

Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование)

Шальнова С. А.¹, Жукова В. А.^{1*}, Метельская В. А.¹, Деев А. Д.¹, Худяков М. Б.¹,
Александров А. Л.¹, Баланова Ю. А.¹, Капустина А. В.¹, Константинов В. В.¹,
Кукушкин С. К.¹, Платонова Е. В.¹, Школьников М. А.², Киселева Н. В.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²ФГБУ
Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. Москва, Россия

Актуальность проблемы. Повышение артериального давления (АД) влияет на возникновение воспаления в сосудистой стенке. Вместе с тем, существует мнение, что воспаление само по себе может быть независимым фактором риска (ФР) развития артериальной гипертензии (АГ).

Цель. Изучить, являются ли ассоциации повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) с АГ независимыми от традиционных ФР.

Материал и методы. Результаты получены в рамках одномоментного исследования, включающего 1876 (47,9% мужчин) москвичей в возрасте ≥ 55 лет, участников проспективного исследования «Стресс, старение и здоровье». В ходе исследования изучались социально-демографические характеристики, поведенческие привычки, регистрировались антропометрические показатели и ЭКГ в покое, измерялось АД, определялись показатели липидного обмена. В качестве зависимой переменной использовался уровень СРБ > 3 мг/л. Статистический анализ включал метод логистической

регрессии, отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. Выявлены положительные ассоциации между АГ и СРБ > 3 мг/л. В модели, стандартизованной на пол и возраст, ОШ СРБ > 3 мг/л у лиц с АГ в сравнении с референсной группой составило 1,688 (1,323, 2,154) ($p=0,0001$). В полной модели, включающей пол, возраст, уровень образования, курение, употребление легких спиртных напитков, абдоминальное ожирение, высокий индекс атерогенности, наличие ИБС, ОШ осталось статистически значимым 1,450 (1,127, 1,864) ($p=0,004$).

Заключение. Положительные ассоциации повышенного уровня СРБ с повышенным уровнем АД у пожилых москвичей не зависят от ФР и ИБС.

Ключевые слова: С-реактивный белок, артериальная гипертензия, воспаление, атеросклероз, факторы риска.

Поступила 20/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 65-69

Association between C-reactive protein and blood pressure in a cohort of elderly Muscovites: epidemiological study data

Shalnova S. A.¹, Zhukova V. A.^{1*}, Metelskaya V. A.¹, Deev A. D.¹, Khudyakov M. B.¹, Aleksandri A. L.¹, Balanova Yu. A.¹, Kapustina A. V.¹,
Konstantinov V. V.¹, Kukushkin S. K.¹, Platonova E. V.¹, Shkolnikova M. A.², Kiseleva N. V.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Moscow Research Institute of Pediatrics and Child Surgery. Moscow, Russia

Background. The elevation of blood pressure (BP) affects the development of vascular inflammation. At the same time, it has been suggested that inflammation itself could be an independent risk factor (RF) of arterial hypertension (AH) development.

Aim. To investigate whether the association between increased levels of C-reactive protein (CRP) and AH is independent from classical RFs.

Material and methods. The data were obtained during a cross-sectional survey of 1876 Muscovites (47,9% men) aged ≥ 55 years, who participated in the prospective study "Stress, Ageing, and Health in Russia". In all participants, socio-demographic characteristics, health behaviours, parameters of anthropometry and rest electrocardiography (ECG) were assessed. The levels of BP and blood lipids were also measured. The outcome variable was an increase in CRP levels (> 3 mg/l). Statistical methods included logistic regression; the risk estimates were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results. There was a positive link between AH and CRP levels of > 3 mg/l. After adjustment for age and sex, OR of increased CRP levels in hypertensive participants vs. their AH-free peers was 1,688 (95% CI 1,323-2,154; $p=0,0001$). In the final model (adjustment for age, sex, educational level, smoking, alcohol consumption, abdominal obesity, high atherogenicity index, and coronary heart disease, CHD), this effect remained statistically significant (OR 1,450; 95% CI 1,127-1,864; $p=0,004$).

