |
| >79,27  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,58 | 96,3 - 98,5 | 25,69 | 16,1 - 40,9 | 0,39 | 64,4 | 53,2 - 74,2 | 97,4 |
| >79,62  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,69 | 96,5 - 98,6 | 26,97 | 16,8 - 43,4 | 0,39 | 65,5 | 54,2 - 75,3 | 97,4 |
| >80,24  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,81 | 96,6 - 98,7 | 28,39 | 17,5 - 46,1 | 0,39 | 66,7 | 55,2 - 76,5 | 97,4 |
| >82,32  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 97,92 | 96,7 - 98,8 | 29,97 | 18,2 - 49,3 | 0,39 | 67,9 | 56,2 - 77,6 | 97,4 |
| >82,91  | 62,30 | 49,0 - 74,4 | 98,04 | 96,9 - 98,9 | 31,73 | 19,1 - 52,8 | 0,38 | 69,1 | 57,3 - 78,8 | 97,4 |
| >83,23  | 60,66 | 47,3 - 72,9 | 98,04 | 96,9 - 98,9 | 30,90 | 18,5 - 51,6 | 0,40 | 68,5 | 56,6 - 78,4 | 97,3 |
| >84,08  | 59,02 | 45,7 - 71,4 | 98,04 | 96,9 - 98,9 | 30,06 | 18,0 - 50,3 | 0,42 | 67,9 | 55,9 - 78,0 | 97,1 |
| >85,4   | 57,38 | 44,1 - 70,0 | 98,04 | 96,9 - 98,9 | 29,23 | 17,4 - 49,1 | 0,43 | 67,3 | 55,1 - 77,6 | 97,0 |
| >87,48  | 55,74 | 42,4 - 68,5 | 98,04 | 96,9 - 98,9 | 28,39 | 16,9 - 47,8 | 0,45 | 66,7 | 54,3 - 77,1 | 96,9 |
| >91,86  | 55,74 | 42,4 - 68,5 | 98,15 | 97,0 - 98,9 | 30,17 | 17,7 - 51,5 | 0,45 | 68,0 | 55,5 - 78,4 | 96,9 |
| >92,02  | 55,74 | 42,4 - 68,5 | 98,27 | 97,2 - 99,0 | 32,18 | 18,6 - 55,7 | 0,45 | 69,4 | 56,7 - 79,7 | 96,9 |
| >92,79  | 54,10 | 40,8 - 66,9 | 98,27 | 97,2 - 99,0 | 31,23 | 18,0 - 54,3 | 0,47 | 68,7 | 55,9 - 79,3 | 96,8 |
| >95,53  | 54,10 | 40,8 - 66,9 | 98,38 | 97,3 - 99,1 | 33,46 | 18,9 - 59,1 | 0,47 | 70,2 | 57,2 - 80,6 | 96,8 |
| >99,78  | 52,46 | 39,3 - 65,4 | 98,38 | 97,3 - 99,1 | 32,45 | 18,3 - 57,5 | 0,48 | 69,6 | 56,3 - 80,2 | 96,7 |
| >101,99 | 52,46 | 39,3 - 65,4 | 98,50 | 97,4 - 99,2 | 34,95 | 19,4 - 63,0 | 0,48 | 71,1 | 57,7 - 81,6 | 96,7 |
| >103,66 | 52,46 | 39,3 - 65,4 | 98,73 | 97,7 - 99,4 | 41,30 | 21,9 - 77,9 | 0,48 | 74,4 | 60,7 - 84,6 | 96,7 |
| >104,88 | 50,82 | 37,7 - 63,9 | 98,73 | 97,7 - 99,4 | 40,01 | 21,2 - 75,6 | 0,50 | 73,8 | 59,8 - 84,2 | 96,6 |
| >105,97 | 49,18 | 36,1 - 62,3 | 98,73 | 97,7 - 99,4 | 38,72 | 20,4 - 73,4 | 0,51 | 73,2 | 59,0 - 83,8 | 96,5 |
| >107,93 | 47,54 | 34,6 - 60,7 | 98,73 | 97,7 - 99,4 | 37,43 | 19,7 - 71,2 | 0,53 | 72,5 | 58,1 - 83,4 | 96,4 |
| >108,47 | 47,54 | 34,6 - 60,7 | 98,85 | 97,9 - 99,4 | 41,17 | 21,1 - 80,5 | 0,53 | 74,4 | 59,7 - 85,0 | 96,4 |
| >109,76 | 45,90 | 33,1 - 59,2 | 98,85 | 97,9 - 99,4 | 39,75 | 20,3 - 78,0 | 0,55 | 73,7 | 58,8 - 84,6 | 96,3 |
| >113,82 | 44,26 | 31,5 - 57,6 | 98,85 | 97,9 - 99,4 | 38,33 | 19,5 - 75,5 | 0,56 | 73,0 | 57,8 - 84,2 | 96,2 |
| >114,15 | 42,62 | 30,0 - 55,9 | 98,85 | 97,9 - 99,4 | 36,91 | 18,7 - 73,0 | 0,58 | 72,2 | 56,8 - 83,7 | 96,1 |
| >119,47 | 40,98 | 28,6 - 54,3 | 98,85 | 97,9 - 99,4 | 35,49 | 17,9 - 70,5 | 0,60 | 71,4 | 55,7 - 83,2 | 96,0 |
| >123,83 | 39,34 | 27,1 - 52,7 | 98,85 | 97,9 - 99,4 | 34,07 | 17,1 - 68,0 | 0,61 | 70,6 | 54,6 - 82,7 | 95,9 |
| >128,81 | 39,34 | 27,1 - 52,7 | 98,96 | 98,0 - 99,5 | 37,86 | 18,4 - 77,8 | 0,61 | 72,7 | 56,5 - 84,6 | 95,9 |
| >129,27 | 37,70 | 25,6 - 51,0 | 98,96 | 98,0 - 99,5 | 36,28 | 17,6 - 75,0 | 0,63 | 71,9 | 55,3 - 84,1 | 95,8 |
| >132,79 | 37,70 | 25,6 - 51,0 | 99,08 | 98,2 - 99,6 | 40,82 | 19,1 - 87,4 | 0,63 | 74,2 | 57,3 - 86,0 | 95,8 |
| >134,38 | 36,07 | 24,2 - 49,4 | 99,08 | 98,2 - 99,6 | 39,04 | 18,1 - 84,0 | 0,65 | 73,3 | 56,1 - 85,5 | 95,7 |
| >138,48 | 34,43 | 22,7 - 47,7 | 99,08 | 98,2 - 99,6 | 37,27 | 17,2 - 80,6 | 0,66 | 72,4 | 54,8 - 85,0 | 95,5 |
| >156,79 | 32,79 | 21,3 - 46,0 | 99,08 | 98,2 - 99,6 | 35,49 | 16,3 - 77,2 | 0,68 | 71,4 | 53,5 - 84,5 | 95,4 |
| >156,8  | 31,15 | 19,9 - 44,3 | 99,08 | 98,2 - 99,6 | 33,72 | 15,4 - 73,9 | 0,69 | 70,4 | 52,0 - 83,9 | 95,3 |

**Tabella S1. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 1, from merged dataset (< 45 yrs).**

|          |       |             |        |              |       |             |      |       |             |      |
|----------|-------|-------------|--------|--------------|-------|-------------|------|-------|-------------|------|
| >157,63  | 29,51 | 18,5 - 42,6 | 99,08  | 98,2 - 99,6  | 31,94 | 14,5 - 70,5 | 0,71 | 69,2  | 50,5 - 83,2 | 95,2 |
| >159,58  | 27,87 | 17,1 - 40,8 | 99,08  | 98,2 - 99,6  | 30,17 | 13,6 - 67,1 | 0,73 | 68,0  | 48,9 - 82,5 | 95,1 |
| >164,63  | 26,23 | 15,8 - 39,1 | 99,08  | 98,2 - 99,6  | 28,39 | 12,7 - 63,7 | 0,74 | 66,7  | 47,1 - 81,8 | 95,0 |
| >172,77  | 24,59 | 14,5 - 37,3 | 99,08  | 98,2 - 99,6  | 26,62 | 11,7 - 60,3 | 0,76 | 65,2  | 45,3 - 80,9 | 94,9 |
| >182,44  | 22,95 | 13,2 - 35,5 | 99,08  | 98,2 - 99,6  | 24,84 | 10,8 - 56,9 | 0,78 | 63,6  | 43,3 - 80,0 | 94,8 |
| >185     | 22,95 | 13,2 - 35,5 | 99,19  | 98,3 - 99,7  | 28,39 | 11,9 - 67,7 | 0,78 | 66,7  | 45,6 - 82,7 | 94,8 |
| >185,08  | 21,31 | 11,9 - 33,7 | 99,19  | 98,3 - 99,7  | 26,37 | 10,9 - 63,7 | 0,79 | 65,0  | 43,5 - 81,8 | 94,7 |
| >197,56  | 19,67 | 10,6 - 31,8 | 99,19  | 98,3 - 99,7  | 24,34 | 9,9 - 59,6  | 0,81 | 63,2  | 41,2 - 80,8 | 94,6 |
| >209,27  | 18,03 | 9,4 - 30,0  | 99,19  | 98,3 - 99,7  | 22,31 | 9,0 - 55,5  | 0,83 | 61,1  | 38,7 - 79,6 | 94,5 |
| >216,33  | 18,03 | 9,4 - 30,0  | 99,31  | 98,5 - 99,7  | 26,03 | 10,0 - 68,0 | 0,83 | 64,7  | 41,2 - 82,7 | 94,5 |
| >217,17  | 16,39 | 8,2 - 28,1  | 99,31  | 98,5 - 99,7  | 23,66 | 8,9 - 62,9  | 0,84 | 62,5  | 38,5 - 81,6 | 94,4 |
| >228,2   | 14,75 | 7,0 - 26,2  | 99,31  | 98,5 - 99,7  | 21,30 | 7,8 - 57,9  | 0,86 | 60,0  | 35,6 - 80,3 | 94,3 |
| >236,2   | 13,11 | 5,8 - 24,2  | 99,31  | 98,5 - 99,7  | 18,93 | 6,8 - 52,8  | 0,87 | 57,1  | 32,3 - 78,8 | 94,2 |
| >266,37  | 11,48 | 4,7 - 22,2  | 99,31  | 98,5 - 99,7  | 16,56 | 5,7 - 47,8  | 0,89 | 53,8  | 28,8 - 77,1 | 94,1 |
| >274,05  | 11,48 | 4,7 - 22,2  | 99,42  | 98,7 - 99,8  | 19,88 | 6,5 - 60,8  | 0,89 | 58,3  | 31,4 - 81,1 | 94,1 |
| >290,76  | 11,48 | 4,7 - 22,2  | 99,54  | 98,8 - 99,9  | 24,84 | 7,5 - 82,5  | 0,89 | 63,6  | 34,5 - 85,3 | 94,1 |
| >336,89  | 11,48 | 4,7 - 22,2  | 99,65  | 99,0 - 99,9  | 33,13 | 8,8 - 124,9 | 0,89 | 70,0  | 38,2 - 89,8 | 94,1 |
| >338,82  | 9,84  | 3,7 - 20,2  | 99,65  | 99,0 - 99,9  | 28,39 | 7,3 - 110,8 | 0,90 | 66,7  | 33,9 - 88,6 | 94,0 |
| >358,23  | 8,20  | 2,7 - 18,1  | 99,65  | 99,0 - 99,9  | 23,66 | 5,8 - 96,7  | 0,92 | 62,5  | 29,0 - 87,2 | 93,9 |
| >385,55  | 6,56  | 1,8 - 15,9  | 99,65  | 99,0 - 99,9  | 18,93 | 4,3 - 82,7  | 0,94 | 57,1  | 23,4 - 85,3 | 93,8 |
| >391,77  | 6,56  | 1,8 - 15,9  | 99,77  | 99,2 - 100,0 | 28,39 | 5,3 - 152,0 | 0,94 | 66,7  | 27,2 - 91,5 | 93,8 |
| >451,22  | 4,92  | 1,0 - 13,7  | 99,77  | 99,2 - 100,0 | 21,30 | 3,6 - 125,1 | 0,95 | 60,0  | 20,3 - 89,8 | 93,7 |
| >455,52  | 3,28  | 0,4 - 11,3  | 99,77  | 99,2 - 100,0 | 14,20 | 2,0 - 99,1  | 0,97 | 50,0  | 12,5 - 87,5 | 93,6 |
| >474,63  | 3,28  | 0,4 - 11,3  | 99,88  | 99,4 - 100,0 | 28,39 | 2,6 - 308,8 | 0,97 | 66,7  | 15,5 - 95,6 | 93,6 |
| >1320,73 | 3,28  | 0,4 - 11,3  | 100,00 | 99,6 - 100,0 |       |             | 0,97 | 100,0 |             | 93,6 |
| >1783,11 | 1,64  | 0,04 - 8,8  | 100,00 | 99,6 - 100,0 |       |             | 0,98 | 100,0 |             | 93,5 |
| >2397,56 | 0,00  | 0,0 - 5,9   | 100,00 | 99,6 - 100,0 |       |             | 1,00 |       |             | 93,4 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

| Criterion (ARR) | Sensitivity | 95% CI       | Specificity | 95% CI      | PLR  | 95% CI    | NLR  | PPV | 95% CI    | NPV   |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------|-----------|------|-----|-----------|-------|
| ≥0,12           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,00        | 0,0 - 0,5   | 1,00 | 1,0 - 1,0 |      | 8,9 | 8,9 - 8,9 |       |
| >0,12           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,12        | 0,003 - 0,7 | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,8 - 8,9 | 100,0 |
| >0,46           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,25        | 0,03 - 0,9  | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,8 - 8,9 | 100,0 |
| >0,54           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,37        | 0,08 - 1,1  | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,8 - 8,9 | 100,0 |
| >0,56           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,62        | 0,2 - 1,4   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,9 - 8,9 | 100,0 |
| >0,57           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,75        | 0,3 - 1,6   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >0,63           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 0,87        | 0,4 - 1,8   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >0,65           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,00        | 0,4 - 2,0   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >0,75           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,12        | 0,5 - 2,1   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 8,9 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >1,04           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,25        | 0,6 - 2,3   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >1,17           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,37        | 0,7 - 2,4   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >1,31           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,49        | 0,8 - 2,6   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,0 | 100,0 |
| >1,32           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,62        | 0,9 - 2,8   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,1 | 100,0 |
| >1,33           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,74        | 1,0 - 2,9   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,1 | 100,0 |
| >1,4            | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,87        | 1,0 - 3,1   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,1 | 100,0 |
| >1,46           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 1,99        | 1,1 - 3,2   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,1 | 100,0 |
| >1,54           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,12        | 1,2 - 3,4   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 8,9 - 9,1 | 100,0 |
| >1,57           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,24        | 1,3 - 3,5   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 9,0 - 9,1 | 100,0 |
| >1,6            | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,37        | 1,4 - 3,7   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,0 | 9,0 - 9,1 | 100,0 |
| >1,68           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,49        | 1,5 - 3,8   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >1,7            | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,62        | 1,6 - 4,0   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >1,78           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,74        | 1,7 - 4,1   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >1,81           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,86        | 1,8 - 4,3   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >1,91           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 2,99        | 1,9 - 4,4   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >1,93           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 3,11        | 2,0 - 4,6   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >1,99           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 3,24        | 2,1 - 4,7   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >2              | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 3,36        | 2,2 - 4,9   | 1,03 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 9,1 | 9,0 - 9,2 | 100,0 |
| >2,02           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 3,61        | 2,4 - 5,1   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2 | 9,0 - 9,3 | 100,0 |
| >2,09           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 3,74        | 2,5 - 5,3   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2 | 9,1 - 9,3 | 100,0 |
| >2,12           | 100,00      | 95,4 - 100,0 | 3,86        | 2,6 - 5,4   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2 | 9,1 - 9,3 | 100,0 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|       |        |              |       |             |      |           |      |      |            |       |
|-------|--------|--------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|------------|-------|
| >2,18 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 3,99  | 2,7 - 5,6   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2  | 9,1 - 9,3  | 100,0 |
| >2,27 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,11  | 2,8 - 5,7   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2  | 9,1 - 9,3  | 100,0 |
| >2,36 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,23  | 2,9 - 5,9   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2  | 9,1 - 9,3  | 100,0 |
| >2,43 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,36  | 3,1 - 6,0   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2  | 9,1 - 9,3  | 100,0 |
| >2,44 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,48  | 3,2 - 6,2   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2  | 9,1 - 9,4  | 100,0 |
| >2,49 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,61  | 3,3 - 6,3   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,2  | 9,1 - 9,4  | 100,0 |
| >2,54 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,73  | 3,4 - 6,4   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,1 - 9,4  | 100,0 |
| >2,64 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,86  | 3,5 - 6,6   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,1 - 9,4  | 100,0 |
| >2,65 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 4,98  | 3,6 - 6,7   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,1 - 9,4  | 100,0 |
| >2,72 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 5,11  | 3,7 - 6,9   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,2 - 9,4  | 100,0 |
| >2,78 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 5,35  | 3,9 - 7,1   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,2 - 9,4  | 100,0 |
| >2,83 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 5,60  | 4,1 - 7,4   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,2 - 9,5  | 100,0 |
| >2,87 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 5,73  | 4,2 - 7,6   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,3  | 9,2 - 9,5  | 100,0 |
| >2,91 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 5,85  | 4,3 - 7,7   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,4  | 9,2 - 9,5  | 100,0 |
| >2,92 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 6,23  | 4,7 - 8,1   | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,4  | 9,2 - 9,5  | 100,0 |
| >2,95 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 6,35  | 4,8 - 8,3   | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,4  | 9,2 - 9,6  | 100,0 |
| >2,98 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 6,48  | 4,9 - 8,4   | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 9,4  | 9,3 - 9,6  | 100,0 |
| >3,09 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 6,72  | 5,1 - 8,7   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,4  | 9,3 - 9,6  | 100,0 |
| >3,13 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 6,85  | 5,2 - 8,8   | 1,07 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,4  | 9,3 - 9,6  | 100,0 |
| >3,14 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,10  | 5,4 - 9,1   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,3 - 9,6  | 100,0 |
| >3,16 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,22  | 5,5 - 9,2   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,3 - 9,6  | 100,0 |
| >3,19 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,35  | 5,6 - 9,4   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,3 - 9,7  | 100,0 |
| >3,21 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,47  | 5,8 - 9,5   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,3 - 9,7  | 100,0 |
| >3,3  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,60  | 5,9 - 9,7   | 1,08 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,3 - 9,7  | 100,0 |
| >3,34 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,85  | 6,1 - 9,9   | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,4 - 9,7  | 100,0 |
| >3,38 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 7,97  | 6,2 - 10,1  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,5  | 9,4 - 9,7  | 100,0 |
| >3,39 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,09  | 6,3 - 10,2  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,4 - 9,7  | 100,0 |
| >3,45 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,22  | 6,4 - 10,3  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,4 - 9,8  | 100,0 |
| >3,47 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,34  | 6,5 - 10,5  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,4 - 9,8  | 100,0 |
| >3,51 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,47  | 6,6 - 10,6  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,4 - 9,8  | 100,0 |
| >3,56 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,59  | 6,7 - 10,7  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,4 - 9,8  | 100,0 |
| >3,57 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,84  | 7,0 - 11,0  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,4 - 9,8  | 100,0 |
| >3,63 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 8,97  | 7,1 - 11,2  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,6  | 9,5 - 9,8  | 100,0 |
| >3,64 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 9,22  | 7,3 - 11,4  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,7  | 9,5 - 9,9  | 100,0 |
| >3,74 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 9,34  | 7,4 - 11,6  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,7  | 9,5 - 9,9  | 100,0 |
| >3,77 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 9,46  | 7,5 - 11,7  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,7  | 9,5 - 9,9  | 100,0 |
| >3,78 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 9,71  | 7,8 - 12,0  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,7  | 9,5 - 9,9  | 100,0 |
| >3,79 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 9,96  | 8,0 - 12,2  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,7  | 9,5 - 9,9  | 100,0 |
| >3,85 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,09 | 8,1 - 12,4  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,7  | 9,5 - 10,0 | 100,0 |
| >3,86 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,21 | 8,2 - 12,5  | 1,11 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,0 | 100,0 |
| >3,93 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,34 | 8,3 - 12,7  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,0 | 100,0 |
| >3,94 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,46 | 8,4 - 12,8  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,0 | 100,0 |
| >3,96 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,59 | 8,5 - 12,9  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,0 | 100,0 |
| >3,99 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,71 | 8,7 - 13,1  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,0 | 100,0 |
| >4    | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,83 | 8,8 - 13,2  | 1,12 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,0 | 100,0 |
| >4,07 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 10,96 | 8,9 - 13,3  | 1,12 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,1 | 100,0 |
| >4,08 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,08 | 9,0 - 13,5  | 1,12 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,8  | 9,6 - 10,1 | 100,0 |
| >4,11 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,21 | 9,1 - 13,6  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,6 - 10,1 | 100,0 |
| >4,16 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,33 | 9,2 - 13,7  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,1 | 100,0 |
| >4,18 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,46 | 9,3 - 13,9  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,1 | 100,0 |
| >4,19 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,58 | 9,5 - 14,0  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,1 | 100,0 |
| >4,24 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,71 | 9,6 - 14,1  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,1 | 100,0 |
| >4,49 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,83 | 9,7 - 14,3  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,2 | 100,0 |
| >4,5  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 11,96 | 9,8 - 14,4  | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,2 | 100,0 |
| >4,53 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 12,08 | 9,9 - 14,5  | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 9,9  | 9,7 - 10,2 | 100,0 |
| >4,56 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 12,45 | 10,2 - 14,9 | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,0 | 9,8 - 10,2 | 100,0 |
| >4,59 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 12,58 | 10,4 - 15,1 | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,0 | 9,8 - 10,2 | 100,0 |
| >4,62 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 12,70 | 10,5 - 15,2 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,0 | 9,8 - 10,3 | 100,0 |
| >4,66 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 12,83 | 10,6 - 15,3 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,0 | 9,8 - 10,3 | 100,0 |
| >4,69 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 12,95 | 10,7 - 15,5 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,0 | 9,8 - 10,3 | 100,0 |
| >4,72 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 13,08 | 10,8 - 15,6 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,1 | 9,8 - 10,3 | 100,0 |
| >4,73 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 13,33 | 11,1 - 15,9 | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,1 | 9,8 - 10,3 | 100,0 |
| >4,76 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 13,45 | 11,2 - 16,0 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,1 | 9,8 - 10,3 | 100,0 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|       |        |              |       |             |      |           |      |      |             |       |
|-------|--------|--------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|-------|
| >4,84 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 13,70 | 11,4 - 16,3 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,1 | 9,9 - 10,4  | 100,0 |
| >4,85 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 13,82 | 11,5 - 16,4 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,1 | 9,9 - 10,4  | 100,0 |
| >4,86 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,07 | 11,7 - 16,7 | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 9,9 - 10,4  | 100,0 |
| >4,9  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,20 | 11,9 - 16,8 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 9,9 - 10,4  | 100,0 |
| >4,95 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,32 | 12,0 - 16,9 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 9,9 - 10,4  | 100,0 |
| >5,02 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,45 | 12,1 - 17,1 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 9,9 - 10,5  | 100,0 |
| >5,04 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,57 | 12,2 - 17,2 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 10,0 - 10,5 | 100,0 |
| >5,05 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,69 | 12,3 - 17,3 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 10,0 - 10,5 | 100,0 |
| >5,1  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,82 | 12,4 - 17,5 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 10,0 - 10,5 | 100,0 |
| >5,11 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 14,94 | 12,5 - 17,6 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,2 | 10,0 - 10,5 | 100,0 |
| >5,12 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 15,07 | 12,7 - 17,7 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,3 | 10,0 - 10,5 | 100,0 |
| >5,19 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 15,19 | 12,8 - 17,9 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,3 | 10,0 - 10,5 | 100,0 |
| >5,21 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 15,44 | 13,0 - 18,1 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,3 | 10,0 - 10,6 | 100,0 |
| >5,27 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 15,57 | 13,1 - 18,3 | 1,18 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 10,3 | 10,0 - 10,6 | 100,0 |
| >5,34 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 15,69 | 13,2 - 18,4 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,3 | 10,1 - 10,6 | 100,0 |
| >5,41 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 15,94 | 13,5 - 18,7 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,1 - 10,6 | 100,0 |
| >5,44 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,06 | 13,6 - 18,8 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,1 - 10,7 | 100,0 |
| >5,46 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,19 | 13,7 - 18,9 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,1 - 10,7 | 100,0 |
| >5,48 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,31 | 13,8 - 19,1 | 1,19 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,1 - 10,7 | 100,0 |
| >5,51 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,44 | 13,9 - 19,2 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,1 - 10,7 | 100,0 |
| >5,57 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,56 | 14,1 - 19,3 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,1 - 10,7 | 100,0 |
| >5,58 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,69 | 14,2 - 19,4 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,4 | 10,2 - 10,7 | 100,0 |
| >5,64 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 16,94 | 14,4 - 19,7 | 1,20 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,5 | 10,2 - 10,8 | 100,0 |
| >5,65 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 17,19 | 14,6 - 20,0 | 1,21 | 1,2 - 1,2 | 0,00 | 10,5 | 10,2 - 10,8 | 100,0 |
| >5,69 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 17,43 | 14,9 - 20,2 | 1,21 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,5 | 10,2 - 10,8 | 100,0 |
| >5,72 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 17,56 | 15,0 - 20,4 | 1,21 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,5 | 10,2 - 10,8 | 100,0 |
| >5,74 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 17,81 | 15,2 - 20,6 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,6 | 10,3 - 10,9 | 100,0 |
| >5,75 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 17,93 | 15,3 - 20,8 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,6 | 10,3 - 10,9 | 100,0 |
| >5,76 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,06 | 15,5 - 20,9 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,6 | 10,3 - 10,9 | 100,0 |
| >5,77 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,31 | 15,7 - 21,2 | 1,22 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,6 | 10,3 - 10,9 | 100,0 |
| >5,79 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,43 | 15,8 - 21,3 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,6 | 10,3 - 11,0 | 100,0 |
| >5,8  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,56 | 15,9 - 21,4 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,3 - 11,0 | 100,0 |
| >5,84 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,68 | 16,0 - 21,6 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,4 - 11,0 | 100,0 |
| >5,86 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,80 | 16,2 - 21,7 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,4 - 11,0 | 100,0 |
| >5,88 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 18,93 | 16,3 - 21,8 | 1,23 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,4 - 11,0 | 100,0 |
| >5,94 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 19,05 | 16,4 - 21,9 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,4 - 11,0 | 100,0 |
| >5,95 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 19,18 | 16,5 - 22,1 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,4 - 11,1 | 100,0 |
| >5,97 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 19,30 | 16,6 - 22,2 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,7 | 10,4 - 11,1 | 100,0 |
| >5,99 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 19,43 | 16,7 - 22,3 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,8 | 10,4 - 11,1 | 100,0 |
| >6,03 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 19,68 | 17,0 - 22,6 | 1,24 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,8 | 10,5 - 11,1 | 100,0 |
| >6,1  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 20,17 | 17,5 - 23,1 | 1,25 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,8 | 10,5 - 11,2 | 100,0 |
| >6,14 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 20,30 | 17,6 - 23,2 | 1,25 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,9 | 10,5 - 11,2 | 100,0 |
| >6,23 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 20,55 | 17,8 - 23,5 | 1,26 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,9 | 10,6 - 11,2 | 100,0 |
| >6,31 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 20,67 | 17,9 - 23,6 | 1,26 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,9 | 10,6 - 11,3 | 100,0 |
| >6,32 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 20,80 | 18,0 - 23,8 | 1,26 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 10,9 | 10,6 - 11,3 | 100,0 |
| >6,36 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,05 | 18,3 - 24,0 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,0 | 10,6 - 11,3 | 100,0 |
| >6,47 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,17 | 18,4 - 24,2 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,0 | 10,6 - 11,3 | 100,0 |
| >6,48 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,30 | 18,5 - 24,3 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,0 | 10,6 - 11,3 | 100,0 |
| >6,49 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,42 | 18,6 - 24,4 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,0 | 10,7 - 11,4 | 100,0 |
| >6,5  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,54 | 18,7 - 24,6 | 1,27 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,0 | 10,7 - 11,4 | 100,0 |
| >6,53 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,79 | 19,0 - 24,8 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,0 | 10,7 - 11,4 | 100,0 |
| >6,54 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 21,92 | 19,1 - 24,9 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,1 | 10,7 - 11,4 | 100,0 |
| >6,69 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,04 | 19,2 - 25,1 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,1 | 10,7 - 11,4 | 100,0 |
| >6,74 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,17 | 19,3 - 25,2 | 1,28 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,1 | 10,7 - 11,5 | 100,0 |
| >6,85 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,29 | 19,5 - 25,3 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,1 | 10,8 - 11,5 | 100,0 |
| >6,86 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,42 | 19,6 - 25,5 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,1 | 10,8 - 11,5 | 100,0 |
| >6,87 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,54 | 19,7 - 25,6 | 1,29 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,1 | 10,8 - 11,5 | 100,0 |
| >6,9  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,79 | 19,9 - 25,9 | 1,30 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,2 | 10,8 - 11,6 | 100,0 |
| >6,91 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 22,91 | 20,0 - 26,0 | 1,30 | 1,2 - 1,3 | 0,00 | 11,2 | 10,8 - 11,6 | 100,0 |
| >6,93 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,04 | 20,2 - 26,1 | 1,30 | 1,3 - 1,3 | 0,00 | 11,2 | 10,8 - 11,6 | 100,0 |
| >6,95 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,16 | 20,3 - 26,2 | 1,30 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 11,2 | 10,9 - 11,6 | 100,0 |
| >7,01 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,29 | 20,4 - 26,4 | 1,30 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 11,2 | 10,9 - 11,6 | 100,0 |
| >7,09 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,41 | 20,5 - 26,5 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00 | 11,3 | 10,9 - 11,6 | 100,0 |



**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|       |        |              |       |             |      |           |       |      |             |       |
|-------|--------|--------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|-------|
| >7,13 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,54 | 20,6 - 26,6 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,3 | 10,9 - 11,7 | 100,0 |
| >7,14 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,66 | 20,8 - 26,8 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,3 | 10,9 - 11,7 | 100,0 |
| >7,15 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 23,91 | 21,0 - 27,0 | 1,31 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,3 | 10,9 - 11,7 | 100,0 |
| >7,2  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,03 | 21,1 - 27,1 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,3 | 11,0 - 11,7 | 100,0 |
| >7,21 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,16 | 21,2 - 27,3 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,4 | 11,0 - 11,8 | 100,0 |
| >7,23 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,41 | 21,5 - 27,5 | 1,32 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,4 | 11,0 - 11,8 | 100,0 |
| >7,26 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,53 | 21,6 - 27,7 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,4 | 11,0 - 11,8 | 100,0 |
| >7,28 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,66 | 21,7 - 27,8 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,4 | 11,0 - 11,8 | 100,0 |
| >7,3  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,78 | 21,8 - 27,9 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,4 | 11,0 - 11,8 | 100,0 |
| >7,31 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 24,91 | 21,9 - 28,0 | 1,33 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,5 | 11,1 - 11,9 | 100,0 |
| >7,42 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 25,16 | 22,2 - 28,3 | 1,34 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,5 | 11,1 - 11,9 | 100,0 |
| >7,43 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 25,28 | 22,3 - 28,4 | 1,34 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,5 | 11,1 - 11,9 | 100,0 |
| >7,44 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 25,40 | 22,4 - 28,6 | 1,34 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,5 | 11,1 - 11,9 | 100,0 |
| >7,45 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 25,65 | 22,7 - 28,8 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,6 | 11,1 - 12,0 | 100,0 |
| >7,58 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 25,78 | 22,8 - 29,0 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,6 | 11,2 - 12,0 | 100,0 |
| >7,6  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 25,90 | 22,9 - 29,1 | 1,35 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,6 | 11,2 - 12,0 | 100,0 |
| >7,65 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 26,28 | 23,3 - 29,5 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,6 | 11,2 - 12,1 | 100,0 |
| >7,68 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 26,40 | 23,4 - 29,6 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,7 | 11,2 - 12,1 | 100,0 |
| >7,72 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 26,65 | 23,6 - 29,9 | 1,36 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,7 | 11,3 - 12,1 | 100,0 |
| >7,75 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 26,77 | 23,7 - 30,0 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,7 | 11,3 - 12,2 | 100,0 |
| >7,77 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 26,90 | 23,9 - 30,1 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,7 | 11,3 - 12,2 | 100,0 |
| >7,8  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,02 | 24,0 - 30,2 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,7 | 11,3 - 12,2 | 100,0 |
| >7,87 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,15 | 24,1 - 30,4 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,8 | 11,3 - 12,2 | 100,0 |
| >7,88 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,27 | 24,2 - 30,5 | 1,37 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,8 | 11,3 - 12,2 | 100,0 |
| >7,9  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,40 | 24,3 - 30,6 | 1,38 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,8 | 11,4 - 12,2 | 100,0 |
| >7,91 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,52 | 24,5 - 30,8 | 1,38 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,8 | 11,4 - 12,3 | 100,0 |
| >7,93 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,65 | 24,6 - 30,9 | 1,38 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,8 | 11,4 - 12,3 | 100,0 |
| >7,94 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,77 | 24,7 - 31,0 | 1,38 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,9 | 11,4 - 12,3 | 100,0 |
| >8,05 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 27,90 | 24,8 - 31,1 | 1,39 | 1,3 - 1,4 | 0,00  | 11,9 | 11,4 - 12,3 | 100,0 |
| >8,09 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,02 | 24,9 - 31,3 | 1,39 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 11,9 | 11,4 - 12,3 | 100,0 |
| >8,11 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,14 | 25,1 - 31,4 | 1,39 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 11,9 | 11,5 - 12,4 | 100,0 |
| >8,13 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,39 | 25,3 - 31,6 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 11,9 | 11,5 - 12,4 | 100,0 |
| >8,16 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,52 | 25,4 - 31,8 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 12,0 | 11,5 - 12,4 | 100,0 |
| >8,22 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,64 | 25,5 - 31,9 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 12,0 | 11,5 - 12,5 | 100,0 |
| >8,23 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,77 | 25,7 - 32,0 | 1,40 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 12,0 | 11,5 - 12,5 | 100,0 |
| >8,24 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 28,89 | 25,8 - 32,2 | 1,41 | 1,3 - 1,5 | 0,00  | 12,0 | 11,6 - 12,5 | 100,0 |
| >8,27 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 29,14 | 26,0 - 32,4 | 1,41 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,1 | 11,6 - 12,5 | 100,0 |
| >8,28 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 29,27 | 26,1 - 32,5 | 1,41 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,1 | 11,6 - 12,6 | 100,0 |
| >8,3  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 29,39 | 26,3 - 32,7 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,1 | 11,6 - 12,6 | 100,0 |
| >8,35 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 29,51 | 26,4 - 32,8 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,1 | 11,6 - 12,6 | 100,0 |
| >8,36 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 29,64 | 26,5 - 32,9 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,1 | 11,7 - 12,6 | 100,0 |
| >8,41 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 29,76 | 26,6 - 33,1 | 1,42 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,1 | 11,7 - 12,6 | 100,0 |
| >8,43 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 30,14 | 27,0 - 33,4 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,2 | 11,7 - 12,7 | 100,0 |
| >8,44 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 30,26 | 27,1 - 33,6 | 1,43 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,2 | 11,7 - 12,7 | 100,0 |
| >8,45 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 30,51 | 27,3 - 33,8 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,3 | 11,8 - 12,8 | 100,0 |
| >8,47 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 30,64 | 27,5 - 34,0 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,3 | 11,8 - 12,8 | 100,0 |
| >8,48 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 30,76 | 27,6 - 34,1 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,3 | 11,8 - 12,8 | 100,0 |
| >8,5  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 30,88 | 27,7 - 34,2 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,3 | 11,8 - 12,8 | 100,0 |
| >8,51 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 31,01 | 27,8 - 34,3 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,3 | 11,8 - 12,9 | 100,0 |
| >8,56 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 31,13 | 27,9 - 34,5 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,4 | 11,9 - 12,9 | 100,0 |
| >8,6  | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 31,26 | 28,1 - 34,6 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,4 | 11,9 - 12,9 | 100,0 |
| >8,61 | 100,00 | 95,4 - 100,0 | 31,38 | 28,2 - 34,7 | 1,46 | 1,4 - 1,5 | 0,00  | 12,4 | 11,9 - 12,9 | 100,0 |
| >8,63 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 31,38 | 28,2 - 34,7 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,041 | 12,3 | 11,7 - 12,8 | 99,6  |
| >8,67 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 31,51 | 28,3 - 34,8 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,041 | 12,3 | 11,7 - 12,9 | 99,6  |
| >8,71 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 31,63 | 28,4 - 35,0 | 1,44 | 1,4 - 1,5 | 0,041 | 12,3 | 11,7 - 12,9 | 99,6  |
| >8,72 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 31,76 | 28,5 - 35,1 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,040 | 12,3 | 11,8 - 12,9 | 99,6  |
| >8,74 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 31,88 | 28,7 - 35,2 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,040 | 12,3 | 11,8 - 12,9 | 99,6  |
| >8,76 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 32,00 | 28,8 - 35,4 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,040 | 12,4 | 11,8 - 13,0 | 99,6  |
| >8,79 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 32,13 | 28,9 - 35,5 | 1,45 | 1,4 - 1,5 | 0,040 | 12,4 | 11,8 - 13,0 | 99,6  |
| >8,83 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 32,25 | 29,0 - 35,6 | 1,46 | 1,4 - 1,5 | 0,040 | 12,4 | 11,8 - 13,0 | 99,6  |
| >8,84 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 32,38 | 29,1 - 35,7 | 1,46 | 1,4 - 1,5 | 0,040 | 12,4 | 11,8 - 13,0 | 99,6  |
| >8,86 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 32,50 | 29,3 - 35,9 | 1,46 | 1,4 - 1,5 | 0,039 | 12,4 | 11,9 - 13,0 | 99,6  |
| >8,87 | 98,72  | 93,1 - 100,0 | 32,75 | 29,5 - 36,1 | 1,47 | 1,4 - 1,6 | 0,039 | 12,5 | 11,9 - 13,1 | 99,6  |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|        |       |              |       |             |      |           |       |      |             |      |
|--------|-------|--------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|------|
| >8,89  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 32,88 | 29,6 - 36,2 | 1,47 | 1,4 - 1,6 | 0,039 | 12,5 | 11,9 - 13,1 | 99,6 |
| >8,91  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,00 | 29,8 - 36,4 | 1,47 | 1,4 - 1,6 | 0,039 | 12,5 | 11,9 - 13,1 | 99,6 |
| >8,94  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,25 | 30,0 - 36,6 | 1,48 | 1,4 - 1,6 | 0,039 | 12,6 | 12,0 - 13,2 | 99,6 |
| >8,95  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,37 | 30,1 - 36,8 | 1,48 | 1,4 - 1,6 | 0,038 | 12,6 | 12,0 - 13,2 | 99,6 |
| >8,97  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,50 | 30,2 - 36,9 | 1,48 | 1,4 - 1,6 | 0,038 | 12,6 | 12,0 - 13,2 | 99,6 |
| >9,01  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,62 | 30,4 - 37,0 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,038 | 12,6 | 12,0 - 13,2 | 99,6 |
| >9,05  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,75 | 30,5 - 37,1 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,038 | 12,6 | 12,0 - 13,3 | 99,6 |
| >9,13  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 33,87 | 30,6 - 37,3 | 1,49 | 1,4 - 1,6 | 0,038 | 12,7 | 12,1 - 13,3 | 99,6 |
| >9,15  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 34,12 | 30,8 - 37,5 | 1,50 | 1,4 - 1,6 | 0,038 | 12,7 | 12,1 - 13,3 | 99,6 |
| >9,18  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 34,25 | 31,0 - 37,6 | 1,50 | 1,4 - 1,6 | 0,037 | 12,7 | 12,1 - 13,4 | 99,6 |
| >9,23  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 34,62 | 31,3 - 38,0 | 1,51 | 1,4 - 1,6 | 0,037 | 12,8 | 12,2 - 13,4 | 99,6 |
| >9,26  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 34,74 | 31,5 - 38,2 | 1,51 | 1,4 - 1,6 | 0,037 | 12,8 | 12,2 - 13,5 | 99,6 |
| >9,28  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 34,87 | 31,6 - 38,3 | 1,52 | 1,4 - 1,6 | 0,037 | 12,8 | 12,2 - 13,5 | 99,6 |
| >9,31  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 34,99 | 31,7 - 38,4 | 1,52 | 1,4 - 1,6 | 0,037 | 12,9 | 12,2 - 13,5 | 99,6 |
| >9,33  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 35,12 | 31,8 - 38,5 | 1,52 | 1,4 - 1,6 | 0,037 | 12,9 | 12,3 - 13,5 | 99,6 |
| >9,35  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 35,37 | 32,1 - 38,8 | 1,53 | 1,4 - 1,6 | 0,036 | 12,9 | 12,3 - 13,6 | 99,6 |
| >9,37  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 35,49 | 32,2 - 38,9 | 1,53 | 1,4 - 1,6 | 0,036 | 12,9 | 12,3 - 13,6 | 99,7 |
| >9,41  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 35,62 | 32,3 - 39,0 | 1,53 | 1,4 - 1,6 | 0,036 | 13,0 | 12,3 - 13,6 | 99,7 |
| >9,44  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 35,74 | 32,4 - 39,2 | 1,54 | 1,5 - 1,6 | 0,036 | 13,0 | 12,3 - 13,6 | 99,7 |
| >9,48  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 35,87 | 32,5 - 39,3 | 1,54 | 1,5 - 1,6 | 0,036 | 13,0 | 12,4 - 13,7 | 99,7 |
| >9,51  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 36,11 | 32,8 - 39,5 | 1,55 | 1,5 - 1,6 | 0,035 | 13,1 | 12,4 - 13,7 | 99,7 |
| >9,53  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 36,36 | 33,0 - 39,8 | 1,55 | 1,5 - 1,6 | 0,035 | 13,1 | 12,4 - 13,8 | 99,7 |
| >9,6   | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 36,49 | 33,2 - 39,9 | 1,55 | 1,5 - 1,6 | 0,035 | 13,1 | 12,5 - 13,8 | 99,7 |
| >9,65  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 36,61 | 33,3 - 40,1 | 1,56 | 1,5 - 1,7 | 0,035 | 13,1 | 12,5 - 13,8 | 99,7 |
| >9,67  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 36,74 | 33,4 - 40,2 | 1,56 | 1,5 - 1,7 | 0,035 | 13,2 | 12,5 - 13,8 | 99,7 |
| >9,74  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 36,86 | 33,5 - 40,3 | 1,56 | 1,5 - 1,7 | 0,035 | 13,2 | 12,5 - 13,9 | 99,7 |
| >9,82  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 37,24 | 33,9 - 40,7 | 1,57 | 1,5 - 1,7 | 0,034 | 13,3 | 12,6 - 13,9 | 99,7 |
| >9,87  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 37,36 | 34,0 - 40,8 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,034 | 13,3 | 12,6 - 14,0 | 99,7 |
| >9,89  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 37,48 | 34,1 - 40,9 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,034 | 13,3 | 12,6 - 14,0 | 99,7 |
| >9,92  | 98,72 | 93,1 - 100,0 | 37,73 | 34,4 - 41,2 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,034 | 13,3 | 12,7 - 14,0 | 99,7 |
| >9,93  | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 37,73 | 34,4 - 41,2 | 1,56 | 1,5 - 1,7 | 0,068 | 13,2 | 12,5 - 14,0 | 99,3 |
| >9,94  | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 37,86 | 34,5 - 41,3 | 1,57 | 1,5 - 1,7 | 0,068 | 13,2 | 12,5 - 14,0 | 99,3 |
| >9,95  | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 37,98 | 34,6 - 41,4 | 1,57 | 1,5 - 1,7 | 0,068 | 13,2 | 12,5 - 14,0 | 99,3 |
| >9,98  | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 38,23 | 34,9 - 41,7 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,067 | 13,3 | 12,6 - 14,1 | 99,4 |
| >9,99  | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 38,36 | 35,0 - 41,8 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,067 | 13,3 | 12,6 - 14,1 | 99,4 |
| >10,02 | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 38,48 | 35,1 - 41,9 | 1,58 | 1,5 - 1,7 | 0,067 | 13,3 | 12,6 - 14,1 | 99,4 |
| >10,08 | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 38,61 | 35,2 - 42,1 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,066 | 13,4 | 12,6 - 14,1 | 99,4 |
| >10,09 | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 38,73 | 35,3 - 42,2 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,066 | 13,4 | 12,6 - 14,2 | 99,4 |
| >10,11 | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 38,98 | 35,6 - 42,4 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,066 | 13,4 | 12,7 - 14,2 | 99,4 |
| >10,14 | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 39,23 | 35,8 - 42,7 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,065 | 13,5 | 12,7 - 14,3 | 99,4 |
| >10,17 | 97,44 | 91,0 - 99,7  | 39,35 | 36,0 - 42,8 | 1,61 | 1,5 - 1,7 | 0,065 | 13,5 | 12,7 - 14,3 | 99,4 |
| >10,18 | 96,15 | 89,2 - 99,2  | 39,35 | 36,0 - 42,8 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,098 | 13,3 | 12,5 - 14,2 | 99,1 |
| >10,22 | 96,15 | 89,2 - 99,2  | 39,60 | 36,2 - 43,1 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,097 | 13,4 | 12,6 - 14,2 | 99,1 |
| >10,23 | 96,15 | 89,2 - 99,2  | 39,85 | 36,4 - 43,3 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,097 | 13,4 | 12,6 - 14,3 | 99,1 |
| >10,27 | 96,15 | 89,2 - 99,2  | 39,98 | 36,6 - 43,5 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,096 | 13,5 | 12,7 - 14,3 | 99,1 |
| >10,31 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 40,22 | 36,8 - 43,7 | 1,59 | 1,5 - 1,7 | 0,13  | 13,4 | 12,5 - 14,3 | 98,8 |
| >10,36 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 40,60 | 37,2 - 44,1 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,13  | 13,4 | 12,6 - 14,4 | 98,8 |
| >10,43 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 40,72 | 37,3 - 44,2 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,13  | 13,5 | 12,6 - 14,4 | 98,8 |
| >10,45 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 40,85 | 37,4 - 44,3 | 1,60 | 1,5 - 1,7 | 0,13  | 13,5 | 12,6 - 14,4 | 98,8 |
| >10,49 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 40,97 | 37,5 - 44,5 | 1,61 | 1,5 - 1,7 | 0,13  | 13,5 | 12,6 - 14,4 | 98,8 |
| >10,5  | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,10 | 37,7 - 44,6 | 1,61 | 1,5 - 1,7 | 0,12  | 13,5 | 12,6 - 14,5 | 98,8 |
| >10,53 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,22 | 37,8 - 44,7 | 1,61 | 1,5 - 1,7 | 0,12  | 13,6 | 12,7 - 14,5 | 98,8 |
| >10,6  | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,34 | 37,9 - 44,8 | 1,62 | 1,5 - 1,7 | 0,12  | 13,6 | 12,7 - 14,5 | 98,8 |
| >10,67 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,47 | 38,0 - 45,0 | 1,62 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,6 | 12,7 - 14,5 | 98,8 |
| >10,68 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,72 | 38,3 - 45,2 | 1,63 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,7 | 12,8 - 14,6 | 98,8 |
| >10,7  | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,84 | 38,4 - 45,3 | 1,63 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,7 | 12,8 - 14,6 | 98,8 |
| >10,73 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 41,97 | 38,5 - 45,5 | 1,63 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,7 | 12,8 - 14,7 | 98,8 |
| >10,74 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 42,22 | 38,8 - 45,7 | 1,64 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,8 | 12,8 - 14,7 | 98,8 |
| >10,76 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 42,34 | 38,9 - 45,8 | 1,65 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,8 | 12,9 - 14,7 | 98,8 |
| >10,79 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 42,59 | 39,1 - 46,1 | 1,65 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,8 | 12,9 - 14,8 | 98,8 |
| >10,8  | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 42,84 | 39,4 - 46,3 | 1,66 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,9 | 13,0 - 14,9 | 98,9 |
| >10,82 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 42,96 | 39,5 - 46,5 | 1,66 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,9 | 13,0 - 14,9 | 98,9 |
| >10,84 | 94,87 | 87,4 - 98,6  | 43,09 | 39,6 - 46,6 | 1,67 | 1,5 - 1,8 | 0,12  | 13,9 | 13,0 - 14,9 | 98,9 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >10,89 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,21 | 39,8 - 46,7 | 1,67 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 14,0 | 13,0 - 14,9 | 98,9 |
| >10,92 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,34 | 39,9 - 46,8 | 1,67 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 14,0 | 13,1 - 15,0 | 98,9 |
| >10,95 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,46 | 40,0 - 47,0 | 1,68 | 1,5 - 1,8 | 0,12 | 14,0 | 13,1 - 15,0 | 98,9 |
| >10,98 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,59 | 40,1 - 47,1 | 1,68 | 1,6 - 1,8 | 0,12 | 14,0 | 13,1 - 15,0 | 98,9 |
| >10,99 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,71 | 40,2 - 47,2 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,12 | 14,1 | 13,1 - 15,1 | 98,9 |
| >11,04 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,84 | 40,4 - 47,3 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,12 | 14,1 | 13,2 - 15,1 | 98,9 |
| >11,05 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 43,96 | 40,5 - 47,5 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,12 | 14,1 | 13,2 - 15,1 | 98,9 |
| >11,12 | 94,87 | 87,4 - 98,6 | 44,08 | 40,6 - 47,6 | 1,70 | 1,6 - 1,8 | 0,12 | 14,1 | 13,2 - 15,2 | 98,9 |
| >11,13 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,08 | 40,6 - 47,6 | 1,67 | 1,5 - 1,8 | 0,15 | 14,0 | 13,0 - 15,0 | 98,6 |
| >11,16 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,21 | 40,7 - 47,7 | 1,68 | 1,5 - 1,8 | 0,14 | 14,0 | 13,0 - 15,1 | 98,6 |
| >11,18 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,33 | 40,9 - 47,8 | 1,68 | 1,5 - 1,8 | 0,14 | 14,0 | 13,0 - 15,1 | 98,6 |
| >11,19 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,46 | 41,0 - 48,0 | 1,69 | 1,5 - 1,8 | 0,14 | 14,1 | 13,1 - 15,1 | 98,6 |
| >11,21 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,58 | 41,1 - 48,1 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,14 | 14,1 | 13,1 - 15,2 | 98,6 |
| >11,25 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,71 | 41,2 - 48,2 | 1,69 | 1,6 - 1,8 | 0,14 | 14,1 | 13,1 - 15,2 | 98,6 |
| >11,26 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,83 | 41,4 - 48,3 | 1,70 | 1,6 - 1,8 | 0,14 | 14,1 | 13,1 - 15,2 | 98,6 |
| >11,28 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 44,96 | 41,5 - 48,5 | 1,70 | 1,6 - 1,9 | 0,14 | 14,2 | 13,2 - 15,2 | 98,6 |
| >11,32 | 93,59 | 85,7 - 97,9 | 45,21 | 41,7 - 48,7 | 1,71 | 1,6 - 1,9 | 0,14 | 14,2 | 13,2 - 15,3 | 98,6 |
| >11,36 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 45,21 | 41,7 - 48,7 | 1,68 | 1,5 - 1,8 | 0,17 | 14,1 | 13,0 - 15,2 | 98,4 |
| >11,37 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 45,33 | 41,8 - 48,8 | 1,69 | 1,5 - 1,8 | 0,17 | 14,1 | 13,0 - 15,2 | 98,4 |
| >11,38 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 45,70 | 42,2 - 49,2 | 1,70 | 1,6 - 1,9 | 0,17 | 14,2 | 13,1 - 15,3 | 98,4 |
| >11,43 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 45,95 | 42,5 - 49,5 | 1,71 | 1,6 - 1,9 | 0,17 | 14,2 | 13,2 - 15,4 | 98,4 |
| >11,46 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 46,08 | 42,6 - 49,6 | 1,71 | 1,6 - 1,9 | 0,17 | 14,3 | 13,2 - 15,4 | 98,4 |
| >11,49 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 46,20 | 42,7 - 49,7 | 1,72 | 1,6 - 1,9 | 0,17 | 14,3 | 13,2 - 15,4 | 98,4 |
| >11,54 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 46,45 | 43,0 - 50,0 | 1,72 | 1,6 - 1,9 | 0,17 | 14,3 | 13,3 - 15,5 | 98,4 |
| >11,56 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 46,58 | 43,1 - 50,1 | 1,73 | 1,6 - 1,9 | 0,17 | 14,4 | 13,3 - 15,5 | 98,4 |
| >11,58 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 46,82 | 43,3 - 50,3 | 1,74 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,4 | 13,3 - 15,6 | 98,4 |
| >11,61 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 46,95 | 43,5 - 50,5 | 1,74 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,5 | 13,4 - 15,6 | 98,4 |
| >11,71 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 47,20 | 43,7 - 50,7 | 1,75 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,5 | 13,4 - 15,7 | 98,4 |
| >11,74 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 47,45 | 43,9 - 51,0 | 1,76 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,6 | 13,5 - 15,8 | 98,4 |
| >11,75 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 47,57 | 44,1 - 51,1 | 1,76 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,6 | 13,5 - 15,8 | 98,5 |
| >11,79 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 47,70 | 44,2 - 51,2 | 1,76 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,6 | 13,5 - 15,8 | 98,5 |
| >11,86 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 47,82 | 44,3 - 51,3 | 1,77 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,7 | 13,5 - 15,9 | 98,5 |
| >11,88 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 47,95 | 44,4 - 51,5 | 1,77 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,7 | 13,6 - 15,9 | 98,5 |
| >11,91 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,07 | 44,6 - 51,6 | 1,78 | 1,6 - 1,9 | 0,16 | 14,7 | 13,6 - 15,9 | 98,5 |
| >11,92 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,19 | 44,7 - 51,7 | 1,78 | 1,6 - 2,0 | 0,16 | 14,8 | 13,6 - 16,0 | 98,5 |
| >11,96 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,32 | 44,8 - 51,8 | 1,79 | 1,6 - 2,0 | 0,16 | 14,8 | 13,7 - 16,0 | 98,5 |
| >12,01 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,44 | 44,9 - 52,0 | 1,79 | 1,6 - 2,0 | 0,16 | 14,8 | 13,7 - 16,0 | 98,5 |
| >12,04 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,57 | 45,1 - 52,1 | 1,79 | 1,6 - 2,0 | 0,16 | 14,8 | 13,7 - 16,1 | 98,5 |
| >12,05 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,82 | 45,3 - 52,3 | 1,80 | 1,6 - 2,0 | 0,16 | 14,9 | 13,8 - 16,1 | 98,5 |
| >12,06 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 48,94 | 45,4 - 52,5 | 1,81 | 1,6 - 2,0 | 0,16 | 14,9 | 13,8 - 16,2 | 98,5 |
| >12,1  | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 49,07 | 45,6 - 52,6 | 1,81 | 1,7 - 2,0 | 0,16 | 15,0 | 13,8 - 16,2 | 98,5 |
| >12,19 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 49,19 | 45,7 - 52,7 | 1,82 | 1,7 - 2,0 | 0,16 | 15,0 | 13,8 - 16,2 | 98,5 |
| >12,2  | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 49,81 | 46,3 - 53,3 | 1,84 | 1,7 - 2,0 | 0,15 | 15,2 | 14,0 - 16,4 | 98,5 |
| >12,26 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 49,94 | 46,4 - 53,5 | 1,84 | 1,7 - 2,0 | 0,15 | 15,2 | 14,0 - 16,4 | 98,5 |
| >12,31 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,06 | 46,5 - 53,6 | 1,85 | 1,7 - 2,0 | 0,15 | 15,2 | 14,0 - 16,5 | 98,5 |
| >12,38 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,19 | 46,7 - 53,7 | 1,85 | 1,7 - 2,0 | 0,15 | 15,3 | 14,1 - 16,5 | 98,5 |
| >12,43 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,44 | 46,9 - 53,9 | 1,86 | 1,7 - 2,0 | 0,15 | 15,3 | 14,1 - 16,6 | 98,5 |
| >12,49 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,56 | 47,0 - 54,1 | 1,87 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,4 | 14,2 - 16,6 | 98,5 |
| >12,5  | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,68 | 47,2 - 54,2 | 1,87 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,4 | 14,2 - 16,7 | 98,5 |
| >12,54 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,81 | 47,3 - 54,3 | 1,88 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,4 | 14,2 - 16,7 | 98,6 |
| >12,55 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 50,93 | 47,4 - 54,4 | 1,88 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,5 | 14,2 - 16,7 | 98,6 |
| >12,58 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,06 | 47,5 - 54,6 | 1,89 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,5 | 14,3 - 16,8 | 98,6 |
| >12,64 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,18 | 47,7 - 54,7 | 1,89 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,5 | 14,3 - 16,8 | 98,6 |
| >12,8  | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,31 | 47,8 - 54,8 | 1,90 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,6 | 14,3 - 16,8 | 98,6 |
| >12,84 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,43 | 47,9 - 54,9 | 1,90 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,6 | 14,4 - 16,9 | 98,6 |
| >12,86 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,56 | 48,0 - 55,1 | 1,91 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,6 | 14,4 - 16,9 | 98,6 |
| >12,87 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,68 | 48,2 - 55,2 | 1,91 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,7 | 14,4 - 17,0 | 98,6 |
| >12,99 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,81 | 48,3 - 55,3 | 1,92 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,7 | 14,5 - 17,0 | 98,6 |
| >13,02 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 51,93 | 48,4 - 55,4 | 1,92 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,7 | 14,5 - 17,0 | 98,6 |
| >13,06 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 52,05 | 48,5 - 55,6 | 1,93 | 1,7 - 2,1 | 0,15 | 15,8 | 14,5 - 17,1 | 98,6 |
| >13,07 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 52,18 | 48,7 - 55,7 | 1,93 | 1,8 - 2,1 | 0,15 | 15,8 | 14,5 - 17,1 | 98,6 |
| >13,15 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 52,30 | 48,8 - 55,8 | 1,94 | 1,8 - 2,1 | 0,15 | 15,8 | 14,6 - 17,2 | 98,6 |
| >13,27 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 52,43 | 48,9 - 55,9 | 1,94 | 1,8 - 2,1 | 0,15 | 15,9 | 14,6 - 17,2 | 98,6 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >13,29 | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 52,68 | 49,2 - 56,2 | 1,95 | 1,8 - 2,1 | 0,15 | 15,9 | 14,7 - 17,3 | 98,6 |
| >13,3  | 92,31 | 84,0 - 97,1 | 52,80 | 49,3 - 56,3 | 1,96 | 1,8 - 2,2 | 0,15 | 16,0 | 14,7 - 17,3 | 98,6 |
| >13,36 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 52,80 | 49,3 - 56,3 | 1,93 | 1,7 - 2,1 | 0,17 | 15,8 | 14,5 - 17,2 | 98,4 |
| >13,38 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 52,93 | 49,4 - 56,4 | 1,93 | 1,7 - 2,1 | 0,17 | 15,8 | 14,5 - 17,2 | 98,4 |
| >13,43 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 53,05 | 49,5 - 56,5 | 1,94 | 1,8 - 2,1 | 0,17 | 15,8 | 14,5 - 17,2 | 98,4 |
| >13,49 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 53,18 | 49,7 - 56,7 | 1,94 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 15,9 | 14,6 - 17,3 | 98,4 |
| >13,52 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 53,30 | 49,8 - 56,8 | 1,95 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 15,9 | 14,6 - 17,3 | 98,4 |
| >13,53 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 53,42 | 49,9 - 56,9 | 1,95 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 16,0 | 14,6 - 17,4 | 98,4 |
| >13,55 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 53,55 | 50,0 - 57,0 | 1,96 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 16,0 | 14,7 - 17,4 | 98,4 |
| >13,77 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,05 | 50,5 - 57,5 | 1,98 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 16,1 | 14,8 - 17,6 | 98,4 |
| >13,82 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,17 | 50,7 - 57,7 | 1,99 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 16,2 | 14,8 - 17,6 | 98,4 |
| >13,84 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,30 | 50,8 - 57,8 | 1,99 | 1,8 - 2,2 | 0,17 | 16,2 | 14,9 - 17,7 | 98,4 |
| >13,89 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,42 | 50,9 - 57,9 | 2,00 | 1,8 - 2,2 | 0,16 | 16,2 | 14,9 - 17,7 | 98,4 |
| >13,92 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,55 | 51,0 - 58,0 | 2,00 | 1,8 - 2,2 | 0,16 | 16,3 | 14,9 - 17,7 | 98,4 |
| >13,94 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,79 | 51,3 - 58,3 | 2,01 | 1,8 - 2,2 | 0,16 | 16,4 | 15,0 - 17,8 | 98,4 |
| >14,01 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 54,92 | 51,4 - 58,4 | 2,02 | 1,8 - 2,2 | 0,16 | 16,4 | 15,0 - 17,9 | 98,4 |
| >14,02 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,04 | 51,5 - 58,5 | 2,02 | 1,8 - 2,2 | 0,16 | 16,4 | 15,1 - 17,9 | 98,4 |
| >14,05 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,17 | 51,7 - 58,6 | 2,03 | 1,8 - 2,3 | 0,16 | 16,5 | 15,1 - 17,9 | 98,4 |
| >14,07 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,42 | 51,9 - 58,9 | 2,04 | 1,8 - 2,3 | 0,16 | 16,6 | 15,2 - 18,0 | 98,5 |
| >14,11 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,54 | 52,0 - 59,0 | 2,05 | 1,8 - 2,3 | 0,16 | 16,6 | 15,2 - 18,1 | 98,5 |
| >14,17 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,67 | 52,2 - 59,1 | 2,05 | 1,8 - 2,3 | 0,16 | 16,6 | 15,2 - 18,1 | 98,5 |
| >14,2  | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,79 | 52,3 - 59,3 | 2,06 | 1,9 - 2,3 | 0,16 | 16,7 | 15,3 - 18,2 | 98,5 |
| >14,3  | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 55,92 | 52,4 - 59,4 | 2,06 | 1,9 - 2,3 | 0,16 | 16,7 | 15,3 - 18,2 | 98,5 |
| >14,36 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 56,04 | 52,5 - 59,5 | 2,07 | 1,9 - 2,3 | 0,16 | 16,7 | 15,3 - 18,3 | 98,5 |
| >14,37 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 56,16 | 52,7 - 59,6 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,16 | 16,8 | 15,4 - 18,3 | 98,5 |
| >14,39 | 91,03 | 82,4 - 96,3 | 56,29 | 52,8 - 59,8 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,16 | 16,8 | 15,4 - 18,3 | 98,5 |
| >14,4  | 89,74 | 80,8 - 95,5 | 56,41 | 52,9 - 59,9 | 2,06 | 1,8 - 2,3 | 0,18 | 16,7 | 15,2 - 18,2 | 98,3 |
| >14,48 | 89,74 | 80,8 - 95,5 | 56,54 | 53,0 - 60,0 | 2,06 | 1,9 - 2,3 | 0,18 | 16,7 | 15,2 - 18,3 | 98,3 |
| >14,51 | 89,74 | 80,8 - 95,5 | 56,66 | 53,2 - 60,1 | 2,07 | 1,9 - 2,3 | 0,18 | 16,7 | 15,3 - 18,3 | 98,3 |
| >14,62 | 89,74 | 80,8 - 95,5 | 56,79 | 53,3 - 60,2 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,18 | 16,8 | 15,3 - 18,4 | 98,3 |
| >14,63 | 89,74 | 80,8 - 95,5 | 56,91 | 53,4 - 60,4 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,18 | 16,8 | 15,4 - 18,4 | 98,3 |
| >14,81 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,04 | 53,5 - 60,5 | 2,06 | 1,8 - 2,3 | 0,20 | 16,7 | 15,2 - 18,3 | 98,1 |
| >14,82 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,29 | 53,8 - 60,7 | 2,07 | 1,8 - 2,3 | 0,20 | 16,7 | 15,2 - 18,4 | 98,1 |
| >14,84 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,41 | 53,9 - 60,9 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,20 | 16,8 | 15,3 - 18,4 | 98,1 |
| >14,86 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,53 | 54,0 - 61,0 | 2,08 | 1,9 - 2,3 | 0,20 | 16,8 | 15,3 - 18,5 | 98,1 |
| >14,95 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,66 | 54,2 - 61,1 | 2,09 | 1,9 - 2,3 | 0,20 | 16,9 | 15,3 - 18,5 | 98,1 |
| >15,14 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,78 | 54,3 - 61,2 | 2,10 | 1,9 - 2,3 | 0,20 | 16,9 | 15,4 - 18,6 | 98,1 |
| >15,15 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 57,91 | 54,4 - 61,4 | 2,10 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,0 | 15,4 - 18,6 | 98,1 |
| >15,2  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 58,03 | 54,5 - 61,5 | 2,11 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,0 | 15,4 - 18,7 | 98,1 |
| >15,24 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 58,41 | 54,9 - 61,8 | 2,13 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,1 | 15,6 - 18,8 | 98,1 |
| >15,28 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 58,53 | 55,0 - 62,0 | 2,13 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,2 | 15,6 - 18,9 | 98,1 |
| >15,37 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 58,90 | 55,4 - 62,3 | 2,15 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,3 | 15,7 - 19,0 | 98,1 |
| >15,39 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,03 | 55,5 - 62,5 | 2,16 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,3 | 15,7 - 19,1 | 98,1 |
| >15,43 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,15 | 55,7 - 62,6 | 2,17 | 1,9 - 2,4 | 0,20 | 17,4 | 15,8 - 19,1 | 98,1 |
| >15,52 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,28 | 55,8 - 62,7 | 2,17 | 1,9 - 2,4 | 0,19 | 17,4 | 15,8 - 19,2 | 98,1 |
| >15,63 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,40 | 55,9 - 62,8 | 2,18 | 1,9 - 2,4 | 0,19 | 17,5 | 15,9 - 19,2 | 98,1 |
| >15,67 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,53 | 56,0 - 62,9 | 2,19 | 1,9 - 2,5 | 0,19 | 17,5 | 15,9 - 19,3 | 98,2 |
| >15,68 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,78 | 56,3 - 63,2 | 2,20 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,6 | 16,0 - 19,4 | 98,2 |
| >15,75 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 59,90 | 56,4 - 63,3 | 2,21 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,6 | 16,0 - 19,4 | 98,2 |
| >15,76 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,02 | 56,5 - 63,4 | 2,21 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,7 | 16,1 - 19,5 | 98,2 |
| >15,78 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,15 | 56,7 - 63,6 | 2,22 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,7 | 16,1 - 19,5 | 98,2 |
| >15,81 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,27 | 56,8 - 63,7 | 2,23 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,8 | 16,1 - 19,6 | 98,2 |
| >15,91 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,40 | 56,9 - 63,8 | 2,23 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,8 | 16,2 - 19,6 | 98,2 |
| >15,94 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,52 | 57,0 - 63,9 | 2,24 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,9 | 16,2 - 19,7 | 98,2 |
| >16,08 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,65 | 57,2 - 64,0 | 2,25 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 17,9 | 16,3 - 19,7 | 98,2 |
| >16,16 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,77 | 57,3 - 64,2 | 2,26 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 18,0 | 16,3 - 19,8 | 98,2 |
| >16,22 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 60,90 | 57,4 - 64,3 | 2,26 | 2,0 - 2,5 | 0,19 | 18,0 | 16,3 - 19,8 | 98,2 |
| >16,27 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,02 | 57,6 - 64,4 | 2,27 | 2,0 - 2,6 | 0,19 | 18,1 | 16,4 - 19,9 | 98,2 |
| >16,33 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,15 | 57,7 - 64,5 | 2,28 | 2,0 - 2,6 | 0,19 | 18,1 | 16,4 - 19,9 | 98,2 |
| >16,41 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,27 | 57,8 - 64,7 | 2,28 | 2,0 - 2,6 | 0,19 | 18,2 | 16,5 - 20,0 | 98,2 |
| >16,42 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,39 | 57,9 - 64,8 | 2,29 | 2,0 - 2,6 | 0,19 | 18,2 | 16,5 - 20,0 | 98,2 |
| >16,44 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,52 | 58,1 - 64,9 | 2,30 | 2,0 - 2,6 | 0,19 | 18,3 | 16,5 - 20,1 | 98,2 |
| >16,46 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,64 | 58,2 - 65,0 | 2,31 | 2,0 - 2,6 | 0,19 | 18,3 | 16,6 - 20,1 | 98,2 |