Conclusion. In elderly Muscovites, a positive association between increased CRP levels and the elevation of BP was independent from RFs and CHD.

Key words: C-reactive protein, arterial hypertension, inflammation, atherosclerosis, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 65-69

©Коллектив авторов 2012

e-mail: vika_gukova@mail.ru

[Шальнова С. А.¹ – руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, Жукова В. А.¹ (*контактное лицо) – соискатель отдела, Метельская В. А.¹ – руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Деев А. Д.¹ – руководитель лаборатории биостатистики, Худяков М. Б.¹ – ст. инженер отдела эпидемиологии ХНИЗ, Александров А. Л.¹ – с.н.с. отдела, Баланова Ю. А.¹ – с.н.с. отдела, Капустина А. В.¹ – с.н.с. отдела, Константинов В. В.¹ – в.н.с. отдела, Кукушкин С. К.¹ – в.н.с. отдела, Платонова Е. В.¹ – н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в практике хронических неинфекционных заболеваний, Школьников М. А.² – руководитель детского центра нарушений сердечного ритма, Киселева Н. В. – в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Известно, что С-реактивный белок (СРБ) ассоциируется с повышенным риском инфарктов (ИМ) и инсультов (МИ) [1,2]. В то же время, в последние годы появляется все больше доказательств, что воспаление положительно ассоциируется с уровнем артериального давления (АД) [3-7]. В частности, в обзоре [5] приведены современные доказательства участия воспаления в развитии и патофизиологии артериальной гипертензии (АГ). Некоторые авторы полагают, что АГ может рассматриваться как субклинический воспалительный процесс [8, 9].

Предполагают, что увеличение уровня СРБ может вызывать повышение АД за счет снижения продукции оксида азота (NO) в эндотелиальных сосудах клеток [10,11], что приводит к сужению сосудов и росту продукции эндотелина 1 (ЭТ-1) [12]. В то же время субклиническое воспаление в сосудистой стенке может стимулировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13,14]. Вместе с тем, хотя причинно-следственные отношения между воспалением, эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и нарушениями РААС остаются не достаточно ясными, маркеры воспаления ассоциируются с повреждением сосудов и могут быть предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15]. Большинство исследований, посвященных изучению роли воспаления при повышенном АД, проводились на выборках пациентов среднего возраста.

Целью настоящего исследования было изучение ассоциаций между АГ и СРБ у лиц ≥ 55 лет.

Материал и методы

Одномоментное исследование проводилось на представительной выборке, сформированной случайно из неорганизованного населения г. Москвы, обследованного ранее в разные годы в ГНИЦ ПМ и являлось частью проспективного популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России» (The Stress, Aging and Health Study in Russia (SAHR) [16].

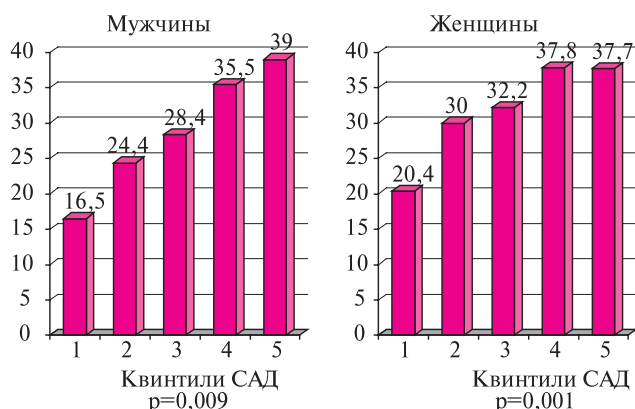


Рис. 1 Распространенность повышенного СРБ ($>3,0$ мг/л) в квинтилях САД у мужчин и женщин.

Обследованы 1876 человек, что составило 64%, от числа подлежащих обследованию. Все обследованные опрашивались по стандартной анкете, включавшей социально-демографические показатели (пол, возраст, образование), анамнез (наличие заболеваний), поведенческие привычки.