**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >16,5  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,77 | 58,3 - 65,1 | 2,31 | 2,1 - 2,6 | 0,19 | 18,4 | 16,6 - 20,2 | 98,2 |
| >16,56 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 61,89 | 58,4 - 65,3 | 2,32 | 2,1 - 2,6 | 0,19 | 18,4 | 16,7 - 20,3 | 98,2 |
| >16,65 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,02 | 58,6 - 65,4 | 2,33 | 2,1 - 2,6 | 0,19 | 18,4 | 16,7 - 20,3 | 98,2 |
| >16,71 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,14 | 58,7 - 65,5 | 2,34 | 2,1 - 2,6 | 0,19 | 18,5 | 16,8 - 20,4 | 98,2 |
| >16,9  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,27 | 58,8 - 65,6 | 2,34 | 2,1 - 2,6 | 0,19 | 18,5 | 16,8 - 20,4 | 98,2 |
| >16,95 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,39 | 58,9 - 65,8 | 2,35 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,6 | 16,9 - 20,5 | 98,2 |
| >16,97 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,52 | 59,1 - 65,9 | 2,36 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,6 | 16,9 - 20,5 | 98,2 |
| >17,05 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,64 | 59,2 - 66,0 | 2,37 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,7 | 16,9 - 20,6 | 98,2 |
| >17,07 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,76 | 59,3 - 66,1 | 2,38 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,7 | 17,0 - 20,7 | 98,2 |
| >17,15 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 62,89 | 59,4 - 66,2 | 2,38 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,8 | 17,0 - 20,7 | 98,2 |
| >17,28 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,01 | 59,6 - 66,4 | 2,39 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,9 | 17,1 - 20,8 | 98,3 |
| >17,43 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,14 | 59,7 - 66,5 | 2,40 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 18,9 | 17,1 - 20,8 | 98,3 |
| >17,49 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,26 | 59,8 - 66,6 | 2,41 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 19,0 | 17,2 - 20,9 | 98,3 |
| >17,5  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,39 | 59,9 - 66,7 | 2,42 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 19,0 | 17,2 - 20,9 | 98,3 |
| >17,51 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,51 | 60,1 - 66,8 | 2,42 | 2,1 - 2,7 | 0,18 | 19,1 | 17,3 - 21,0 | 98,3 |
| >17,52 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,64 | 60,2 - 67,0 | 2,43 | 2,2 - 2,7 | 0,18 | 19,1 | 17,3 - 21,1 | 98,3 |
| >17,58 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,76 | 60,3 - 67,1 | 2,44 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,2 | 17,3 - 21,1 | 98,3 |
| >17,64 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 63,89 | 60,5 - 67,2 | 2,45 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,2 | 17,4 - 21,2 | 98,3 |
| >17,66 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,01 | 60,6 - 67,3 | 2,46 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,3 | 17,4 - 21,2 | 98,3 |
| >17,71 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,13 | 60,7 - 67,5 | 2,47 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,3 | 17,5 - 21,3 | 98,3 |
| >17,9  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,26 | 60,8 - 67,6 | 2,48 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,4 | 17,5 - 21,4 | 98,3 |
| >17,96 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,51 | 61,1 - 67,8 | 2,49 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,5 | 17,6 - 21,5 | 98,3 |
| >18    | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,63 | 61,2 - 67,9 | 2,50 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,5 | 17,7 - 21,6 | 98,3 |
| >18,03 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,76 | 61,3 - 68,1 | 2,51 | 2,2 - 2,8 | 0,18 | 19,6 | 17,7 - 21,6 | 98,3 |
| >18,04 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 64,88 | 61,5 - 68,2 | 2,52 | 2,2 - 2,9 | 0,18 | 19,7 | 17,8 - 21,7 | 98,3 |
| >18,14 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 65,01 | 61,6 - 68,3 | 2,53 | 2,2 - 2,9 | 0,18 | 19,7 | 17,8 - 21,7 | 98,3 |
| >18,25 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 65,13 | 61,7 - 68,4 | 2,54 | 2,2 - 2,9 | 0,18 | 19,8 | 17,9 - 21,8 | 98,3 |
| >18,29 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 65,63 | 62,2 - 68,9 | 2,57 | 2,3 - 2,9 | 0,18 | 20,0 | 18,1 - 22,1 | 98,3 |
| >18,44 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 65,75 | 62,4 - 69,0 | 2,58 | 2,3 - 2,9 | 0,18 | 20,1 | 18,1 - 22,1 | 98,3 |
| >18,45 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 65,88 | 62,5 - 69,2 | 2,59 | 2,3 - 2,9 | 0,18 | 20,1 | 18,2 - 22,2 | 98,3 |
| >18,47 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 66,00 | 62,6 - 69,3 | 2,60 | 2,3 - 2,9 | 0,17 | 20,2 | 18,2 - 22,3 | 98,3 |
| >18,7  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 66,13 | 62,7 - 69,4 | 2,61 | 2,3 - 3,0 | 0,17 | 20,2 | 18,3 - 22,3 | 98,3 |
| >18,72 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 66,50 | 63,1 - 69,8 | 2,64 | 2,3 - 3,0 | 0,17 | 20,4 | 18,4 - 22,5 | 98,3 |
| >18,78 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 66,63 | 63,2 - 69,9 | 2,65 | 2,3 - 3,0 | 0,17 | 20,5 | 18,5 - 22,6 | 98,3 |
| >18,79 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 66,75 | 63,4 - 70,0 | 2,66 | 2,3 - 3,0 | 0,17 | 20,5 | 18,5 - 22,7 | 98,3 |
| >18,8  | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 66,87 | 63,5 - 70,1 | 2,67 | 2,4 - 3,0 | 0,17 | 20,6 | 18,6 - 22,7 | 98,4 |
| >18,83 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 67,12 | 63,8 - 70,4 | 2,69 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 20,7 | 18,7 - 22,9 | 98,4 |
| >18,97 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 67,25 | 63,9 - 70,5 | 2,70 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 20,8 | 18,8 - 23,0 | 98,4 |
| >19,01 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 67,50 | 64,1 - 70,7 | 2,72 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 20,9 | 18,9 - 23,1 | 98,4 |
| >19,05 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 67,62 | 64,3 - 70,9 | 2,73 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 21,0 | 18,9 - 23,2 | 98,4 |
| >19,09 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 67,75 | 64,4 - 71,0 | 2,74 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 21,0 | 19,0 - 23,2 | 98,4 |
| >19,23 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 67,87 | 64,5 - 71,1 | 2,75 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 21,1 | 19,0 - 23,3 | 98,4 |
| >19,43 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 68,00 | 64,6 - 71,2 | 2,76 | 2,4 - 3,1 | 0,17 | 21,2 | 19,1 - 23,4 | 98,4 |
| >19,51 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 68,24 | 64,9 - 71,5 | 2,79 | 2,4 - 3,2 | 0,17 | 21,3 | 19,2 - 23,5 | 98,4 |
| >19,58 | 88,46 | 79,2 - 94,6 | 68,37 | 65,0 - 71,6 | 2,80 | 2,5 - 3,2 | 0,17 | 21,4 | 19,3 - 23,6 | 98,4 |
| >19,59 | 87,18 | 77,7 - 93,7 | 68,37 | 65,0 - 71,6 | 2,76 | 2,4 - 3,1 | 0,19 | 21,1 | 19,0 - 23,4 | 98,2 |
| >19,62 | 87,18 | 77,7 - 93,7 | 68,62 | 65,3 - 71,8 | 2,78 | 2,4 - 3,2 | 0,19 | 21,2 | 19,1 - 23,6 | 98,2 |
| >19,71 | 87,18 | 77,7 - 93,7 | 68,74 | 65,4 - 71,9 | 2,79 | 2,4 - 3,2 | 0,19 | 21,3 | 19,2 - 23,6 | 98,2 |
| >19,78 | 87,18 | 77,7 - 93,7 | 68,99 | 65,7 - 72,2 | 2,81 | 2,5 - 3,2 | 0,19 | 21,5 | 19,3 - 23,8 | 98,2 |
| >19,82 | 85,90 | 76,2 - 92,7 | 68,99 | 65,7 - 72,2 | 2,77 | 2,4 - 3,2 | 0,20 | 21,2 | 19,0 - 23,6 | 98,1 |
| >19,84 | 85,90 | 76,2 - 92,7 | 69,12 | 65,8 - 72,3 | 2,78 | 2,4 - 3,2 | 0,20 | 21,3 | 19,1 - 23,7 | 98,1 |
| >19,97 | 85,90 | 76,2 - 92,7 | 69,24 | 65,9 - 72,4 | 2,79 | 2,4 - 3,2 | 0,20 | 21,3 | 19,1 - 23,7 | 98,1 |
| >20,07 | 85,90 | 76,2 - 92,7 | 69,36 | 66,0 - 72,5 | 2,80 | 2,4 - 3,2 | 0,20 | 21,4 | 19,2 - 23,8 | 98,1 |
| >20,08 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 69,49 | 66,2 - 72,7 | 2,77 | 2,4 - 3,2 | 0,22 | 21,2 | 19,0 - 23,7 | 97,9 |
| >20,2  | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 69,61 | 66,3 - 72,8 | 2,78 | 2,4 - 3,2 | 0,22 | 21,3 | 19,0 - 23,8 | 97,9 |
| >20,33 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 69,74 | 66,4 - 72,9 | 2,80 | 2,4 - 3,2 | 0,22 | 21,4 | 19,1 - 23,8 | 97,9 |
| >20,37 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 69,99 | 66,7 - 73,1 | 2,82 | 2,4 - 3,2 | 0,22 | 21,5 | 19,2 - 24,0 | 97,9 |
| >20,47 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,11 | 66,8 - 73,3 | 2,83 | 2,5 - 3,3 | 0,22 | 21,6 | 19,3 - 24,1 | 97,9 |
| >20,64 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,24 | 66,9 - 73,4 | 2,84 | 2,5 - 3,3 | 0,22 | 21,6 | 19,3 - 24,1 | 97,9 |
| >20,65 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,36 | 67,1 - 73,5 | 2,85 | 2,5 - 3,3 | 0,22 | 21,7 | 19,4 - 24,2 | 97,9 |
| >20,67 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,49 | 67,2 - 73,6 | 2,87 | 2,5 - 3,3 | 0,22 | 21,8 | 19,4 - 24,3 | 97,9 |
| >20,79 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,61 | 67,3 - 73,7 | 2,88 | 2,5 - 3,3 | 0,22 | 21,9 | 19,5 - 24,4 | 97,9 |
| >20,81 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,73 | 67,5 - 73,9 | 2,89 | 2,5 - 3,3 | 0,22 | 21,9 | 19,6 - 24,5 | 97,9 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >20,91 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,86 | 67,6 - 74,0 | 2,90 | 2,5 - 3,4 | 0,22 | 22,0 | 19,6 - 24,6 | 97,9 |
| >20,96 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 70,98 | 67,7 - 74,1 | 2,92 | 2,5 - 3,4 | 0,22 | 22,1 | 19,7 - 24,6 | 97,9 |
| >20,99 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 71,11 | 67,8 - 74,2 | 2,93 | 2,5 - 3,4 | 0,22 | 22,1 | 19,8 - 24,7 | 97,9 |
| >21,01 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 71,23 | 68,0 - 74,3 | 2,94 | 2,5 - 3,4 | 0,22 | 22,2 | 19,8 - 24,8 | 97,9 |
| >21,02 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 71,36 | 68,1 - 74,5 | 2,95 | 2,6 - 3,4 | 0,22 | 22,3 | 19,9 - 24,9 | 97,9 |
| >21,07 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 71,48 | 68,2 - 74,6 | 2,97 | 2,6 - 3,4 | 0,22 | 22,4 | 20,0 - 25,0 | 98,0 |
| >21,13 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 71,61 | 68,4 - 74,7 | 2,98 | 2,6 - 3,4 | 0,21 | 22,4 | 20,0 - 25,1 | 98,0 |
| >21,16 | 84,62 | 74,7 - 91,8 | 71,73 | 68,5 - 74,8 | 2,99 | 2,6 - 3,5 | 0,21 | 22,5 | 20,1 - 25,2 | 98,0 |
| >21,18 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 71,73 | 68,5 - 74,8 | 2,95 | 2,5 - 3,4 | 0,23 | 22,3 | 19,8 - 24,9 | 97,8 |
| >21,23 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 71,86 | 68,6 - 74,9 | 2,96 | 2,6 - 3,4 | 0,23 | 22,3 | 19,9 - 25,0 | 97,8 |
| >21,28 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 71,98 | 68,7 - 75,1 | 2,97 | 2,6 - 3,5 | 0,23 | 22,4 | 19,9 - 25,1 | 97,8 |
| >21,39 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,23 | 69,0 - 75,3 | 3,00 | 2,6 - 3,5 | 0,23 | 22,6 | 20,1 - 25,3 | 97,8 |
| >21,46 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,35 | 69,1 - 75,4 | 3,01 | 2,6 - 3,5 | 0,23 | 22,6 | 20,1 - 25,4 | 97,8 |
| >21,47 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,48 | 69,2 - 75,5 | 3,03 | 2,6 - 3,5 | 0,23 | 22,7 | 20,2 - 25,5 | 97,8 |
| >21,51 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,60 | 69,4 - 75,7 | 3,04 | 2,6 - 3,5 | 0,23 | 22,8 | 20,3 - 25,6 | 97,8 |
| >21,57 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,73 | 69,5 - 75,8 | 3,06 | 2,6 - 3,6 | 0,23 | 22,9 | 20,3 - 25,6 | 97,8 |
| >21,58 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,85 | 69,6 - 75,9 | 3,07 | 2,6 - 3,6 | 0,23 | 23,0 | 20,4 - 25,7 | 97,8 |
| >21,61 | 83,33 | 73,2 - 90,8 | 72,98 | 69,8 - 76,0 | 3,08 | 2,7 - 3,6 | 0,23 | 23,0 | 20,5 - 25,8 | 97,8 |
| >21,63 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 72,98 | 69,8 - 76,0 | 3,04 | 2,6 - 3,5 | 0,25 | 22,8 | 20,2 - 25,6 | 97,7 |
| >21,65 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 73,10 | 69,9 - 76,1 | 3,05 | 2,6 - 3,6 | 0,25 | 22,9 | 20,3 - 25,7 | 97,7 |
| >21,66 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 73,23 | 70,0 - 76,3 | 3,06 | 2,6 - 3,6 | 0,25 | 22,9 | 20,3 - 25,8 | 97,7 |
| >21,76 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 73,35 | 70,1 - 76,4 | 3,08 | 2,6 - 3,6 | 0,24 | 23,0 | 20,4 - 25,9 | 97,7 |
| >21,82 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 73,47 | 70,3 - 76,5 | 3,09 | 2,6 - 3,6 | 0,24 | 23,1 | 20,5 - 26,0 | 97,7 |
| >21,86 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 73,72 | 70,5 - 76,7 | 3,12 | 2,7 - 3,6 | 0,24 | 23,3 | 20,6 - 26,2 | 97,7 |
| >21,95 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 73,85 | 70,7 - 76,9 | 3,14 | 2,7 - 3,7 | 0,24 | 23,4 | 20,7 - 26,3 | 97,7 |
| >21,98 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,10 | 70,9 - 77,1 | 3,17 | 2,7 - 3,7 | 0,24 | 23,5 | 20,8 - 26,5 | 97,7 |
| >22,03 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,22 | 71,0 - 77,2 | 3,18 | 2,7 - 3,7 | 0,24 | 23,6 | 20,9 - 26,6 | 97,7 |
| >22,11 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,35 | 71,2 - 77,3 | 3,20 | 2,7 - 3,7 | 0,24 | 23,7 | 21,0 - 26,7 | 97,7 |
| >22,27 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,47 | 71,3 - 77,5 | 3,21 | 2,7 - 3,8 | 0,24 | 23,8 | 21,1 - 26,8 | 97,7 |
| >22,64 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,60 | 71,4 - 77,6 | 3,23 | 2,8 - 3,8 | 0,24 | 23,9 | 21,1 - 26,9 | 97,7 |
| >22,65 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,72 | 71,6 - 77,7 | 3,25 | 2,8 - 3,8 | 0,24 | 24,0 | 21,2 - 27,0 | 97,7 |
| >22,67 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,84 | 71,7 - 77,8 | 3,26 | 2,8 - 3,8 | 0,24 | 24,1 | 21,3 - 27,1 | 97,7 |
| >22,85 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 74,97 | 71,8 - 77,9 | 3,28 | 2,8 - 3,8 | 0,24 | 24,2 | 21,4 - 27,2 | 97,7 |
| >22,87 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 75,09 | 72,0 - 78,1 | 3,29 | 2,8 - 3,9 | 0,24 | 24,2 | 21,4 - 27,3 | 97,7 |
| >22,94 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 75,22 | 72,1 - 78,2 | 3,31 | 2,8 - 3,9 | 0,24 | 24,3 | 21,5 - 27,4 | 97,7 |
| >22,98 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 75,34 | 72,2 - 78,3 | 3,33 | 2,8 - 3,9 | 0,24 | 24,4 | 21,6 - 27,5 | 97,7 |
| >23,02 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 75,47 | 72,3 - 78,4 | 3,34 | 2,9 - 3,9 | 0,24 | 24,5 | 21,7 - 27,6 | 97,7 |
| >23,04 | 82,05 | 71,7 - 89,8 | 75,59 | 72,5 - 78,5 | 3,36 | 2,9 - 3,9 | 0,24 | 24,6 | 21,8 - 27,7 | 97,7 |
| >23,13 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 75,59 | 72,5 - 78,5 | 3,31 | 2,8 - 3,9 | 0,25 | 24,3 | 21,5 - 27,4 | 97,6 |
| >23,27 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 75,72 | 72,6 - 78,6 | 3,33 | 2,8 - 3,9 | 0,25 | 24,4 | 21,5 - 27,6 | 97,6 |
| >23,41 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 75,84 | 72,7 - 78,8 | 3,34 | 2,8 - 3,9 | 0,25 | 24,5 | 21,6 - 27,7 | 97,6 |
| >23,57 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 75,97 | 72,9 - 78,9 | 3,36 | 2,9 - 4,0 | 0,25 | 24,6 | 21,7 - 27,8 | 97,6 |
| >23,9  | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 76,09 | 73,0 - 79,0 | 3,38 | 2,9 - 4,0 | 0,25 | 24,7 | 21,8 - 27,9 | 97,6 |
| >24,04 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 76,34 | 73,2 - 79,2 | 3,41 | 2,9 - 4,0 | 0,25 | 24,9 | 21,9 - 28,1 | 97,6 |
| >24,06 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 76,46 | 73,4 - 79,4 | 3,43 | 2,9 - 4,0 | 0,25 | 25,0 | 22,0 - 28,2 | 97,6 |
| >24,39 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 76,96 | 73,9 - 79,8 | 3,51 | 3,0 - 4,1 | 0,25 | 25,4 | 22,4 - 28,7 | 97,6 |
| >24,41 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 77,09 | 74,0 - 80,0 | 3,52 | 3,0 - 4,2 | 0,25 | 25,5 | 22,5 - 28,8 | 97,6 |
| >24,5  | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 77,21 | 74,1 - 80,1 | 3,54 | 3,0 - 4,2 | 0,25 | 25,6 | 22,6 - 28,9 | 97,6 |
| >24,53 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 77,33 | 74,3 - 80,2 | 3,56 | 3,0 - 4,2 | 0,25 | 25,7 | 22,6 - 29,0 | 97,6 |
| >24,56 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 77,46 | 74,4 - 80,3 | 3,58 | 3,0 - 4,2 | 0,25 | 25,8 | 22,7 - 29,2 | 97,6 |
| >24,62 | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 77,58 | 74,5 - 80,4 | 3,60 | 3,0 - 4,3 | 0,25 | 25,9 | 22,8 - 29,3 | 97,6 |
| >24,7  | 80,77 | 70,3 - 88,8 | 77,71 | 74,7 - 80,5 | 3,62 | 3,1 - 4,3 | 0,25 | 26,0 | 22,9 - 29,4 | 97,7 |
| >24,78 | 79,49 | 68,8 - 87,8 | 77,71 | 74,7 - 80,5 | 3,57 | 3,0 - 4,2 | 0,26 | 25,7 | 22,6 - 29,1 | 97,5 |
| >24,83 | 79,49 | 68,8 - 87,8 | 77,83 | 74,8 - 80,7 | 3,59 | 3,0 - 4,3 | 0,26 | 25,8 | 22,7 - 29,3 | 97,5 |
| >24,91 | 79,49 | 68,8 - 87,8 | 77,96 | 74,9 - 80,8 | 3,61 | 3,0 - 4,3 | 0,26 | 25,9 | 22,8 - 29,4 | 97,5 |
| >25,06 | 79,49 | 68,8 - 87,8 | 78,08 | 75,1 - 80,9 | 3,63 | 3,1 - 4,3 | 0,26 | 26,1 | 22,9 - 29,5 | 97,5 |
| >25,1  | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 78,08 | 75,1 - 80,9 | 3,57 | 3,0 - 4,3 | 0,28 | 25,7 | 22,5 - 29,2 | 97,4 |
| >25,13 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 78,21 | 75,2 - 81,0 | 3,59 | 3,0 - 4,3 | 0,28 | 25,8 | 22,6 - 29,4 | 97,4 |
| >25,47 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 78,33 | 75,3 - 81,1 | 3,61 | 3,0 - 4,3 | 0,28 | 26,0 | 22,7 - 29,5 | 97,4 |
| >25,61 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 78,58 | 75,6 - 81,4 | 3,65 | 3,1 - 4,4 | 0,28 | 26,2 | 22,9 - 29,7 | 97,4 |
| >25,64 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 78,70 | 75,7 - 81,5 | 3,67 | 3,1 - 4,4 | 0,28 | 26,3 | 23,0 - 29,9 | 97,4 |
| >26,03 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 78,83 | 75,8 - 81,6 | 3,69 | 3,1 - 4,4 | 0,28 | 26,4 | 23,1 - 30,0 | 97,4 |
| >26,13 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,08 | 76,1 - 81,8 | 3,74 | 3,1 - 4,5 | 0,28 | 26,6 | 23,3 - 30,3 | 97,4 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |      |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|------|
| >26,32 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,20 | 76,2 - 82,0 | 3,76 | 3,1 - 4,5 | 0,28 | 26,8 | 23,4 - 30,4 | 97,4 |
| >26,71 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,33 | 76,4 - 82,1 | 3,78 | 3,2 - 4,5 | 0,27 | 26,9 | 23,5 - 30,5 | 97,4 |
| >26,82 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,45 | 76,5 - 82,2 | 3,81 | 3,2 - 4,6 | 0,27 | 27,0 | 23,6 - 30,7 | 97,4 |
| >27,12 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,58 | 76,6 - 82,3 | 3,83 | 3,2 - 4,6 | 0,27 | 27,1 | 23,7 - 30,8 | 97,4 |
| >27,2  | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,83 | 76,9 - 82,5 | 3,88 | 3,2 - 4,6 | 0,27 | 27,4 | 23,9 - 31,1 | 97,4 |
| >27,23 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 79,95 | 77,0 - 82,7 | 3,90 | 3,3 - 4,7 | 0,27 | 27,5 | 24,0 - 31,2 | 97,4 |
| >27,26 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 80,07 | 77,1 - 82,8 | 3,92 | 3,3 - 4,7 | 0,27 | 27,6 | 24,1 - 31,4 | 97,4 |
| >27,32 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 80,32 | 77,4 - 83,0 | 3,97 | 3,3 - 4,8 | 0,27 | 27,9 | 24,3 - 31,7 | 97,4 |
| >27,93 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 80,45 | 77,5 - 83,1 | 4,00 | 3,3 - 4,8 | 0,27 | 28,0 | 24,5 - 31,8 | 97,4 |
| >27,96 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 80,57 | 77,7 - 83,3 | 4,03 | 3,4 - 4,8 | 0,27 | 28,1 | 24,6 - 32,0 | 97,4 |
| >28,05 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 80,70 | 77,8 - 83,4 | 4,05 | 3,4 - 4,9 | 0,27 | 28,2 | 24,7 - 32,1 | 97,4 |
| >28,11 | 78,21 | 67,4 - 86,8 | 80,82 | 77,9 - 83,5 | 4,08 | 3,4 - 4,9 | 0,27 | 28,4 | 24,8 - 32,3 | 97,4 |
| >28,13 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 80,82 | 77,9 - 83,5 | 4,01 | 3,3 - 4,8 | 0,29 | 28,0 | 24,4 - 32,0 | 97,3 |
| >28,14 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 80,95 | 78,1 - 83,6 | 4,04 | 3,3 - 4,9 | 0,29 | 28,2 | 24,5 - 32,1 | 97,3 |
| >28,94 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 81,07 | 78,2 - 83,7 | 4,06 | 3,4 - 4,9 | 0,28 | 28,3 | 24,7 - 32,3 | 97,3 |
| >28,96 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 81,20 | 78,3 - 83,8 | 4,09 | 3,4 - 4,9 | 0,28 | 28,4 | 24,8 - 32,4 | 97,3 |
| >29,11 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 81,32 | 78,4 - 84,0 | 4,12 | 3,4 - 5,0 | 0,28 | 28,6 | 24,9 - 32,6 | 97,3 |
| >29,18 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 81,44 | 78,6 - 84,1 | 4,15 | 3,4 - 5,0 | 0,28 | 28,7 | 25,0 - 32,7 | 97,3 |
| >29,27 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 81,69 | 78,8 - 84,3 | 4,20 | 3,5 - 5,1 | 0,28 | 29,0 | 25,2 - 33,0 | 97,3 |
| >29,31 | 76,92 | 66,0 - 85,7 | 81,82 | 79,0 - 84,4 | 4,23 | 3,5 - 5,1 | 0,28 | 29,1 | 25,4 - 33,2 | 97,3 |
| >29,6  | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 81,82 | 79,0 - 84,4 | 4,16 | 3,4 - 5,0 | 0,30 | 28,8 | 25,0 - 32,9 | 97,2 |
| >29,76 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 81,94 | 79,1 - 84,5 | 4,19 | 3,5 - 5,1 | 0,30 | 28,9 | 25,1 - 33,1 | 97,2 |
| >29,81 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,07 | 79,2 - 84,7 | 4,22 | 3,5 - 5,1 | 0,30 | 29,1 | 25,2 - 33,2 | 97,2 |
| >29,87 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,19 | 79,4 - 84,8 | 4,25 | 3,5 - 5,2 | 0,30 | 29,2 | 25,3 - 33,4 | 97,2 |
| >30,12 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,32 | 79,5 - 84,9 | 4,28 | 3,5 - 5,2 | 0,30 | 29,4 | 25,5 - 33,6 | 97,2 |
| >30,26 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,44 | 79,6 - 85,0 | 4,31 | 3,5 - 5,2 | 0,30 | 29,5 | 25,6 - 33,7 | 97,2 |
| >30,49 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,57 | 79,8 - 85,1 | 4,34 | 3,6 - 5,3 | 0,30 | 29,6 | 25,7 - 33,9 | 97,2 |
| >30,57 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,69 | 79,9 - 85,2 | 4,37 | 3,6 - 5,3 | 0,29 | 29,8 | 25,9 - 34,1 | 97,2 |
| >30,63 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,81 | 80,0 - 85,4 | 4,40 | 3,6 - 5,4 | 0,29 | 29,9 | 26,0 - 34,2 | 97,2 |
| >30,84 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 82,94 | 80,2 - 85,5 | 4,43 | 3,6 - 5,4 | 0,29 | 30,1 | 26,1 - 34,4 | 97,2 |
| >30,99 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 83,06 | 80,3 - 85,6 | 4,47 | 3,7 - 5,4 | 0,29 | 30,3 | 26,2 - 34,6 | 97,2 |
| >31,36 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 83,31 | 80,6 - 85,8 | 4,53 | 3,7 - 5,5 | 0,29 | 30,6 | 26,5 - 35,0 | 97,2 |
| >31,56 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 83,56 | 80,8 - 86,1 | 4,60 | 3,8 - 5,6 | 0,29 | 30,9 | 26,8 - 35,3 | 97,2 |
| >31,71 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 83,69 | 80,9 - 86,2 | 4,64 | 3,8 - 5,7 | 0,29 | 31,1 | 26,9 - 35,5 | 97,3 |
| >31,76 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 83,81 | 81,1 - 86,3 | 4,67 | 3,8 - 5,7 | 0,29 | 31,2 | 27,1 - 35,7 | 97,3 |
| >31,8  | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 83,94 | 81,2 - 86,4 | 4,71 | 3,8 - 5,8 | 0,29 | 31,4 | 27,2 - 35,9 | 97,3 |
| >31,89 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 84,06 | 81,3 - 86,5 | 4,75 | 3,9 - 5,8 | 0,29 | 31,6 | 27,3 - 36,1 | 97,3 |
| >32,59 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 84,18 | 81,5 - 86,6 | 4,78 | 3,9 - 5,9 | 0,29 | 31,7 | 27,5 - 36,3 | 97,3 |
| >32,62 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 84,31 | 81,6 - 86,8 | 4,82 | 3,9 - 5,9 | 0,29 | 31,9 | 27,6 - 36,5 | 97,3 |
| >32,83 | 75,64 | 64,6 - 84,7 | 84,43 | 81,7 - 86,9 | 4,86 | 4,0 - 6,0 | 0,29 | 32,1 | 27,8 - 36,7 | 97,3 |
| >33,68 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 84,43 | 81,7 - 86,9 | 4,78 | 3,9 - 5,9 | 0,30 | 31,7 | 27,4 - 36,3 | 97,1 |
| >34,15 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 84,56 | 81,9 - 87,0 | 4,82 | 3,9 - 5,9 | 0,30 | 31,9 | 27,5 - 36,5 | 97,1 |
| >34,29 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 84,68 | 82,0 - 87,1 | 4,85 | 3,9 - 6,0 | 0,30 | 32,0 | 27,7 - 36,7 | 97,1 |
| >34,34 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 84,81 | 82,1 - 87,2 | 4,89 | 4,0 - 6,0 | 0,30 | 32,2 | 27,8 - 36,9 | 97,1 |
| >34,58 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 84,93 | 82,3 - 87,3 | 4,93 | 4,0 - 6,1 | 0,30 | 32,4 | 28,0 - 37,2 | 97,2 |
| >35,55 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 85,06 | 82,4 - 87,5 | 4,98 | 4,0 - 6,1 | 0,30 | 32,6 | 28,1 - 37,4 | 97,2 |
| >35,73 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 85,18 | 82,5 - 87,6 | 5,02 | 4,1 - 6,2 | 0,30 | 32,8 | 28,3 - 37,6 | 97,2 |
| >35,76 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 85,31 | 82,7 - 87,7 | 5,06 | 4,1 - 6,3 | 0,30 | 33,0 | 28,5 - 37,8 | 97,2 |
| >35,79 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 85,43 | 82,8 - 87,8 | 5,10 | 4,1 - 6,3 | 0,30 | 33,1 | 28,6 - 38,0 | 97,2 |
| >36,09 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 85,55 | 82,9 - 87,9 | 5,15 | 4,2 - 6,4 | 0,30 | 33,3 | 28,8 - 38,2 | 97,2 |
| >36,22 | 74,36 | 63,2 - 83,6 | 85,68 | 83,1 - 88,0 | 5,19 | 4,2 - 6,4 | 0,30 | 33,5 | 28,9 - 38,4 | 97,2 |
| >36,26 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 85,68 | 83,1 - 88,0 | 5,10 | 4,1 - 6,3 | 0,31 | 33,1 | 28,5 - 38,1 | 97,0 |
| >36,32 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 85,80 | 83,2 - 88,1 | 5,15 | 4,1 - 6,4 | 0,31 | 33,3 | 28,7 - 38,3 | 97,0 |
| >36,43 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 85,93 | 83,3 - 88,3 | 5,19 | 4,2 - 6,5 | 0,31 | 33,5 | 28,9 - 38,5 | 97,0 |
| >36,59 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,05 | 83,5 - 88,4 | 5,24 | 4,2 - 6,5 | 0,31 | 33,7 | 29,0 - 38,8 | 97,1 |
| >36,64 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,18 | 83,6 - 88,5 | 5,29 | 4,2 - 6,6 | 0,31 | 33,9 | 29,2 - 39,0 | 97,1 |
| >36,71 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,30 | 83,7 - 88,6 | 5,33 | 4,3 - 6,6 | 0,31 | 34,1 | 29,4 - 39,2 | 97,1 |
| >36,79 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,43 | 83,9 - 88,7 | 5,38 | 4,3 - 6,7 | 0,31 | 34,3 | 29,6 - 39,5 | 97,1 |
| >37,37 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,55 | 84,0 - 88,8 | 5,43 | 4,4 - 6,8 | 0,31 | 34,5 | 29,7 - 39,7 | 97,1 |
| >37,43 | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,67 | 84,1 - 88,9 | 5,48 | 4,4 - 6,8 | 0,31 | 34,8 | 29,9 - 39,9 | 97,1 |
| >37,5  | 73,08 | 61,8 - 82,5 | 86,80 | 84,3 - 89,1 | 5,54 | 4,4 - 6,9 | 0,31 | 35,0 | 30,1 - 40,2 | 97,1 |
| >37,59 | 71,79 | 60,5 - 81,4 | 86,92 | 84,4 - 89,2 | 5,49 | 4,4 - 6,9 | 0,32 | 34,8 | 29,8 - 40,1 | 96,9 |
| >37,68 | 71,79 | 60,5 - 81,4 | 87,05 | 84,5 - 89,3 | 5,54 | 4,4 - 7,0 | 0,32 | 35,0 | 30,0 - 40,3 | 96,9 |
| >37,88 | 71,79 | 60,5 - 81,4 | 87,17 | 84,7 - 89,4 | 5,60 | 4,5 - 7,0 | 0,32 | 35,2 | 30,2 - 40,6 | 97,0 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs). The ARR value corresponding to the YI is highlighted in yellow.**