Взятие крови из вены производилось утром натощак. Содержание общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови определяли энзиматически на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония) с помощью наборов фирмы «Human» (Германия). Содержание последних определяли после осаждения из сыворотки аполипопротеинов (апо) В-содержащих липопротеидов низкой плотности (ЛНП) Na-солью фосфовольфрамовой кислоты. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на том же анализаторе с использованием наборов фирмы «Human». Концентрацию СРБ в крови определяли высокочувствительным методом иммунофелометрии с применением антисывороток фирмы «Behring» (Германия). Повышенным считался уровень СРБ > 3 мг/л согласно рекомендациям АНА 2003 (American Heart Association). В ходе обследования измерялись, рост, вес, окружность талии (ОТ), регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях. При анализе ЭКГ использовали Миннесотский код (МК). Уровень АД измерялся дважды с интервалом $\sim 2-3$ мин, в анализ включали среднее из двух измерений. АГ регистрировалась при уровнях АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., и/или при приеме антигипертензивных препаратов в течение последних 2 нед. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали при наличии хотя бы одного из следующих критериев: перенесенный ИМ (МК с 111 по 127), ишемия без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (41,2 и/или 51,2 без 31,33 по МК), стенокардия по кардиологическому вопроснику.

В анализ включали пол, возраст, уровень образования (ниже среднего, среднее, выше среднего), курение (курит, не курит), употребление спиртных напитков, абдоминальное ожирение (АО) в соответствии с рекомендациями NCEP – ATP III (National Cholesterol Education

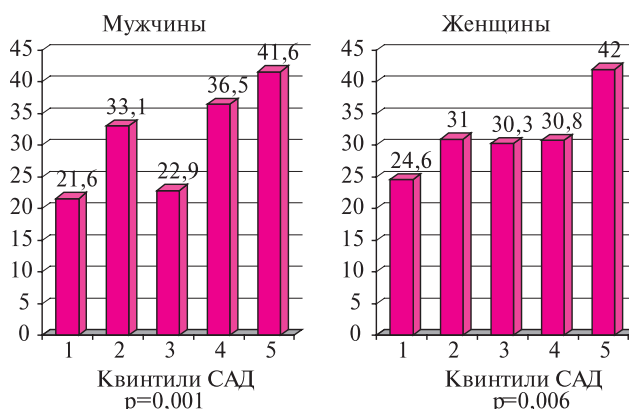


Рис. 2 Распространенность повышенного СРБ ($>3,0$ мг/л) в квинтилях ДАД у мужчин и женщин.

Таблица 1

Некоторые социально-демографические характеристики обследованной выборки:

Показатель	Мужчины	Женщины
Доля включенных в анализ (%)	47,9	52,1
Средний возраст (лет)	67,7 (7,3)*	68,9 (8,2)
Образование (%)		
Ниже среднего	12,9	8,7
Среднее	34,5	35,1
Выше среднего	52,6	56,2
Поведенческие привычки (%)		
Курение в настоящее время	24,8	8,5
Бросили курить	40,8	10,7
Не употребляли алкоголь в течение последнего года	15,8	25,6
Чрезмерное употребление алкоголя	3,6	23,3
Метаболические показатели (%)		
АО	57,1	54,5
Повышенный ОХС	88,1	70,1
Повышенный ИА>4,0	39,3	40,3
СРБ (мг/л)	3,40 (5,7)	3,152 (4,55)
Повышенный СРБ (%)	30,8	31,6
САД (мм рт.ст.)	144,9 (23,8)	140,0 (22,9)
ДАД (мм рт.ст.)	83,4 (12,8)	79,6 (12,3)
Заболевания (%)		
АГ	75,6	72,5
ИБС	44,7	36,8

Примечание: в скобках указано стандартное отклонение.

Таблица 2

Распространенность повышенного уровня СРБ и стандартизованные на возраст и пол ОШ у лиц с АГ

	Распространенность повышенного СРБ (%)	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины (n= 886)	33,3	1,615	1,136; 2,296	<0,008
Женщины (n= 964)	34,9	1,737	1,249; 2,415	<0,001
Вся выборка (n=1850)	34,1	1,678	1,320; 2,134	<0.0001

Program – Adult Treatment Panel III) [17], индекс атерогенности (ИА) > 4, рассчитанный по формуле: ОХС – ХС ЛВП/ ХС ЛВП, наличие ИБС. Методы исследования были стандартизованы.