|                  |              |                    |              |                    |             |                  |             |             |                    |             |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|
| >37,92           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 87,30        | 84,8 - 89,5        | 5,65        | 4,5 - 7,1        | 0,32        | 35,4        | 30,4 - 40,8        | 97,0        |
| >38,1            | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 87,42        | 84,9 - 89,6        | 5,71        | 4,5 - 7,2        | 0,32        | 35,7        | 30,6 - 41,1        | 97,0        |
| >38,24           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 87,55        | 85,1 - 89,8        | 5,77        | 4,6 - 7,3        | 0,32        | 35,9        | 30,8 - 41,3        | 97,0        |
| >38,62           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 87,67        | 85,2 - 89,9        | 5,82        | 4,6 - 7,3        | 0,32        | 36,1        | 31,0 - 41,6        | 97,0        |
| >38,91           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 87,80        | 85,3 - 90,0        | 5,88        | 4,7 - 7,4        | 0,32        | 36,4        | 31,2 - 41,9        | 97,0        |
| >38,97           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 87,92        | 85,5 - 90,1        | 5,94        | 4,7 - 7,5        | 0,32        | 36,6        | 31,4 - 42,2        | 97,0        |
| >39,02           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 88,04        | 85,6 - 90,2        | 6,01        | 4,8 - 7,6        | 0,32        | 36,8        | 31,6 - 42,4        | 97,0        |
| >39,27           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 88,17        | 85,7 - 90,3        | 6,07        | 4,8 - 7,7        | 0,32        | 37,1        | 31,8 - 42,7        | 97,0        |
| >39,33           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 88,29        | 85,9 - 90,4        | 6,13        | 4,8 - 7,8        | 0,32        | 37,3        | 32,0 - 43,0        | 97,0        |
| >39,57           | 71,79        | 60,5 - 81,4        | 88,42        | 86,0 - 90,5        | 6,20        | 4,9 - 7,9        | 0,32        | 37,6        | 32,2 - 43,3        | 97,0        |
| <b>&gt;39,63</b> | <b>70,51</b> | <b>59,1 - 80,3</b> | <b>88,54</b> | <b>86,1 - 90,7</b> | <b>6,15</b> | <b>4,8 - 7,8</b> | <b>0,33</b> | <b>37,4</b> | <b>32,0 - 43,2</b> | <b>96,9</b> |
| >40,09           | 70,51        | 59,1 - 80,3        | 88,67        | 86,3 - 90,8        | 6,22        | 4,9 - 7,9        | 0,33        | 37,7        | 32,2 - 43,5        | 96,9        |
| >40,12           | 70,51        | 59,1 - 80,3        | 88,79        | 86,4 - 90,9        | 6,29        | 4,9 - 8,0        | 0,33        | 37,9        | 32,4 - 43,8        | 96,9        |
| >40,45           | 70,51        | 59,1 - 80,3        | 88,92        | 86,5 - 91,0        | 6,36        | 5,0 - 8,1        | 0,33        | 38,2        | 32,6 - 44,1        | 96,9        |
| >40,65           | 69,23        | 57,8 - 79,2        | 89,17        | 86,8 - 91,2        | 6,39        | 5,0 - 8,2        | 0,35        | 38,3        | 32,6 - 44,3        | 96,8        |
| >41,32           | 69,23        | 57,8 - 79,2        | 89,29        | 86,9 - 91,3        | 6,46        | 5,0 - 8,3        | 0,34        | 38,6        | 32,9 - 44,6        | 96,8        |
| >42,25           | 67,95        | 56,4 - 78,1        | 89,29        | 86,9 - 91,3        | 6,34        | 4,9 - 8,2        | 0,36        | 38,1        | 32,4 - 44,2        | 96,6        |
| >42,61           | 67,95        | 56,4 - 78,1        | 89,41        | 87,1 - 91,5        | 6,42        | 5,0 - 8,3        | 0,36        | 38,4        | 32,6 - 44,5        | 96,6        |
| >43,19           | 67,95        | 56,4 - 78,1        | 89,54        | 87,2 - 91,6        | 6,50        | 5,0 - 8,4        | 0,36        | 38,7        | 32,9 - 44,8        | 96,6        |
| >43,56           | 67,95        | 56,4 - 78,1        | 89,66        | 87,3 - 91,7        | 6,57        | 5,1 - 8,5        | 0,36        | 39,0        | 33,1 - 45,2        | 96,6        |
| >43,96           | 67,95        | 56,4 - 78,1        | 89,79        | 87,5 - 91,8        | 6,65        | 5,2 - 8,6        | 0,36        | 39,3        | 33,4 - 45,5        | 96,6        |
| >44,26           | 66,67        | 55,1 - 76,9        | 89,79        | 87,5 - 91,8        | 6,53        | 5,0 - 8,5        | 0,37        | 38,8        | 32,9 - 45,1        | 96,5        |
| >44,33           | 66,67        | 55,1 - 76,9        | 89,91        | 87,6 - 91,9        | 6,61        | 5,1 - 8,6        | 0,37        | 39,1        | 33,1 - 45,4        | 96,5        |
| >44,34           | 66,67        | 55,1 - 76,9        | 90,04        | 87,8 - 92,0        | 6,69        | 5,2 - 8,7        | 0,37        | 39,4        | 33,4 - 45,8        | 96,5        |
| >44,44           | 65,38        | 53,8 - 75,8        | 90,04        | 87,8 - 92,0        | 6,56        | 5,0 - 8,5        | 0,38        | 38,9        | 32,9 - 45,3        | 96,4        |
| >45,55           | 65,38        | 53,8 - 75,8        | 90,16        | 87,9 - 92,1        | 6,65        | 5,1 - 8,7        | 0,38        | 39,2        | 33,1 - 45,7        | 96,4        |
| >46,03           | 65,38        | 53,8 - 75,8        | 90,29        | 88,0 - 92,2        | 6,73        | 5,2 - 8,8        | 0,38        | 39,5        | 33,4 - 46,0        | 96,4        |
| >46,16           | 65,38        | 53,8 - 75,8        | 90,41        | 88,2 - 92,4        | 6,82        | 5,2 - 8,9        | 0,38        | 39,8        | 33,7 - 46,4        | 96,4        |
| >46,65           | 65,38        | 53,8 - 75,8        | 90,54        | 88,3 - 92,5        | 6,91        | 5,3 - 9,0        | 0,38        | 40,2        | 33,9 - 46,7        | 96,4        |
| >46,75           | 64,10        | 52,4 - 74,7        | 90,66        | 88,4 - 92,6        | 6,86        | 5,2 - 9,0        | 0,40        | 40,0        | 33,7 - 46,7        | 96,3        |
| >46,78           | 64,10        | 52,4 - 74,7        | 90,78        | 88,6 - 92,7        | 6,96        | 5,3 - 9,1        | 0,40        | 40,3        | 34,0 - 47,0        | 96,3        |
| >47,04           | 64,10        | 52,4 - 74,7        | 90,91        | 88,7 - 92,8        | 7,05        | 5,4 - 9,3        | 0,39        | 40,7        | 34,2 - 47,4        | 96,3        |
| >47,07           | 64,10        | 52,4 - 74,7        | 91,03        | 88,8 - 92,9        | 7,15        | 5,4 - 9,4        | 0,39        | 41,0        | 34,5 - 47,8        | 96,3        |
| >47,42           | 64,10        | 52,4 - 74,7        | 91,16        | 89,0 - 93,0        | 7,25        | 5,5 - 9,6        | 0,39        | 41,3        | 34,8 - 48,2        | 96,3        |
| >47,75           | 62,82        | 51,1 - 73,5        | 91,16        | 89,0 - 93,0        | 7,10        | 5,4 - 9,4        | 0,41        | 40,8        | 34,3 - 47,7        | 96,2        |
| >48,07           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,16        | 89,0 - 93,0        | 6,96        | 5,2 - 9,2        | 0,42        | 40,3        | 33,7 - 47,3        | 96,1        |
| >48,12           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,28        | 89,1 - 93,1        | 7,06        | 5,3 - 9,4        | 0,42        | 40,7        | 34,0 - 47,7        | 96,1        |
| >48,14           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,41        | 89,3 - 93,3        | 7,16        | 5,4 - 9,5        | 0,42        | 41,0        | 34,3 - 48,1        | 96,1        |
| >48,36           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,53        | 89,4 - 93,4        | 7,27        | 5,5 - 9,7        | 0,42        | 41,4        | 34,6 - 48,5        | 96,1        |
| >49,46           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,66        | 89,5 - 93,5        | 7,38        | 5,5 - 9,8        | 0,42        | 41,7        | 34,9 - 48,9        | 96,1        |
| >49,68           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,78        | 89,7 - 93,6        | 7,49        | 5,6 - 10,0       | 0,42        | 42,1        | 35,2 - 49,3        | 96,1        |
| >50,44           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 91,91        | 89,8 - 93,7        | 7,60        | 5,7 - 10,2       | 0,42        | 42,5        | 35,6 - 49,7        | 96,1        |
| >50,61           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,03        | 89,9 - 93,8        | 7,72        | 5,8 - 10,4       | 0,42        | 42,9        | 35,9 - 50,1        | 96,1        |
| >50,63           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,15        | 90,1 - 93,9        | 7,84        | 5,8 - 10,5       | 0,42        | 43,2        | 36,2 - 50,6        | 96,1        |
| >52,3            | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,28        | 90,2 - 94,0        | 7,97        | 5,9 - 10,7       | 0,42        | 43,6        | 36,5 - 51,0        | 96,1        |
| >53,19           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,40        | 90,3 - 94,1        | 8,10        | 6,0 - 10,9       | 0,42        | 44,0        | 36,9 - 51,5        | 96,1        |
| >53,35           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,53        | 90,5 - 94,2        | 8,24        | 6,1 - 11,1       | 0,42        | 44,4        | 37,2 - 51,9        | 96,1        |
| >53,63           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,65        | 90,6 - 94,4        | 8,38        | 6,2 - 11,3       | 0,42        | 44,9        | 37,6 - 52,4        | 96,1        |
| >53,79           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,78        | 90,8 - 94,5        | 8,52        | 6,3 - 11,5       | 0,41        | 45,3        | 37,9 - 52,9        | 96,1        |
| >54,51           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 92,90        | 90,9 - 94,6        | 8,67        | 6,4 - 11,8       | 0,41        | 45,7        | 38,3 - 53,3        | 96,1        |
| >55,61           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 93,03        | 91,0 - 94,7        | 8,82        | 6,5 - 12,0       | 0,41        | 46,2        | 38,7 - 53,8        | 96,1        |
| >55,88           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 93,15        | 91,2 - 94,8        | 8,98        | 6,6 - 12,2       | 0,41        | 46,6        | 39,0 - 54,3        | 96,1        |
| >56,64           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 93,40        | 91,5 - 95,0        | 9,32        | 6,8 - 12,8       | 0,41        | 47,5        | 39,8 - 55,3        | 96,2        |
| >56,71           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 93,52        | 91,6 - 95,1        | 9,50        | 6,9 - 13,0       | 0,41        | 48,0        | 40,2 - 55,9        | 96,2        |
| >56,91           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 93,65        | 91,7 - 95,2        | 9,69        | 7,0 - 13,3       | 0,41        | 48,5        | 40,6 - 56,4        | 96,2        |
| >56,99           | 61,54        | 49,8 - 72,3        | 93,77        | 91,9 - 95,3        | 9,88        | 7,2 - 13,6       | 0,41        | 49,0        | 41,1 - 57,0        | 96,2        |
| >57,15           | 60,26        | 48,5 - 71,2        | 93,77        | 91,9 - 95,3        | 9,68        | 7,0 - 13,4       | 0,42        | 48,5        | 40,5 - 56,5        | 96,0        |
| >57,3            | 60,26        | 48,5 - 71,2        | 93,90        | 92,0 - 95,5        | 9,87        | 7,1 - 13,7       | 0,42        | 49,0        | 40,9 - 57,1        | 96,1        |
| >57,93           | 60,26        | 48,5 - 71,2        | 94,02        | 92,2 - 95,6        | 10,08       | 7,3 - 14,0       | 0,42        | 49,5        | 41,4 - 57,6        | 96,1        |
| >58,54           | 58,97        | 47,3 - 70,0        | 94,02        | 92,2 - 95,6        | 9,87        | 7,1 - 13,7       | 0,44        | 48,9        | 40,8 - 57,2        | 95,9        |
| >60,67           | 58,97        | 47,3 - 70,0        | 94,15        | 92,3 - 95,7        | 10,08       | 7,2 - 14,1       | 0,44        | 49,5        | 41,2 - 57,7        | 95,9        |
| >61,22           | 58,97        | 47,3 - 70,0        | 94,27        | 92,4 - 95,8        | 10,29       | 7,4 - 14,4       | 0,44        | 50,0        | 41,7 - 58,3        | 95,9        |
| >61,51           | 58,97        | 47,3 - 70,0        | 94,40        | 92,6 - 95,9        | 10,52       | 7,5 - 14,8       | 0,43        | 50,5        | 42,1 - 58,9        | 95,9        |
| >62,09           | 58,97        | 47,3 - 70,0        | 94,52        | 92,7 - 96,0        | 10,76       | 7,6 - 15,1       | 0,43        | 51,1        | 42,6 - 59,5        | 96,0        |



**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|         |       |             |       |             |       |             |      |      |             |      |
|---------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|------|------|-------------|------|
| >62,7   | 58,97 | 47,3 - 70,0 | 94,65 | 92,9 - 96,1 | 11,01 | 7,8 - 15,5  | 0,43 | 51,7 | 43,1 - 60,2 | 96,0 |
| >63,19  | 57,69 | 46,0 - 68,8 | 94,65 | 92,9 - 96,1 | 10,77 | 7,6 - 15,2  | 0,45 | 51,1 | 42,5 - 59,7 | 95,8 |
| >63,75  | 56,41 | 44,7 - 67,6 | 94,65 | 92,9 - 96,1 | 10,53 | 7,4 - 15,0  | 0,46 | 50,6 | 41,9 - 59,2 | 95,7 |
| >63,99  | 56,41 | 44,7 - 67,6 | 94,77 | 93,0 - 96,2 | 10,79 | 7,6 - 15,4  | 0,46 | 51,2 | 42,4 - 59,9 | 95,7 |
| >65,21  | 56,41 | 44,7 - 67,6 | 94,89 | 93,1 - 96,3 | 11,05 | 7,7 - 15,8  | 0,46 | 51,8 | 42,9 - 60,5 | 95,7 |
| >65,23  | 56,41 | 44,7 - 67,6 | 95,02 | 93,3 - 96,4 | 11,32 | 7,9 - 16,2  | 0,46 | 52,4 | 43,4 - 61,2 | 95,7 |
| >65,45  | 56,41 | 44,7 - 67,6 | 95,14 | 93,4 - 96,5 | 11,61 | 8,1 - 16,7  | 0,46 | 53,0 | 44,0 - 61,9 | 95,7 |
| >65,49  | 55,13 | 43,4 - 66,4 | 95,14 | 93,4 - 96,5 | 11,35 | 7,9 - 16,4  | 0,47 | 52,4 | 43,3 - 61,4 | 95,6 |
| >65,94  | 55,13 | 43,4 - 66,4 | 95,27 | 93,6 - 96,6 | 11,65 | 8,1 - 16,9  | 0,47 | 53,1 | 43,9 - 62,1 | 95,6 |
| >66,76  | 55,13 | 43,4 - 66,4 | 95,39 | 93,7 - 96,7 | 11,96 | 8,2 - 17,4  | 0,47 | 53,8 | 44,5 - 62,8 | 95,6 |
| >67,23  | 53,85 | 42,2 - 65,2 | 95,39 | 93,7 - 96,7 | 11,69 | 8,0 - 17,0  | 0,48 | 53,2 | 43,8 - 62,3 | 95,5 |
| >68,58  | 53,85 | 42,2 - 65,2 | 95,52 | 93,8 - 96,8 | 12,01 | 8,2 - 17,6  | 0,48 | 53,8 | 44,4 - 63,0 | 95,5 |
| >69,27  | 53,85 | 42,2 - 65,2 | 95,64 | 94,0 - 96,9 | 12,35 | 8,4 - 18,1  | 0,48 | 54,5 | 45,0 - 63,8 | 95,5 |
| >70,28  | 53,85 | 42,2 - 65,2 | 95,77 | 94,1 - 97,1 | 12,72 | 8,6 - 18,7  | 0,48 | 55,3 | 45,6 - 64,5 | 95,5 |
| >70,34  | 53,85 | 42,2 - 65,2 | 95,89 | 94,3 - 97,2 | 13,10 | 8,9 - 19,4  | 0,48 | 56,0 | 46,2 - 65,3 | 95,5 |
| >72,54  | 52,56 | 40,9 - 64,0 | 95,89 | 94,3 - 97,2 | 12,79 | 8,6 - 19,0  | 0,49 | 55,4 | 45,6 - 64,8 | 95,4 |
| >74,71  | 52,56 | 40,9 - 64,0 | 96,01 | 94,4 - 97,3 | 13,19 | 8,8 - 19,7  | 0,49 | 56,2 | 46,2 - 65,6 | 95,4 |
| >75,43  | 52,56 | 40,9 - 64,0 | 96,14 | 94,6 - 97,4 | 13,62 | 9,1 - 20,4  | 0,49 | 56,9 | 46,9 - 66,5 | 95,4 |
| >75,54  | 52,56 | 40,9 - 64,0 | 96,26 | 94,7 - 97,5 | 14,07 | 9,3 - 21,2  | 0,49 | 57,7 | 47,6 - 67,3 | 95,4 |
| >76,05  | 52,56 | 40,9 - 64,0 | 96,39 | 94,9 - 97,6 | 14,55 | 9,6 - 22,0  | 0,49 | 58,6 | 48,3 - 68,2 | 95,4 |
| >76,09  | 51,28 | 39,7 - 62,8 | 96,39 | 94,9 - 97,6 | 14,20 | 9,4 - 21,6  | 0,51 | 58,0 | 47,6 - 67,7 | 95,3 |
| >76,83  | 51,28 | 39,7 - 62,8 | 96,51 | 95,0 - 97,7 | 14,71 | 9,6 - 22,5  | 0,50 | 58,8 | 48,3 - 68,6 | 95,3 |
| >77,93  | 51,28 | 39,7 - 62,8 | 96,64 | 95,1 - 97,8 | 15,25 | 9,9 - 23,4  | 0,50 | 59,7 | 49,1 - 69,5 | 95,3 |
| >80,66  | 51,28 | 39,7 - 62,8 | 96,76 | 95,3 - 97,9 | 15,84 | 10,2 - 24,5 | 0,50 | 60,6 | 49,9 - 70,4 | 95,3 |
| >82,06  | 50,00 | 38,5 - 61,5 | 96,76 | 95,3 - 97,9 | 15,44 | 10,0 - 23,9 | 0,52 | 60,0 | 49,2 - 69,9 | 95,2 |
| >83,09  | 50,00 | 38,5 - 61,5 | 96,89 | 95,4 - 98,0 | 16,06 | 10,3 - 25,1 | 0,52 | 60,9 | 50,0 - 70,9 | 95,2 |
| >87,48  | 50,00 | 38,5 - 61,5 | 97,01 | 95,6 - 98,1 | 16,73 | 10,6 - 26,3 | 0,52 | 61,9 | 50,8 - 71,9 | 95,2 |
| >89,97  | 50,00 | 38,5 - 61,5 | 97,14 | 95,7 - 98,2 | 17,46 | 11,0 - 27,6 | 0,51 | 62,9 | 51,7 - 72,9 | 95,2 |
| >90,01  | 50,00 | 38,5 - 61,5 | 97,26 | 95,9 - 98,3 | 18,25 | 11,4 - 29,1 | 0,51 | 63,9 | 52,6 - 73,9 | 95,2 |
| >92,1   | 48,72 | 37,2 - 60,3 | 97,26 | 95,9 - 98,3 | 17,78 | 11,1 - 28,5 | 0,53 | 63,3 | 51,9 - 73,4 | 95,1 |
| >93,03  | 48,72 | 37,2 - 60,3 | 97,38 | 96,0 - 98,4 | 18,63 | 11,5 - 30,1 | 0,53 | 64,4 | 52,8 - 74,5 | 95,1 |
| >94,51  | 47,44 | 36,0 - 59,1 | 97,38 | 96,0 - 98,4 | 18,14 | 11,2 - 29,4 | 0,54 | 63,8 | 52,1 - 74,1 | 95,0 |
| >94,72  | 46,15 | 34,8 - 57,8 | 97,38 | 96,0 - 98,4 | 17,65 | 10,9 - 28,7 | 0,55 | 63,2 | 51,3 - 73,6 | 94,9 |
| >97,56  | 44,87 | 33,6 - 56,6 | 97,38 | 96,0 - 98,4 | 17,16 | 10,5 - 28,0 | 0,57 | 62,5 | 50,6 - 73,1 | 94,8 |
| >97,7   | 44,87 | 33,6 - 56,6 | 97,51 | 96,2 - 98,5 | 18,02 | 11,0 - 29,6 | 0,57 | 63,6 | 51,5 - 74,2 | 94,8 |
| >98,04  | 44,87 | 33,6 - 56,6 | 97,63 | 96,3 - 98,6 | 18,96 | 11,4 - 31,5 | 0,56 | 64,8 | 52,6 - 75,4 | 94,8 |
| >99,44  | 43,59 | 32,4 - 55,3 | 97,63 | 96,3 - 98,6 | 18,42 | 11,1 - 30,7 | 0,58 | 64,2 | 51,8 - 74,9 | 94,7 |
| >100    | 43,59 | 32,4 - 55,3 | 97,76 | 96,5 - 98,7 | 19,45 | 11,5 - 32,8 | 0,58 | 65,4 | 52,8 - 76,1 | 94,7 |
| >100,23 | 43,59 | 32,4 - 55,3 | 97,88 | 96,6 - 98,8 | 20,59 | 12,1 - 35,1 | 0,58 | 66,7 | 54,0 - 77,3 | 94,7 |
| >101,12 | 42,31 | 31,2 - 54,0 | 97,88 | 96,6 - 98,8 | 19,98 | 11,7 - 34,2 | 0,59 | 66,0 | 53,2 - 76,9 | 94,6 |
| >101,48 | 42,31 | 31,2 - 54,0 | 98,01 | 96,8 - 98,9 | 21,23 | 12,3 - 36,8 | 0,59 | 67,3 | 54,3 - 78,1 | 94,6 |
| >103,16 | 41,03 | 30,0 - 52,7 | 98,01 | 96,8 - 98,9 | 20,59 | 11,8 - 35,8 | 0,60 | 66,7 | 53,5 - 77,7 | 94,5 |
| >104,19 | 39,74 | 28,8 - 51,5 | 98,01 | 96,8 - 98,9 | 19,95 | 11,4 - 34,8 | 0,61 | 66,0 | 52,6 - 77,2 | 94,4 |
| >105,47 | 38,46 | 27,7 - 50,2 | 98,01 | 96,8 - 98,9 | 19,30 | 11,0 - 33,8 | 0,63 | 65,2 | 51,7 - 76,7 | 94,3 |
| >105,69 | 37,18 | 26,5 - 48,9 | 98,01 | 96,8 - 98,9 | 18,66 | 10,6 - 32,8 | 0,64 | 64,4 | 50,8 - 76,1 | 94,1 |
| >107,71 | 37,18 | 26,5 - 48,9 | 98,13 | 96,9 - 99,0 | 19,90 | 11,2 - 35,5 | 0,64 | 65,9 | 52,0 - 77,5 | 94,1 |
| >108,15 | 35,90 | 25,3 - 47,6 | 98,13 | 96,9 - 99,0 | 19,22 | 10,7 - 34,4 | 0,65 | 65,1 | 51,0 - 77,0 | 94,0 |
| >108,37 | 34,62 | 24,2 - 46,2 | 98,13 | 96,9 - 99,0 | 18,53 | 10,3 - 33,3 | 0,67 | 64,3 | 50,0 - 76,4 | 93,9 |
| >109,55 | 34,62 | 24,2 - 46,2 | 98,26 | 97,1 - 99,0 | 19,85 | 10,9 - 36,3 | 0,67 | 65,9 | 51,4 - 77,9 | 93,9 |
| >111,26 | 33,33 | 23,1 - 44,9 | 98,26 | 97,1 - 99,0 | 19,12 | 10,4 - 35,1 | 0,68 | 65,0 | 50,3 - 77,3 | 93,8 |
| >111,59 | 32,05 | 21,9 - 43,6 | 98,26 | 97,1 - 99,0 | 18,38 | 10,0 - 33,9 | 0,69 | 64,1 | 49,2 - 76,7 | 93,7 |
| >112,41 | 30,77 | 20,8 - 42,2 | 98,26 | 97,1 - 99,0 | 17,65 | 9,5 - 32,7  | 0,70 | 63,2 | 48,1 - 76,1 | 93,6 |
| >114,74 | 30,77 | 20,8 - 42,2 | 98,38 | 97,2 - 99,1 | 19,01 | 10,1 - 35,8 | 0,70 | 64,9 | 49,5 - 77,7 | 93,6 |
| >116,62 | 29,49 | 19,7 - 40,9 | 98,38 | 97,2 - 99,1 | 18,21 | 9,6 - 34,5  | 0,72 | 63,9 | 48,3 - 77,0 | 93,5 |
| >117,56 | 28,21 | 18,6 - 39,5 | 98,38 | 97,2 - 99,1 | 17,42 | 9,1 - 33,2  | 0,73 | 62,9 | 47,0 - 76,3 | 93,4 |
| >118,9  | 26,92 | 17,5 - 38,2 | 98,38 | 97,2 - 99,1 | 16,63 | 8,7 - 31,9  | 0,74 | 61,8 | 45,7 - 75,6 | 93,3 |
| >119,69 | 25,64 | 16,4 - 36,8 | 98,38 | 97,2 - 99,1 | 15,84 | 8,2 - 30,6  | 0,76 | 60,6 | 44,3 - 74,8 | 93,2 |
| >124,27 | 24,36 | 15,3 - 35,4 | 98,38 | 97,2 - 99,1 | 15,05 | 7,7 - 29,3  | 0,77 | 59,4 | 42,9 - 74,0 | 93,1 |
| >125,76 | 24,36 | 15,3 - 35,4 | 98,51 | 97,4 - 99,2 | 16,30 | 8,2 - 32,3  | 0,77 | 61,3 | 44,4 - 75,8 | 93,1 |
| >128,05 | 24,36 | 15,3 - 35,4 | 98,63 | 97,6 - 99,3 | 17,78 | 8,8 - 36,0  | 0,77 | 63,3 | 46,0 - 77,8 | 93,1 |
| >129,4  | 24,36 | 15,3 - 35,4 | 98,75 | 97,7 - 99,4 | 19,56 | 9,4 - 40,6  | 0,77 | 65,5 | 47,8 - 79,8 | 93,1 |
| >131,01 | 21,79 | 13,2 - 32,6 | 98,75 | 97,7 - 99,4 | 17,50 | 8,3 - 36,9  | 0,79 | 63,0 | 44,6 - 78,2 | 92,9 |
| >138,29 | 21,79 | 13,2 - 32,6 | 98,88 | 97,9 - 99,5 | 19,45 | 9,0 - 42,2  | 0,79 | 65,4 | 46,6 - 80,4 | 92,9 |
| >140,24 | 20,51 | 12,2 - 31,2 | 98,88 | 97,9 - 99,5 | 18,30 | 8,4 - 40,0  | 0,80 | 64,0 | 44,8 - 79,5 | 92,8 |

**Table S2. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 2, from merged dataset (45 - 60 yrs).**

|          |       |             |        |              |       |             |      |      |             |      |
|----------|-------|-------------|--------|--------------|-------|-------------|------|------|-------------|------|
| >140,63  | 19,23 | 11,2 - 29,7 | 98,88  | 97,9 - 99,5  | 17,16 | 7,8 - 37,9  | 0,82 | 62,5 | 43,0 - 78,6 | 92,6 |
| >147,32  | 19,23 | 11,2 - 29,7 | 99,00  | 98,0 - 99,6  | 19,30 | 8,5 - 44,1  | 0,82 | 65,2 | 45,1 - 81,1 | 92,7 |
| >159,21  | 17,95 | 10,2 - 28,3 | 99,00  | 98,0 - 99,6  | 18,02 | 7,8 - 41,6  | 0,83 | 63,6 | 43,1 - 80,2 | 92,5 |
| >172,41  | 16,67 | 9,2 - 26,8  | 99,00  | 98,0 - 99,6  | 16,73 | 7,2 - 39,1  | 0,84 | 61,9 | 41,0 - 79,2 | 92,4 |
| >177,1   | 15,38 | 8,2 - 25,3  | 99,00  | 98,0 - 99,6  | 15,44 | 6,5 - 36,6  | 0,85 | 60,0 | 38,7 - 78,1 | 92,3 |
| >182,93  | 15,38 | 8,2 - 25,3  | 99,13  | 98,2 - 99,6  | 17,65 | 7,2 - 43,5  | 0,85 | 63,2 | 41,0 - 80,9 | 92,3 |
| >191,74  | 14,10 | 7,3 - 23,8  | 99,13  | 98,2 - 99,6  | 16,18 | 6,5 - 40,5  | 0,87 | 61,1 | 38,5 - 79,7 | 92,2 |
| >194,4   | 14,10 | 7,3 - 23,8  | 99,25  | 98,4 - 99,7  | 18,87 | 7,2 - 49,6  | 0,87 | 64,7 | 41,1 - 82,8 | 92,2 |
| >196,86  | 14,10 | 7,3 - 23,8  | 99,38  | 98,6 - 99,8  | 22,65 | 8,1 - 63,5  | 0,86 | 68,7 | 44,0 - 86,1 | 92,3 |
| >198,78  | 12,82 | 6,3 - 22,3  | 99,38  | 98,6 - 99,8  | 20,59 | 7,2 - 58,7  | 0,88 | 66,7 | 41,2 - 85,1 | 92,1 |
| >201,56  | 11,54 | 5,4 - 20,8  | 99,38  | 98,6 - 99,8  | 18,53 | 6,4 - 53,9  | 0,89 | 64,3 | 38,2 - 84,0 | 92,0 |
| >206,95  | 10,26 | 4,5 - 19,2  | 99,38  | 98,6 - 99,8  | 16,47 | 5,5 - 49,1  | 0,90 | 61,5 | 34,9 - 82,7 | 91,9 |
| >210,06  | 10,26 | 4,5 - 19,2  | 99,50  | 98,7 - 99,9  | 20,59 | 6,3 - 66,8  | 0,90 | 66,7 | 38,1 - 86,7 | 91,9 |
| >222,33  | 10,26 | 4,5 - 19,2  | 99,63  | 98,9 - 99,9  | 27,45 | 7,4 - 101,4 | 0,90 | 72,7 | 41,9 - 90,8 | 92,0 |
| >236,83  | 8,97  | 3,7 - 17,6  | 99,63  | 98,9 - 99,9  | 24,02 | 6,3 - 91,0  | 0,91 | 70,0 | 38,1 - 89,8 | 91,8 |
| >308,94  | 7,69  | 2,9 - 16,0  | 99,63  | 98,9 - 99,9  | 20,59 | 5,3 - 80,7  | 0,93 | 66,7 | 33,8 - 88,7 | 91,7 |
| >328,05  | 6,41  | 2,1 - 14,3  | 99,63  | 98,9 - 99,9  | 17,16 | 4,2 - 70,4  | 0,94 | 62,5 | 28,9 - 87,2 | 91,6 |
| >348,43  | 5,13  | 1,4 - 12,6  | 99,63  | 98,9 - 99,9  | 13,73 | 3,1 - 60,2  | 0,95 | 57,1 | 23,3 - 85,4 | 91,5 |
| >403,13  | 3,85  | 0,8 - 10,8  | 99,63  | 98,9 - 99,9  | 10,29 | 2,1 - 50,1  | 0,97 | 50,0 | 17,0 - 83,0 | 91,4 |
| >431,17  | 3,85  | 0,8 - 10,8  | 99,75  | 99,1 - 100,0 | 15,44 | 2,6 - 91,0  | 0,96 | 60,0 | 20,3 - 89,8 | 91,4 |
| >439,02  | 3,85  | 0,8 - 10,8  | 99,88  | 99,3 - 100,0 | 30,88 | 3,3 - 293,4 | 0,96 | 75,0 | 24,0 - 96,6 | 91,4 |
| >483,14  | 2,56  | 0,3 - 9,0   | 99,88  | 99,3 - 100,0 | 20,59 | 1,9 - 224,5 | 0,98 | 66,7 | 15,5 - 95,6 | 91,3 |
| >489,8   | 1,28  | 0,03 - 6,9  | 99,88  | 99,3 - 100,0 | 10,29 | 0,7 - 163,0 | 0,99 | 50,0 | 5,9 - 94,1  | 91,2 |
| >980,49  | 0,00  | 0,0 - 4,6   | 99,88  | 99,3 - 100,0 | 0,00  |             | 1,00 | 0,0  |             | 91,1 |
| >2271,95 | 0,00  | 0,0 - 4,6   | 100,00 | 99,5 - 100,0 |       |             | 1,00 |      |             | 91,1 |

**Table S3. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 3, from merged dataset (60 - 70 yrs).**

| Criterion (ARR) | Sensitivity | 95% CI       | Specificity | 95% CI      | PLR  | 95% CI    | NLR  | PPV  | 95% CI      | NPV   |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|-------|
| ≥0,87           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 0,00        | 0,0 - 1,6   | 1,00 | 1,0 - 1,0 |      | 11,5 | 11,5 - 11,5 |       |
| >0,87           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 0,45        | 0,01 - 2,5  | 1,00 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 11,6 | 11,5 - 11,6 | 100,0 |
| >1,48           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 0,90        | 0,1 - 3,2   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 11,6 | 11,5 - 11,7 | 100,0 |
| >2,16           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 1,35        | 0,3 - 3,9   | 1,01 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 11,6 | 11,5 - 11,8 | 100,0 |
| >2,18           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 1,79        | 0,5 - 4,5   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 11,7 | 11,5 - 11,9 | 100,0 |
| >2,41           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 2,24        | 0,7 - 5,2   | 1,02 | 1,0 - 1,0 | 0,00 | 11,7 | 11,5 - 11,9 | 100,0 |
| >2,42           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 2,69        | 1,0 - 5,8   | 1,03 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 11,8 | 11,6 - 12,0 | 100,0 |
| >2,44           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 3,14        | 1,3 - 6,4   | 1,03 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 11,8 | 11,6 - 12,1 | 100,0 |
| >2,45           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 3,59        | 1,6 - 6,9   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 11,9 | 11,6 - 12,2 | 100,0 |
| >2,6            | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 4,04        | 1,9 - 7,5   | 1,04 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 11,9 | 11,7 - 12,2 | 100,0 |
| >2,68           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 4,48        | 2,2 - 8,1   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,0 | 11,7 - 12,3 | 100,0 |
| >2,77           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 4,93        | 2,5 - 8,7   | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,0 | 11,7 - 12,4 | 100,0 |
| >2,84           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 5,38        | 2,8 - 9,2   | 1,06 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,1 | 11,8 - 12,4 | 100,0 |
| >3,05           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 6,28        | 3,5 - 10,3  | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,2 | 11,8 - 12,6 | 100,0 |
| >3,21           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 6,73        | 3,8 - 10,9  | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,2 | 11,9 - 12,6 | 100,0 |
| >3,38           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 7,17        | 4,2 - 11,4  | 1,08 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,3 | 11,9 - 12,7 | 100,0 |
| >3,42           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 7,62        | 4,5 - 11,9  | 1,08 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,3 | 11,9 - 12,8 | 100,0 |
| >3,95           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 8,07        | 4,9 - 12,5  | 1,09 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 12,4 | 12,0 - 12,8 | 100,0 |
| >4,13           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 8,52        | 5,2 - 13,0  | 1,09 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 12,4 | 12,0 - 12,9 | 100,0 |
| >4,14           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 8,97        | 5,6 - 13,5  | 1,10 | 1,1 - 1,1 | 0,00 | 12,5 | 12,1 - 13,0 | 100,0 |
| >4,18           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 9,42        | 5,9 - 14,0  | 1,10 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,6 | 12,1 - 13,0 | 100,0 |
| >4,29           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 9,87        | 6,3 - 14,6  | 1,11 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,6 | 12,1 - 13,1 | 100,0 |
| >4,37           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 10,31       | 6,7 - 15,1  | 1,11 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,7 | 12,2 - 13,2 | 100,0 |
| >4,43           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 10,76       | 7,0 - 15,6  | 1,12 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,7 | 12,2 - 13,2 | 100,0 |
| >4,57           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 11,66       | 7,8 - 16,6  | 1,13 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,8 | 12,3 - 13,4 | 100,0 |
| >4,61           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 12,11       | 8,1 - 17,1  | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,9 | 12,4 - 13,4 | 100,0 |
| >4,74           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 12,56       | 8,5 - 17,6  | 1,14 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 12,9 | 12,4 - 13,5 | 100,0 |
| >4,75           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 13,00       | 8,9 - 18,1  | 1,15 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 13,0 | 12,4 - 13,6 | 100,0 |
| >5,03           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 13,45       | 9,3 - 18,6  | 1,16 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 13,1 | 12,5 - 13,7 | 100,0 |
| >5,17           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 14,35       | 10,0 - 19,6 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 13,2 | 12,6 - 13,8 | 100,0 |
| >5,25           | 100,00      | 88,1 - 100,0 | 14,80       | 10,4 - 20,1 | 1,17 | 1,1 - 1,2 | 0,00 | 13,2 | 12,6 - 13,9 | 100,0 |

**Table S3. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 3, from merged dataset (60 - 70 yrs)**

|        |       |             |       |             |      |           |       |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|------|
| >5,34  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 15,25 | 10,8 - 20,6 | 1,14 | 1,0 - 1,2 | 0,23  | 12,9 | 11,9 - 13,9 | 97,1 |
| >5,47  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 15,70 | 11,2 - 21,1 | 1,15 | 1,0 - 1,3 | 0,22  | 13,0 | 12,0 - 14,0 | 97,2 |
| >5,55  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 16,14 | 11,6 - 21,6 | 1,15 | 1,1 - 1,3 | 0,21  | 13,0 | 12,0 - 14,1 | 97,3 |
| >5,63  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 16,59 | 12,0 - 22,1 | 1,16 | 1,1 - 1,3 | 0,21  | 13,1 | 12,1 - 14,1 | 97,4 |
| >5,66  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 17,04 | 12,3 - 22,6 | 1,16 | 1,1 - 1,3 | 0,20  | 13,1 | 12,1 - 14,2 | 97,4 |
| >5,75  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 17,49 | 12,7 - 23,1 | 1,17 | 1,1 - 1,3 | 0,20  | 13,2 | 12,2 - 14,3 | 97,5 |
| >5,76  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 17,94 | 13,1 - 23,6 | 1,18 | 1,1 - 1,3 | 0,19  | 13,3 | 12,2 - 14,4 | 97,6 |
| >5,84  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 18,39 | 13,5 - 24,1 | 1,18 | 1,1 - 1,3 | 0,19  | 13,3 | 12,3 - 14,4 | 97,6 |
| >5,85  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 18,83 | 13,9 - 24,6 | 1,19 | 1,1 - 1,3 | 0,18  | 13,4 | 12,3 - 14,5 | 97,7 |
| >5,88  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 19,28 | 14,3 - 25,1 | 1,20 | 1,1 - 1,3 | 0,18  | 13,5 | 12,4 - 14,6 | 97,7 |
| >6,01  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 19,73 | 14,7 - 25,6 | 1,20 | 1,1 - 1,3 | 0,17  | 13,5 | 12,5 - 14,7 | 97,8 |
| >6,18  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 20,18 | 15,1 - 26,1 | 1,21 | 1,1 - 1,3 | 0,17  | 13,6 | 12,5 - 14,8 | 97,8 |
| >6,23  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 20,63 | 15,5 - 26,5 | 1,22 | 1,1 - 1,3 | 0,17  | 13,7 | 12,6 - 14,8 | 97,9 |
| >6,36  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 21,08 | 15,9 - 27,0 | 1,22 | 1,1 - 1,3 | 0,16  | 13,7 | 12,6 - 14,9 | 97,9 |
| >6,37  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 21,52 | 16,3 - 27,5 | 1,23 | 1,1 - 1,4 | 0,16  | 13,8 | 12,7 - 15,0 | 98,0 |
| >6,44  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 21,97 | 16,7 - 28,0 | 1,24 | 1,1 - 1,4 | 0,16  | 13,9 | 12,7 - 15,1 | 98,0 |
| >6,62  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 22,42 | 17,1 - 28,5 | 1,24 | 1,1 - 1,4 | 0,15  | 13,9 | 12,8 - 15,2 | 98,0 |
| >6,71  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 22,87 | 17,5 - 28,9 | 1,25 | 1,1 - 1,4 | 0,15  | 14,0 | 12,8 - 15,2 | 98,1 |
| >6,79  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 23,77 | 18,3 - 29,9 | 1,27 | 1,1 - 1,4 | 0,15  | 14,1 | 13,0 - 15,4 | 98,1 |
| >6,81  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 24,22 | 18,7 - 30,4 | 1,27 | 1,2 - 1,4 | 0,14  | 14,2 | 13,0 - 15,5 | 98,2 |
| >6,88  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 24,66 | 19,2 - 30,9 | 1,28 | 1,2 - 1,4 | 0,14  | 14,3 | 13,1 - 15,6 | 98,2 |
| >6,97  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 25,11 | 19,6 - 31,3 | 1,29 | 1,2 - 1,4 | 0,14  | 14,4 | 13,1 - 15,7 | 98,2 |
| >7,11  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 25,56 | 20,0 - 31,8 | 1,30 | 1,2 - 1,4 | 0,13  | 14,4 | 13,2 - 15,8 | 98,3 |
| >7,19  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 26,01 | 20,4 - 32,3 | 1,30 | 1,2 - 1,4 | 0,13  | 14,5 | 13,3 - 15,8 | 98,3 |
| >7,22  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 26,46 | 20,8 - 32,8 | 1,31 | 1,2 - 1,5 | 0,13  | 14,6 | 13,3 - 15,9 | 98,3 |
| >7,32  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 26,91 | 21,2 - 33,2 | 1,32 | 1,2 - 1,5 | 0,13  | 14,7 | 13,4 - 16,0 | 98,4 |
| >7,34  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 27,35 | 21,6 - 33,7 | 1,33 | 1,2 - 1,5 | 0,13  | 14,7 | 13,5 - 16,1 | 98,4 |
| >7,51  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 27,80 | 22,0 - 34,2 | 1,34 | 1,2 - 1,5 | 0,12  | 14,8 | 13,5 - 16,2 | 98,4 |
| >7,55  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 28,25 | 22,4 - 34,6 | 1,35 | 1,2 - 1,5 | 0,12  | 14,9 | 13,6 - 16,3 | 98,4 |
| >7,64  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 28,70 | 22,9 - 35,1 | 1,35 | 1,2 - 1,5 | 0,12  | 15,0 | 13,6 - 16,4 | 98,5 |
| >7,69  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 29,15 | 23,3 - 35,6 | 1,36 | 1,2 - 1,5 | 0,12  | 15,1 | 13,7 - 16,5 | 98,5 |
| >7,72  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 30,04 | 24,1 - 36,5 | 1,38 | 1,2 - 1,5 | 0,11  | 15,2 | 13,9 - 16,7 | 98,5 |
| >7,79  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 30,49 | 24,5 - 37,0 | 1,39 | 1,2 - 1,6 | 0,11  | 15,3 | 13,9 - 16,8 | 98,6 |
| >7,8   | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 30,94 | 24,9 - 37,5 | 1,40 | 1,3 - 1,6 | 0,11  | 15,4 | 14,0 - 16,9 | 98,6 |
| >7,87  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 31,39 | 25,4 - 37,9 | 1,41 | 1,3 - 1,6 | 0,11  | 15,5 | 14,1 - 17,0 | 98,6 |
| >8,03  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 31,84 | 25,8 - 38,4 | 1,42 | 1,3 - 1,6 | 0,11  | 15,6 | 14,1 - 17,1 | 98,6 |
| >8,13  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 32,29 | 26,2 - 38,9 | 1,43 | 1,3 - 1,6 | 0,11  | 15,6 | 14,2 - 17,2 | 98,6 |
| >8,27  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 32,74 | 26,6 - 39,3 | 1,44 | 1,3 - 1,6 | 0,11  | 15,7 | 14,3 - 17,3 | 98,6 |
| >8,43  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 33,18 | 27,0 - 39,8 | 1,45 | 1,3 - 1,6 | 0,10  | 15,8 | 14,3 - 17,4 | 98,7 |
| >8,56  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 33,63 | 27,5 - 40,2 | 1,45 | 1,3 - 1,6 | 0,10  | 15,9 | 14,4 - 17,5 | 98,7 |
| >8,57  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 34,08 | 27,9 - 40,7 | 1,46 | 1,3 - 1,6 | 0,10  | 16,0 | 14,5 - 17,6 | 98,7 |
| >8,59  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 34,53 | 28,3 - 41,2 | 1,47 | 1,3 - 1,7 | 0,100 | 16,1 | 14,6 - 17,7 | 98,7 |
| >8,69  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 34,98 | 28,7 - 41,6 | 1,48 | 1,3 - 1,7 | 0,099 | 16,2 | 14,6 - 17,9 | 98,7 |
| >8,8   | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 35,43 | 29,2 - 42,1 | 1,50 | 1,3 - 1,7 | 0,097 | 16,3 | 14,7 - 18,0 | 98,7 |
| >8,91  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 35,87 | 29,6 - 42,5 | 1,51 | 1,3 - 1,7 | 0,096 | 16,4 | 14,8 - 18,1 | 98,8 |
| >8,96  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 36,77 | 30,4 - 43,5 | 1,53 | 1,4 - 1,7 | 0,094 | 16,6 | 15,0 - 18,3 | 98,8 |
| >8,99  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 37,22 | 30,9 - 43,9 | 1,54 | 1,4 - 1,7 | 0,093 | 16,7 | 15,0 - 18,4 | 98,8 |
| >9,01  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 37,67 | 31,3 - 44,4 | 1,55 | 1,4 - 1,8 | 0,092 | 16,8 | 15,1 - 18,6 | 98,8 |
| >9,04  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 38,12 | 31,7 - 44,8 | 1,56 | 1,4 - 1,8 | 0,090 | 16,9 | 15,2 - 18,7 | 98,8 |
| >9,36  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 38,57 | 32,1 - 45,3 | 1,57 | 1,4 - 1,8 | 0,089 | 17,0 | 15,3 - 18,8 | 98,9 |
| >9,4   | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 39,01 | 32,6 - 45,8 | 1,58 | 1,4 - 1,8 | 0,088 | 17,1 | 15,4 - 18,9 | 98,9 |
| >9,45  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 39,46 | 33,0 - 46,2 | 1,59 | 1,4 - 1,8 | 0,087 | 17,2 | 15,5 - 19,1 | 98,9 |
| >9,78  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 39,91 | 33,4 - 46,7 | 1,61 | 1,4 - 1,8 | 0,086 | 17,3 | 15,5 - 19,2 | 98,9 |
| >9,96  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 40,36 | 33,9 - 47,1 | 1,62 | 1,4 - 1,8 | 0,085 | 17,4 | 15,6 - 19,3 | 98,9 |
| >10,01 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 40,81 | 34,3 - 47,6 | 1,63 | 1,4 - 1,9 | 0,085 | 17,5 | 15,7 - 19,4 | 98,9 |
| >10,03 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 41,26 | 34,7 - 48,0 | 1,64 | 1,4 - 1,9 | 0,084 | 17,6 | 15,8 - 19,6 | 98,9 |
| >10,09 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 41,70 | 35,2 - 48,5 | 1,66 | 1,5 - 1,9 | 0,083 | 17,7 | 15,9 - 19,7 | 98,9 |
| >10,1  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 42,15 | 35,6 - 48,9 | 1,67 | 1,5 - 1,9 | 0,082 | 17,8 | 16,0 - 19,8 | 98,9 |
| >10,22 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 42,60 | 36,0 - 49,4 | 1,68 | 1,5 - 1,9 | 0,081 | 17,9 | 16,1 - 20,0 | 99,0 |
| >10,24 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 43,05 | 36,5 - 49,8 | 1,70 | 1,5 - 1,9 | 0,080 | 18,1 | 16,2 - 20,1 | 99,0 |

**Table S3. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 3, from merged dataset (60 - 70 yrs).**

|        |       |             |       |             |      |           |       |      |             |      |
|--------|-------|-------------|-------|-------------|------|-----------|-------|------|-------------|------|
| >10,27 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 43,50 | 36,9 - 50,3 | 1,71 | 1,5 - 2,0 | 0,079 | 18,2 | 16,3 - 20,3 | 99,0 |
| >10,36 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 43,95 | 37,3 - 50,7 | 1,72 | 1,5 - 2,0 | 0,078 | 18,3 | 16,4 - 20,4 | 99,0 |
| >10,47 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 44,39 | 37,8 - 51,2 | 1,74 | 1,5 - 2,0 | 0,078 | 18,4 | 16,5 - 20,6 | 99,0 |
| >10,57 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 44,84 | 38,2 - 51,6 | 1,75 | 1,5 - 2,0 | 0,077 | 18,5 | 16,6 - 20,7 | 99,0 |
| >10,77 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 45,29 | 38,6 - 52,1 | 1,76 | 1,5 - 2,0 | 0,076 | 18,7 | 16,7 - 20,8 | 99,0 |
| >10,89 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 45,74 | 39,1 - 52,5 | 1,78 | 1,5 - 2,0 | 0,075 | 18,8 | 16,8 - 21,0 | 99,0 |
| >10,98 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 46,19 | 39,5 - 53,0 | 1,79 | 1,6 - 2,1 | 0,075 | 18,9 | 16,9 - 21,2 | 99,0 |
| >11,18 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 46,64 | 39,9 - 53,4 | 1,81 | 1,6 - 2,1 | 0,074 | 19,0 | 17,0 - 21,3 | 99,0 |
| >11,26 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 47,09 | 40,4 - 53,9 | 1,82 | 1,6 - 2,1 | 0,073 | 19,2 | 17,1 - 21,5 | 99,1 |
| >11,3  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 47,53 | 40,8 - 54,3 | 1,84 | 1,6 - 2,1 | 0,073 | 19,3 | 17,2 - 21,6 | 99,1 |
| >11,32 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 47,98 | 41,3 - 54,8 | 1,86 | 1,6 - 2,1 | 0,072 | 19,4 | 17,3 - 21,8 | 99,1 |
| >11,49 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 48,43 | 41,7 - 55,2 | 1,87 | 1,6 - 2,2 | 0,071 | 19,6 | 17,4 - 22,0 | 99,1 |
| >11,61 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 48,88 | 42,1 - 55,6 | 1,89 | 1,6 - 2,2 | 0,071 | 19,7 | 17,5 - 22,1 | 99,1 |
| >11,84 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 49,33 | 42,6 - 56,1 | 1,91 | 1,6 - 2,2 | 0,070 | 19,9 | 17,6 - 22,3 | 99,1 |
| >12,2  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 49,78 | 43,0 - 56,5 | 1,92 | 1,7 - 2,2 | 0,069 | 20,0 | 17,7 - 22,5 | 99,1 |
| >12,41 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 50,22 | 43,5 - 57,0 | 1,94 | 1,7 - 2,3 | 0,069 | 20,1 | 17,9 - 22,6 | 99,1 |
| >12,59 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 50,67 | 43,9 - 57,4 | 1,96 | 1,7 - 2,3 | 0,068 | 20,3 | 18,0 - 22,8 | 99,1 |
| >12,77 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 51,12 | 44,4 - 57,9 | 1,98 | 1,7 - 2,3 | 0,067 | 20,4 | 18,1 - 23,0 | 99,1 |
| >12,95 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 51,57 | 44,8 - 58,3 | 1,99 | 1,7 - 2,3 | 0,067 | 20,6 | 18,2 - 23,2 | 99,1 |
| >13,14 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 52,02 | 45,2 - 58,7 | 2,01 | 1,7 - 2,3 | 0,066 | 20,7 | 18,3 - 23,4 | 99,1 |
| >13,31 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 52,47 | 45,7 - 59,2 | 2,03 | 1,7 - 2,4 | 0,066 | 20,9 | 18,5 - 23,6 | 99,2 |
| >13,36 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 52,91 | 46,1 - 59,6 | 2,05 | 1,8 - 2,4 | 0,065 | 21,1 | 18,6 - 23,7 | 99,2 |
| >13,46 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 53,36 | 46,6 - 60,1 | 2,07 | 1,8 - 2,4 | 0,065 | 21,2 | 18,7 - 23,9 | 99,2 |
| >13,5  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 53,81 | 47,0 - 60,5 | 2,09 | 1,8 - 2,4 | 0,064 | 21,4 | 18,8 - 24,1 | 99,2 |
| >13,94 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 54,26 | 47,5 - 60,9 | 2,11 | 1,8 - 2,5 | 0,064 | 21,5 | 19,0 - 24,3 | 99,2 |
| >14,68 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 54,71 | 47,9 - 61,4 | 2,13 | 1,8 - 2,5 | 0,063 | 21,7 | 19,1 - 24,5 | 99,2 |
| >14,96 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 55,16 | 48,4 - 61,8 | 2,15 | 1,8 - 2,5 | 0,063 | 21,9 | 19,2 - 24,8 | 99,2 |
| >15,07 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 55,61 | 48,8 - 62,2 | 2,17 | 1,8 - 2,6 | 0,062 | 22,0 | 19,4 - 25,0 | 99,2 |
| >15,13 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 56,05 | 49,3 - 62,7 | 2,20 | 1,9 - 2,6 | 0,062 | 22,2 | 19,5 - 25,2 | 99,2 |
| >15,29 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 56,50 | 49,7 - 63,1 | 2,22 | 1,9 - 2,6 | 0,061 | 22,4 | 19,7 - 25,4 | 99,2 |
| >15,39 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 57,85 | 51,1 - 64,4 | 2,29 | 1,9 - 2,7 | 0,060 | 23,0 | 20,1 - 26,1 | 99,2 |
| >15,45 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 58,74 | 52,0 - 65,3 | 2,34 | 2,0 - 2,8 | 0,059 | 23,3 | 20,4 - 26,5 | 99,2 |
| >15,49 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 59,19 | 52,4 - 65,7 | 2,37 | 2,0 - 2,8 | 0,058 | 23,5 | 20,6 - 26,8 | 99,2 |
| >15,51 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 59,64 | 52,9 - 66,1 | 2,39 | 2,0 - 2,8 | 0,058 | 23,7 | 20,7 - 27,0 | 99,3 |
| >15,64 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 60,09 | 53,3 - 66,6 | 2,42 | 2,0 - 2,9 | 0,057 | 23,9 | 20,9 - 27,3 | 99,3 |
| >15,96 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 60,54 | 53,8 - 67,0 | 2,45 | 2,1 - 2,9 | 0,057 | 24,1 | 21,1 - 27,5 | 99,3 |
| >15,97 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 60,99 | 54,2 - 67,4 | 2,47 | 2,1 - 3,0 | 0,057 | 24,3 | 21,2 - 27,8 | 99,3 |
| >16,13 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 61,43 | 54,7 - 67,9 | 2,50 | 2,1 - 3,0 | 0,056 | 24,6 | 21,4 - 28,0 | 99,3 |
| >16,22 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 61,88 | 55,2 - 68,3 | 2,53 | 2,1 - 3,0 | 0,056 | 24,8 | 21,6 - 28,3 | 99,3 |
| >16,47 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 62,33 | 55,6 - 68,7 | 2,56 | 2,1 - 3,1 | 0,055 | 25,0 | 21,7 - 28,6 | 99,3 |
| >16,51 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 62,78 | 56,1 - 69,1 | 2,59 | 2,2 - 3,1 | 0,055 | 25,2 | 21,9 - 28,8 | 99,3 |
| >17,01 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 63,23 | 56,5 - 69,6 | 2,63 | 2,2 - 3,2 | 0,055 | 25,5 | 22,1 - 29,1 | 99,3 |
| >17,04 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 63,68 | 57,0 - 70,0 | 2,66 | 2,2 - 3,2 | 0,054 | 25,7 | 22,3 - 29,4 | 99,3 |
| >17,36 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 64,13 | 57,5 - 70,4 | 2,69 | 2,2 - 3,2 | 0,054 | 25,9 | 22,5 - 29,7 | 99,3 |
| >17,53 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 64,57 | 57,9 - 70,8 | 2,73 | 2,3 - 3,3 | 0,053 | 26,2 | 22,7 - 30,0 | 99,3 |
| >17,65 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 65,02 | 58,4 - 71,3 | 2,76 | 2,3 - 3,3 | 0,053 | 26,4 | 22,9 - 30,3 | 99,3 |
| >17,67 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 65,47 | 58,8 - 71,7 | 2,80 | 2,3 - 3,4 | 0,053 | 26,7 | 23,1 - 30,6 | 99,3 |
| >17,68 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 65,92 | 59,3 - 72,1 | 2,83 | 2,3 - 3,4 | 0,052 | 26,9 | 23,3 - 30,9 | 99,3 |
| >17,8  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 66,37 | 59,8 - 72,5 | 2,87 | 2,4 - 3,5 | 0,052 | 27,2 | 23,5 - 31,2 | 99,3 |
| >17,91 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 66,82 | 60,2 - 73,0 | 2,91 | 2,4 - 3,5 | 0,052 | 27,5 | 23,7 - 31,6 | 99,3 |
| >18,05 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 67,26 | 60,7 - 73,4 | 2,95 | 2,4 - 3,6 | 0,051 | 27,7 | 23,9 - 31,9 | 99,3 |
| >18,15 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 67,71 | 61,1 - 73,8 | 2,99 | 2,4 - 3,7 | 0,051 | 28,0 | 24,1 - 32,2 | 99,3 |
| >18,46 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 68,16 | 61,6 - 74,2 | 3,03 | 2,5 - 3,7 | 0,051 | 28,3 | 24,3 - 32,6 | 99,3 |
| >19,02 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 68,61 | 62,1 - 74,6 | 3,08 | 2,5 - 3,8 | 0,050 | 28,6 | 24,6 - 33,0 | 99,4 |
| >19,31 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 69,06 | 62,5 - 75,1 | 3,12 | 2,5 - 3,8 | 0,050 | 28,9 | 24,8 - 33,3 | 99,4 |
| >19,76 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 69,51 | 63,0 - 75,5 | 3,17 | 2,6 - 3,9 | 0,050 | 29,2 | 25,0 - 33,7 | 99,4 |
| >20,2  | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 69,96 | 63,5 - 75,9 | 3,21 | 2,6 - 4,0 | 0,049 | 29,5 | 25,3 - 34,1 | 99,4 |
| >20,43 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 70,40 | 63,9 - 76,3 | 3,26 | 2,6 - 4,0 | 0,049 | 29,8 | 25,5 - 34,4 | 99,4 |
| >20,58 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 70,85 | 64,4 - 76,7 | 3,31 | 2,7 - 4,1 | 0,049 | 30,1 | 25,8 - 34,8 | 99,4 |
| >20,83 | 96,55 | 82,2 - 99,9 | 71,30 | 64,9 - 77,1 | 3,36 | 2,7 - 4,2 | 0,048 | 30,4 | 26,0 - 35,2 | 99,4 |



**Table S3. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 3, from merged dataset (60 - 70 yrs). The ARR value corresponding to the YI is highlighted in yellow.**

|                  |              |                    |              |                    |             |                  |             |             |                    |             |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|
| >21,7            | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 71,75        | 65,4 - 77,6        | 3,42        | 2,7 - 4,3        | 0,048       | 30,8        | 26,3 - 35,6        | 99,4        |
| >21,98           | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 72,20        | 65,8 - 78,0        | 3,47        | 2,8 - 4,3        | 0,048       | 31,1        | 26,6 - 36,1        | 99,4        |
| >22,36           | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 72,65        | 66,3 - 78,4        | 3,53        | 2,8 - 4,4        | 0,047       | 31,5        | 26,8 - 36,5        | 99,4        |
| >22,4            | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 73,09        | 66,8 - 78,8        | 3,59        | 2,9 - 4,5        | 0,047       | 31,8        | 27,1 - 36,9        | 99,4        |
| >22,51           | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 73,54        | 67,2 - 79,2        | 3,65        | 2,9 - 4,6        | 0,047       | 32,2        | 27,4 - 37,4        | 99,4        |
| >23,17           | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 73,99        | 67,7 - 79,6        | 3,71        | 2,9 - 4,7        | 0,047       | 32,6        | 27,7 - 37,8        | 99,4        |
| >23,3            | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 74,44        | 68,2 - 80,0        | 3,78        | 3,0 - 4,8        | 0,046       | 32,9        | 28,0 - 38,3        | 99,4        |
| >24,01           | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 74,89        | 68,7 - 80,4        | 3,84        | 3,0 - 4,9        | 0,046       | 33,3        | 28,3 - 38,8        | 99,4        |
| >24,62           | 96,55        | 82,2 - 99,9        | 75,34        | 69,1 - 80,8        | 3,91        | 3,1 - 5,0        | 0,046       | 33,7        | 28,6 - 39,3        | 99,4        |
| >25,45           | 93,10        | 77,2 - 99,2        | 75,34        | 69,1 - 80,8        | 3,77        | 2,9 - 4,8        | 0,092       | 32,9        | 27,7 - 38,7        | 98,8        |
| >25,84           | 93,10        | 77,2 - 99,2        | 75,78        | 69,6 - 81,3        | 3,84        | 3,0 - 4,9        | 0,091       | 33,3        | 28,0 - 39,2        | 98,8        |
| >26,38           | 93,10        | 77,2 - 99,2        | 76,23        | 70,1 - 81,7        | 3,92        | 3,0 - 5,1        | 0,090       | 33,7        | 28,3 - 39,7        | 98,8        |
| >26,67           | 93,10        | 77,2 - 99,2        | 76,68        | 70,6 - 82,1        | 3,99        | 3,1 - 5,2        | 0,090       | 34,2        | 28,6 - 40,2        | 98,8        |
| >26,98           | 89,66        | 72,6 - 97,8        | 76,68        | 70,6 - 82,1        | 3,84        | 2,9 - 5,0        | 0,13        | 33,3        | 27,7 - 39,5        | 98,3        |
| >27              | 89,66        | 72,6 - 97,8        | 77,13        | 71,1 - 82,5        | 3,92        | 3,0 - 5,1        | 0,13        | 33,8        | 28,0 - 40,1        | 98,3        |
| >27,05           | 89,66        | 72,6 - 97,8        | 77,58        | 71,5 - 82,9        | 4,00        | 3,0 - 5,3        | 0,13        | 34,2        | 28,3 - 40,6        | 98,3        |
| >27,48           | 89,66        | 72,6 - 97,8        | 78,03        | 72,0 - 83,3        | 4,08        | 3,1 - 5,4        | 0,13        | 34,7        | 28,7 - 41,2        | 98,3        |
| >27,52           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 78,03        | 72,0 - 83,3        | 3,92        | 2,9 - 5,2        | 0,18        | 33,8        | 27,7 - 40,5        | 97,8        |
| >27,84           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 78,48        | 72,5 - 83,7        | 4,01        | 3,0 - 5,4        | 0,18        | 34,2        | 28,0 - 41,0        | 97,8        |
| >27,93           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 78,92        | 73,0 - 84,1        | 4,09        | 3,1 - 5,5        | 0,17        | 34,7        | 28,4 - 41,6        | 97,8        |
| >28,06           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 79,37        | 73,5 - 84,5        | 4,18        | 3,1 - 5,6        | 0,17        | 35,2        | 28,8 - 42,2        | 97,8        |
| >28,36           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 79,82        | 73,9 - 84,9        | 4,27        | 3,2 - 5,8        | 0,17        | 35,7        | 29,2 - 42,8        | 97,8        |
| >29,74           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 80,27        | 74,4 - 85,3        | 4,37        | 3,2 - 5,9        | 0,17        | 36,2        | 29,6 - 43,5        | 97,8        |
| >30,08           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 80,72        | 74,9 - 85,7        | 4,47        | 3,3 - 6,1        | 0,17        | 36,8        | 30,0 - 44,1        | 97,8        |
| >30,12           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 81,17        | 75,4 - 86,1        | 4,58        | 3,4 - 6,2        | 0,17        | 37,3        | 30,4 - 44,8        | 97,8        |
| >30,33           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 81,61        | 75,9 - 86,5        | 4,69        | 3,4 - 6,4        | 0,17        | 37,9        | 30,8 - 45,5        | 97,8        |
| >30,49           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 82,06        | 76,4 - 86,9        | 4,81        | 3,5 - 6,6        | 0,17        | 38,5        | 31,3 - 46,2        | 97,9        |
| >30,79           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 82,51        | 76,9 - 87,3        | 4,93        | 3,6 - 6,8        | 0,17        | 39,1        | 31,8 - 46,9        | 97,9        |
| >31,04           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 82,96        | 77,4 - 87,7        | 5,06        | 3,7 - 7,0        | 0,17        | 39,7        | 32,2 - 47,6        | 97,9        |
| >31,71           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 83,41        | 77,9 - 88,0        | 5,20        | 3,7 - 7,2        | 0,17        | 40,3        | 32,7 - 48,4        | 97,9        |
| >32,42           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 83,86        | 78,4 - 88,4        | 5,34        | 3,8 - 7,4        | 0,16        | 41,0        | 33,2 - 49,2        | 97,9        |
| >32,48           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 84,30        | 78,9 - 88,8        | 5,49        | 3,9 - 7,7        | 0,16        | 41,7        | 33,8 - 50,0        | 97,9        |
| >32,62           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 84,75        | 79,4 - 89,2        | 5,65        | 4,0 - 8,0        | 0,16        | 42,4        | 34,3 - 50,9        | 97,9        |
| >33,2            | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 85,20        | 79,9 - 89,6        | 5,83        | 4,1 - 8,2        | 0,16        | 43,1        | 34,9 - 51,7        | 97,9        |
| >33,98           | 86,21        | 68,3 - 96,1        | 85,65        | 80,4 - 90,0        | 6,01        | 4,2 - 8,5        | 0,16        | 43,9        | 35,5 - 52,6        | 97,9        |
| <b>&gt;35,87</b> | <b>86,21</b> | <b>68,3 - 96,1</b> | <b>86,10</b> | <b>80,9 - 90,4</b> | <b>6,20</b> | <b>4,3 - 8,9</b> | <b>0,16</b> | <b>44,6</b> | <b>36,1 - 53,6</b> | <b>98,0</b> |
| >36,26           | 82,76        | 64,2 - 94,2        | 86,10        | 80,9 - 90,4        | 5,95        | 4,1 - 8,6        | 0,20        | 43,6        | 34,9 - 52,8        | 97,5        |
| >36,82           | 82,76        | 64,2 - 94,2        | 86,55        | 81,4 - 90,7        | 6,15        | 4,2 - 8,9        | 0,20        | 44,4        | 35,5 - 53,7        | 97,5        |
| >37,63           | 82,76        | 64,2 - 94,2        | 87,00        | 81,9 - 91,1        | 6,36        | 4,4 - 9,3        | 0,20        | 45,3        | 36,2 - 54,7        | 97,5        |
| >38,03           | 82,76        | 64,2 - 94,2        | 87,44        | 82,4 - 91,5        | 6,59        | 4,5 - 9,7        | 0,20        | 46,2        | 36,9 - 55,7        | 97,5        |
| >41,39           | 79,31        | 60,3 - 92,0        | 87,44        | 82,4 - 91,5        | 6,32        | 4,3 - 9,4        | 0,24        | 45,1        | 35,7 - 54,9        | 97,0        |
| >42,59           | 79,31        | 60,3 - 92,0        | 87,89        | 82,9 - 91,9        | 6,55        | 4,4 - 9,8        | 0,24        | 46,0        | 36,4 - 56,0        | 97,0        |
| >42,64           | 75,86        | 56,5 - 89,7        | 87,89        | 82,9 - 91,9        | 6,27        | 4,2 - 9,4        | 0,27        | 44,9        | 35,1 - 55,1        | 96,6        |
| >42,68           | 75,86        | 56,5 - 89,7        | 88,34        | 83,4 - 92,2        | 6,51        | 4,3 - 9,9        | 0,27        | 45,8        | 35,8 - 56,2        | 96,6        |
| >43,1            | 72,41        | 52,8 - 87,3        | 88,34        | 83,4 - 92,2        | 6,21        | 4,1 - 9,5        | 0,31        | 44,7        | 34,5 - 55,3        | 96,1        |
| >45,98           | 72,41        | 52,8 - 87,3        | 88,79        | 83,9 - 92,6        | 6,46        | 4,2 - 10,0       | 0,31        | 45,7        | 35,3 - 56,4        | 96,1        |
| >46,81           | 72,41        | 52,8 - 87,3        | 89,24        | 84,4 - 93,0        | 6,73        | 4,3 - 10,4       | 0,31        | 46,7        | 36,0 - 57,6        | 96,1        |
| >46,99           | 68,97        | 49,2 - 84,7        | 89,24        | 84,4 - 93,0        | 6,41        | 4,1 - 10,0       | 0,35        | 45,5        | 34,7 - 56,7        | 95,7        |
| >49,68           | 68,97        | 49,2 - 84,7        | 89,69        | 84,9 - 93,3        | 6,69        | 4,2 - 10,6       | 0,35        | 46,5        | 35,5 - 57,9        | 95,7        |
| >51,83           | 68,97        | 49,2 - 84,7        | 90,13        | 85,4 - 93,7        | 6,99        | 4,4 - 11,1       | 0,34        | 47,6        | 36,3 - 59,2        | 95,7        |
| >52,99           | 68,97        | 49,2 - 84,7        | 90,58        | 86,0 - 94,1        | 7,32        | 4,6 - 11,8       | 0,34        | 48,8        | 37,2 - 60,5        | 95,7        |
| >54,95           | 68,97        | 49,2 - 84,7        | 91,03        | 86,5 - 94,4        | 7,69        | 4,7 - 12,5       | 0,34        | 50,0        | 38,1 - 61,9        | 95,8        |
| >56,91           | 68,97        | 49,2 - 84,7        | 91,48        | 87,0 - 94,8        | 8,09        | 4,9 - 13,3       | 0,34        | 51,3        | 39,1 - 63,3        | 95,8        |
| >58,16           | 65,52        | 45,7 - 82,1        | 91,48        | 87,0 - 94,8        | 7,69        | 4,6 - 12,7       | 0,38        | 50,0        | 37,6 - 62,4        | 95,3        |
| >61,53           | 65,52        | 45,7 - 82,1        | 91,93        | 87,5 - 95,1        | 8,12        | 4,8 - 13,6       | 0,38        | 51,4        | 38,7 - 63,9        | 95,3        |
| >62,08           | 65,52        | 45,7 - 82,1        | 92,38        | 88,1 - 95,5        | 8,59        | 5,1 - 14,6       | 0,37        | 52,8        | 39,7 - 65,5        | 95,4        |
| >64,88           | 62,07        | 42,3 - 79,3        | 92,38        | 88,1 - 95,5        | 8,14        | 4,8 - 13,9       | 0,41        | 51,4        | 38,2 - 64,5        | 94,9        |
| >65,47           | 58,62        | 38,9 - 76,5        | 92,38        | 88,1 - 95,5        | 7,69        | 4,4 - 13,3       | 0,45        | 50,0        | 36,6 - 63,4        | 94,5        |
| >66,06           | 55,17        | 35,7 - 73,6        | 92,38        | 88,1 - 95,5        | 7,24        | 4,1 - 12,7       | 0,49        | 48,5        | 34,9 - 62,3        | 94,1        |
| >66,38           | 55,17        | 35,7 - 73,6        | 92,83        | 88,6 - 95,8        | 7,69        | 4,3 - 13,7       | 0,48        | 50,0        | 36,0 - 64,0        | 94,1        |

**Table S3. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 3, from merged dataset (60 - 70 yrs).**

|          |       |             |        |              |       |             |      |       |             |      |
|----------|-------|-------------|--------|--------------|-------|-------------|------|-------|-------------|------|
| >67,07   | 55,17 | 35,7 - 73,6 | 93,27  | 89,1 - 96,2  | 8,20  | 4,6 - 14,8  | 0,48 | 51,6  | 37,2 - 65,8 | 94,1 |
| >71,54   | 55,17 | 35,7 - 73,6 | 93,72  | 89,7 - 96,5  | 8,79  | 4,8 - 16,1  | 0,48 | 53,3  | 38,5 - 67,6 | 94,1 |
| >74,39   | 51,72 | 32,5 - 70,6 | 93,72  | 89,7 - 96,5  | 8,24  | 4,4 - 15,3  | 0,52 | 51,7  | 36,6 - 66,5 | 93,7 |
| >75,61   | 48,28 | 29,4 - 67,5 | 93,72  | 89,7 - 96,5  | 7,69  | 4,1 - 14,5  | 0,55 | 50,0  | 34,7 - 65,3 | 93,3 |
| >75,96   | 44,83 | 26,4 - 64,3 | 93,72  | 89,7 - 96,5  | 7,14  | 3,7 - 13,7  | 0,59 | 48,1  | 32,7 - 64,0 | 92,9 |
| >79,13   | 44,83 | 26,4 - 64,3 | 94,17  | 90,2 - 96,9  | 7,69  | 4,0 - 14,9  | 0,59 | 50,0  | 34,0 - 66,0 | 92,9 |
| >81,82   | 44,83 | 26,4 - 64,3 | 94,62  | 90,8 - 97,2  | 8,33  | 4,2 - 16,5  | 0,58 | 52,0  | 35,4 - 68,2 | 93,0 |
| >82,21   | 44,83 | 26,4 - 64,3 | 95,07  | 91,3 - 97,5  | 9,09  | 4,5 - 18,4  | 0,58 | 54,2  | 36,9 - 70,5 | 93,0 |
| >85,13   | 44,83 | 26,4 - 64,3 | 95,52  | 91,9 - 97,8  | 10,00 | 4,8 - 20,7  | 0,58 | 56,5  | 38,6 - 72,9 | 93,0 |
| >87,07   | 44,83 | 26,4 - 64,3 | 95,96  | 92,5 - 98,1  | 11,11 | 5,2 - 23,7  | 0,57 | 59,1  | 40,4 - 75,5 | 93,0 |
| >90,63   | 41,38 | 23,5 - 61,1 | 95,96  | 92,5 - 98,1  | 10,25 | 4,7 - 22,2  | 0,61 | 57,1  | 38,1 - 74,3 | 92,6 |
| >110     | 41,38 | 23,5 - 61,1 | 96,41  | 93,1 - 98,4  | 11,53 | 5,1 - 25,8  | 0,61 | 60,0  | 40,1 - 77,1 | 92,7 |
| >114,5   | 41,38 | 23,5 - 61,1 | 96,86  | 93,6 - 98,7  | 13,18 | 5,6 - 30,8  | 0,61 | 63,2  | 42,3 - 80,0 | 92,7 |
| >117,13  | 41,38 | 23,5 - 61,1 | 97,31  | 94,2 - 99,0  | 15,38 | 6,3 - 37,8  | 0,60 | 66,7  | 44,8 - 83,1 | 92,7 |
| >121,78  | 41,38 | 23,5 - 61,1 | 97,76  | 94,8 - 99,3  | 18,46 | 7,0 - 48,6  | 0,60 | 70,6  | 47,7 - 86,3 | 92,8 |
| >140,89  | 37,93 | 20,7 - 57,7 | 97,76  | 94,8 - 99,3  | 16,92 | 6,3 - 45,2  | 0,63 | 68,8  | 45,1 - 85,5 | 92,4 |
| >147,44  | 34,48 | 17,9 - 54,3 | 97,76  | 94,8 - 99,3  | 15,38 | 5,6 - 41,9  | 0,67 | 66,7  | 42,4 - 84,5 | 92,0 |
| >149,03  | 31,03 | 15,3 - 50,8 | 97,76  | 94,8 - 99,3  | 13,84 | 5,0 - 38,5  | 0,71 | 64,3  | 39,3 - 83,3 | 91,6 |
| >155,23  | 27,59 | 12,7 - 47,2 | 97,76  | 94,8 - 99,3  | 12,30 | 4,3 - 35,1  | 0,74 | 61,5  | 35,9 - 82,0 | 91,2 |
| >169,25  | 24,14 | 10,3 - 43,5 | 97,76  | 94,8 - 99,3  | 10,77 | 3,7 - 31,7  | 0,78 | 58,3  | 32,2 - 80,5 | 90,8 |
| >180,22  | 24,14 | 10,3 - 43,5 | 98,21  | 95,5 - 99,5  | 13,46 | 4,2 - 43,2  | 0,77 | 63,6  | 35,3 - 84,9 | 90,9 |
| >204,88  | 24,14 | 10,3 - 43,5 | 98,65  | 96,1 - 99,7  | 17,94 | 4,9 - 65,6  | 0,77 | 70,0  | 39,0 - 89,5 | 90,9 |
| >206,55  | 20,69 | 8,0 - 39,7  | 98,65  | 96,1 - 99,7  | 15,38 | 4,1 - 58,2  | 0,80 | 66,7  | 34,6 - 88,3 | 90,5 |
| >208,8   | 17,24 | 5,8 - 35,8  | 98,65  | 96,1 - 99,7  | 12,82 | 3,2 - 50,8  | 0,84 | 62,5  | 29,6 - 86,9 | 90,2 |
| >224,68  | 13,79 | 3,9 - 31,7  | 98,65  | 96,1 - 99,7  | 10,25 | 2,4 - 43,5  | 0,87 | 57,1  | 23,9 - 85,0 | 89,8 |
| >284,63  | 13,79 | 3,9 - 31,7  | 99,10  | 96,8 - 99,9  | 15,38 | 2,9 - 80,3  | 0,87 | 66,7  | 27,7 - 91,3 | 89,8 |
| >334,48  | 13,79 | 3,9 - 31,7  | 99,55  | 97,5 - 100,0 | 30,76 | 3,6 - 265,9 | 0,87 | 80,0  | 31,6 - 97,2 | 89,9 |
| >340,12  | 13,79 | 3,9 - 31,7  | 100,00 | 98,4 - 100,0 |       |             | 0,86 | 100,0 |             | 89,9 |
| >645,53  | 10,34 | 2,2 - 27,4  | 100,00 | 98,4 - 100,0 |       |             | 0,90 | 100,0 |             | 89,6 |
| >677,8   | 6,90  | 0,8 - 22,8  | 100,00 | 98,4 - 100,0 |       |             | 0,93 | 100,0 |             | 89,2 |
| >1661,62 | 3,45  | 0,09 - 17,8 | 100,00 | 98,4 - 100,0 |       |             | 0,97 | 100,0 |             | 88,8 |
| >1665,04 | 0,00  | 0,0 - 11,9  | 100,00 | 98,4 - 100,0 |       |             | 1,00 |       |             | 88,5 |

**Table S4. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 4, from merged dataset (> 70 yrs).**

| Criterion (ARR) | Sensitivity | 95% CI       | Specificity | 95% CI      | PLR  | 95% CI    | NLR  | PPV  | 95% CI      | NPV   |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------|-----------|------|------|-------------|-------|
| ≥1,12           | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 0,00        | 0,0 - 5,9   | 1,00 | 1,0 - 1,0 |      | 12,9 | 12,9 - 12,9 |       |
| >1,12           | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 1,64        | 0,04 - 8,8  | 1,02 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 13,0 | 12,7 - 13,4 | 100,0 |
| >1,13           | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 3,28        | 0,4 - 11,3  | 1,03 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 13,2 | 12,7 - 13,8 | 100,0 |
| >1,7            | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 4,92        | 1,0 - 13,7  | 1,05 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 13,4 | 12,8 - 14,1 | 100,0 |
| >2,42           | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 6,56        | 1,8 - 15,9  | 1,07 | 1,0 - 1,1 | 0,00 | 13,6 | 12,9 - 14,4 | 100,0 |
| >3,7            | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 8,20        | 2,7 - 18,1  | 1,09 | 1,0 - 1,2 | 0,00 | 13,8 | 13,0 - 14,8 | 100,0 |
| >3,87           | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 9,84        | 3,7 - 20,2  | 1,11 | 1,0 - 1,2 | 0,00 | 14,1 | 13,1 - 15,1 | 100,0 |
| >4,68           | 100,00      | 66,4 - 100,0 | 11,48       | 4,7 - 22,2  | 1,13 | 1,0 - 1,2 | 0,00 | 14,3 | 13,2 - 15,4 | 100,0 |
| >4,97           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 11,48       | 4,7 - 22,2  | 1,00 | 0,8 - 1,3 | 0,97 | 12,9 | 10,4 - 16,0 | 87,5  |
| >5,11           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 13,11       | 5,8 - 24,2  | 1,02 | 0,8 - 1,3 | 0,85 | 13,1 | 10,5 - 16,2 | 88,9  |
| >5,93           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 14,75       | 7,0 - 26,2  | 1,04 | 0,8 - 1,3 | 0,75 | 13,3 | 10,7 - 16,5 | 90,0  |
| >6,59           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 16,39       | 8,2 - 28,1  | 1,06 | 0,8 - 1,4 | 0,68 | 13,6 | 10,8 - 16,9 | 90,9  |
| >7              | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 18,03       | 9,4 - 30,0  | 1,08 | 0,8 - 1,4 | 0,62 | 13,8 | 11,0 - 17,2 | 91,7  |
| >7,41           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 19,67       | 10,6 - 31,8 | 1,11 | 0,9 - 1,4 | 0,56 | 14,0 | 11,2 - 17,5 | 92,3  |
| >7,69           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 21,31       | 11,9 - 33,7 | 1,13 | 0,9 - 1,5 | 0,52 | 14,3 | 11,3 - 17,9 | 92,9  |
| >7,71           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 22,95       | 13,2 - 35,5 | 1,15 | 0,9 - 1,5 | 0,48 | 14,5 | 11,5 - 18,2 | 93,3  |
| >7,85           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 24,59       | 14,5 - 37,3 | 1,18 | 0,9 - 1,5 | 0,45 | 14,8 | 11,7 - 18,6 | 93,7  |
| >7,86           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 26,23       | 15,8 - 39,1 | 1,20 | 0,9 - 1,6 | 0,42 | 15,1 | 11,9 - 19,0 | 94,1  |
| >8,13           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 27,87       | 17,1 - 40,8 | 1,23 | 0,9 - 1,6 | 0,40 | 15,4 | 12,1 - 19,4 | 94,4  |
| >8,31           | 88,89       | 51,8 - 99,7  | 29,51       | 18,5 - 42,6 | 1,26 | 1,0 - 1,7 | 0,38 | 15,7 | 12,3 - 19,8 | 94,7  |

**Table S4. Criterion values of ARR and coordinates of the ROC curve in age group 4, from merged dataset (> 70 yrs). The ARR value corresponding to the YI is highlighted in yellow.**

|                  |              |                    |              |                    |              |                   |             |             |                    |             |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|
| >8,59            | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 31,15        | 19,9 - 44,3        | 1,29         | 1,0 - 1,7         | 0,36        | 16,0        | 12,5 - 20,2        | 95,0        |
| >8,76            | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 32,79        | 21,3 - 46,0        | 1,32         | 1,0 - 1,8         | 0,34        | 16,3        | 12,7 - 20,7        | 95,2        |
| >9,01            | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 34,43        | 22,7 - 47,7        | 1,36         | 1,0 - 1,8         | 0,32        | 16,7        | 13,0 - 21,2        | 95,5        |
| >9,19            | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 36,07        | 24,2 - 49,4        | 1,39         | 1,0 - 1,9         | 0,31        | 17,0        | 13,2 - 21,7        | 95,7        |
| >9,42            | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 37,70        | 25,6 - 51,0        | 1,43         | 1,1 - 1,9         | 0,29        | 17,4        | 13,5 - 22,2        | 95,8        |
| >10,06           | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 39,34        | 27,1 - 52,7        | 1,47         | 1,1 - 2,0         | 0,28        | 17,8        | 13,7 - 22,7        | 96,0        |
| >10,74           | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 40,98        | 28,6 - 54,3        | 1,51         | 1,1 - 2,1         | 0,27        | 18,2        | 14,0 - 23,3        | 96,2        |
| >10,84           | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 42,62        | 30,0 - 55,9        | 1,55         | 1,1 - 2,1         | 0,26        | 18,6        | 14,3 - 23,9        | 96,3        |
| >11,43           | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 44,26        | 31,5 - 57,6        | 1,59         | 1,2 - 2,2         | 0,25        | 19,0        | 14,6 - 24,5        | 96,4        |
| >11,47           | 88,89        | 51,8 - 99,7        | 45,90        | 33,1 - 59,2        | 1,64         | 1,2 - 2,3         | 0,24        | 19,5        | 14,9 - 25,2        | 96,6        |
| >12,62           | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 45,90        | 33,1 - 59,2        | 1,44         | 0,9 - 2,2         | 0,48        | 17,5        | 12,2 - 24,4        | 93,3        |
| >12,86           | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 47,54        | 34,6 - 60,7        | 1,48         | 1,0 - 2,3         | 0,47        | 17,9        | 12,5 - 25,0        | 93,5        |
| >13,25           | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 50,82        | 37,7 - 63,9        | 1,58         | 1,0 - 2,4         | 0,44        | 18,9        | 13,2 - 26,4        | 93,9        |
| >13,5            | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 52,46        | 39,3 - 65,4        | 1,64         | 1,1 - 2,5         | 0,42        | 19,4        | 13,5 - 27,2        | 94,1        |
| >14,29           | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 54,10        | 40,8 - 66,9        | 1,69         | 1,1 - 2,6         | 0,41        | 20,0        | 13,8 - 28,0        | 94,3        |
| >14,36           | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 55,74        | 42,4 - 68,5        | 1,76         | 1,1 - 2,8         | 0,40        | 20,6        | 14,2 - 28,9        | 94,4        |
| >16,61           | 77,78        | 40,0 - 97,2        | 57,38        | 44,1 - 70,0        | 1,82         | 1,2 - 2,9         | 0,39        | 21,2        | 14,6 - 29,8        | 94,6        |
| >19,12           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 57,38        | 44,1 - 70,0        | 1,56         | 0,9 - 2,7         | 0,58        | 18,7        | 11,8 - 28,5        | 92,1        |
| >19,23           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 59,02        | 45,7 - 71,4        | 1,63         | 0,9 - 2,8         | 0,56        | 19,4        | 12,1 - 29,4        | 92,3        |
| >19,47           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 60,66        | 47,3 - 72,9        | 1,69         | 1,0 - 3,0         | 0,55        | 20,0        | 12,5 - 30,4        | 92,5        |
| >19,69           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 62,30        | 49,0 - 74,4        | 1,77         | 1,0 - 3,1         | 0,54        | 20,7        | 12,9 - 31,4        | 92,7        |
| >20,56           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 63,93        | 50,6 - 75,8        | 1,85         | 1,0 - 3,3         | 0,52        | 21,4        | 13,4 - 32,5        | 92,9        |
| >21,34           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 65,57        | 52,3 - 77,3        | 1,94         | 1,1 - 3,4         | 0,51        | 22,2        | 13,8 - 33,7        | 93,0        |
| >21,35           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 67,21        | 54,0 - 78,7        | 2,03         | 1,1 - 3,7         | 0,50        | 23,1        | 14,3 - 35,0        | 93,2        |
| >22,14           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 68,85        | 55,7 - 80,1        | 2,14         | 1,2 - 3,9         | 0,48        | 24,0        | 14,8 - 36,4        | 93,3        |
| >23,83           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 70,49        | 57,4 - 81,5        | 2,26         | 1,2 - 4,1         | 0,47        | 25,0        | 15,4 - 37,9        | 93,5        |
| >24,41           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 72,13        | 59,2 - 82,9        | 2,39         | 1,3 - 4,4         | 0,46        | 26,1        | 16,0 - 39,5        | 93,6        |
| >28,58           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 73,77        | 60,9 - 84,2        | 2,54         | 1,4 - 4,7         | 0,45        | 27,3        | 16,7 - 41,2        | 93,8        |
| >28,8            | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 75,41        | 62,7 - 85,5        | 2,71         | 1,4 - 5,1         | 0,44        | 28,6        | 17,5 - 43,1        | 93,9        |
| >30,29           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 77,05        | 64,5 - 86,8        | 2,90         | 1,5 - 5,6         | 0,43        | 30,0        | 18,3 - 45,1        | 94,0        |
| >30,55           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 78,69        | 66,3 - 88,1        | 3,13         | 1,6 - 6,1         | 0,42        | 31,6        | 19,1 - 47,4        | 94,1        |
| >32              | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 80,33        | 68,2 - 89,4        | 3,39         | 1,7 - 6,7         | 0,41        | 33,3        | 20,1 - 49,8        | 94,2        |
| >35,37           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 81,97        | 70,0 - 90,6        | 3,70         | 1,8 - 7,5         | 0,41        | 35,3        | 21,2 - 52,5        | 94,3        |
| >35,51           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 83,61        | 71,9 - 91,8        | 4,07         | 2,0 - 8,4         | 0,40        | 37,5        | 22,4 - 55,5        | 94,4        |
| >36,27           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 85,25        | 73,8 - 93,0        | 4,52         | 2,1 - 9,7         | 0,39        | 40,0        | 23,8 - 58,8        | 94,5        |
| >37,37           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 86,89        | 75,8 - 94,2        | 5,08         | 2,3 - 11,2        | 0,38        | 42,9        | 25,3 - 62,4        | 94,6        |
| >37,63           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 88,52        | 77,8 - 95,3        | 5,81         | 2,5 - 13,4        | 0,38        | 46,2        | 27,1 - 66,4        | 94,7        |
| >39,72           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 90,16        | 79,8 - 96,3        | 6,78         | 2,8 - 16,5        | 0,37        | 50,0        | 29,1 - 70,9        | 94,8        |
| >42,86           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 91,80        | 81,9 - 97,3        | 8,13         | 3,1 - 21,2        | 0,36        | 54,5        | 31,5 - 75,8        | 94,9        |
| >45,56           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 93,44        | 84,1 - 98,2        | 10,17        | 3,5 - 29,2        | 0,36        | 60,0        | 34,3 - 81,1        | 95,0        |
| >48,74           | 66,67        | 29,9 - 92,5        | 95,08        | 86,3 - 99,0        | 13,56        | 4,1 - 44,8        | 0,35        | 66,7        | 37,7 - 86,9        | 95,1        |
| <b>&gt;52,44</b> | <b>66,67</b> | <b>29,9 - 92,5</b> | <b>96,72</b> | <b>88,7 - 99,6</b> | <b>20,33</b> | <b>4,8 - 85,8</b> | <b>0,34</b> | <b>75,0</b> | <b>41,6 - 92,7</b> | <b>95,2</b> |
| >73,17           | 55,56        | 21,2 - 86,3        | 96,72        | 88,7 - 99,6        | 16,94        | 3,8 - 74,7        | 0,46        | 71,4        | 36,2 - 91,7        | 93,7        |
| >78,23           | 44,44        | 13,7 - 78,8        | 96,72        | 88,7 - 99,6        | 13,56        | 2,9 - 63,6        | 0,57        | 66,7        | 29,9 - 90,4        | 92,2        |
| >84,15           | 44,44        | 13,7 - 78,8        | 98,36        | 91,2 - 100,0       | 27,11        | 3,4 - 216,3       | 0,56        | 80,0        | 33,4 - 97,0        | 92,3        |
| >94,63           | 33,33        | 7,5 - 70,1         | 98,36        | 91,2 - 100,0       | 20,33        | 2,4 - 175,0       | 0,68        | 75,0        | 25,9 - 96,3        | 90,9        |
| >102             | 33,33        | 7,5 - 70,1         | 100,00       | 94,1 - 100,0       |              |                   | 0,67        | 100,0       |                    | 91,0        |
| >178,66          | 22,22        | 2,8 - 60,0         | 100,00       | 94,1 - 100,0       |              |                   | 0,78        | 100,0       |                    | 89,7        |
| >229,92          | 11,11        | 0,3 - 48,2         | 100,00       | 94,1 - 100,0       |              |                   | 0,89        | 100,0       |                    | 88,4        |
| >2120,08         | 0,00         | 0,0 - 33,6         | 100,00       | 94,1 - 100,0       |              |                   | 1,00        |             |                    | 87,1        |