Статистический анализ проводили с помощью системы SAS (версия 6.12). Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), логистическая регрессия. В работе использовались две модели логистической регрессии. Модель 1 стандартизована по полу и возрасту, модель 2 стандартизована по полу, возрасту, уровню образования и другим ФР.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГУ «ГНИЦ ПМ» Минздравсоцразвития России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты

В таблице 1 представлены показатели, характеризующие выборку из населения г. Москвы в возрасте ≥ 55 лет. Мужчины составили 47,9%, женщины – 52,1%. Средний возраст мужчин – $67,7 \pm 7,3$, женщин – $68,9 \pm 8,2$ лет. Половина мужчин и 56,2% женщин имели высшее образование; немного > 1/3 – среднее и ~ 10% не имели среднего образования. Курили 25,3% мужчин и 8,4% женщин. АО преобладало у женщин: 55,0% vs 29,0% у мужчин. Злоупотребляли спиртным 10,0% мужчин и только 6 женщин (0,6%), тогда как не употребляли спиртное ни разу в течение года 28,7% мужчин и 2/3 женщин. ОХС >5,0 ммоль/л отмечен у 70% мужчин и 88% женщин, в то время как повышенный ИА > 4 имел одинаковую частоту у лиц обоего пола (40%). ~ 1/3 мужчин и женщин имели повышенный уровень СРБ > 3 мг/л. ИБС наблюдалась чаще у женщин, по сравнению с мужчинами – 44,7% vs 36,8%. Распространенность АГ среди пожилых москвичей достоверно не различалась – 75,0% и 72,3% у мужчин и женщин, соответственно, так же как и уровни

Таблица 3

Стандартизованные на пол, возраст, ФР и ИБС ассоциации повышенного СРБ и АГ

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,010	0,995; 1,024	НЗ
Пол	1,224	0,944; 1,588	НЗ
АГ	1,421	1,104; 1,829	0,006
Образование н/с	1,724	1,238; 2,401	0,001
Среднее образование	1,336	1,069; 1,669	0,01
Бросили курить	1,228	0,935; 1,614	НЗ
Курят сейчас	1,636	1,197; 2,237	0,002
Не употребляющие алкоголь	1,175	0,935; 1,477	НЗ
Чрезмерно употребляющие алкоголь	1,069	0,671; 1,703	НЗ
АО	1,963	1,578; 2,442	0,0001
Высокий ОХС	0,807	0,615; 1,058	НЗ
Высокий ИА	1,413	1,135; 1,760	0,002
ИБС	1,398	1,132; 1,726	0,002

систолического и диастолического АД (САД и ДАД), соответственно.

Распространенность высокого СРБ > 3 мг/л возрастала с увеличением САД (рисунок 1). Умеренное повышение САД до 160 мм рт.ст. (1-4 квинтили) сопровождалось повышением распространенности СРБ у женщин с 20,4% до 37,8% (p=0,001) и с 19,5% до 35,5% (p=0,009) у мужчин. При высоких цифрах САД распространенность повышенного СРБ составила 39% у мужчин и 37,7% у женщин. Схожая тенденция прослеживается при подъеме уровня ДАД (рисунок 2). При низких значениях ДАД < 80 мм рт.ст. (1-2 квиниль) различия между полами по распространенности СРБ > 3 мг/л не обнаружены. Однако при уровне ДАД > 80 мм рт.ст., повышенный уровень СРБ чаще встречается у мужчин.

Распространенность повышенного уровня СРБ у мужчин и женщин значимо не различается 34,1% и 33,3%, соответственно (таблица 2). Однако при стандартизации по возрасту, распространенность СРБ > 3 мг/л у женщин с АГ была на 12% выше, чем у мужчин с АГ: ОШ (95% ДИ), СРБ > 3 мг/л составило 1,737 (1,249; 2,415) p<0,001 для женщин с АГ и 1,615 (1,136; 2,296) p<0,008 для мужчин с АГ. В общей выборке при стандартизации на пол и возраст повышенный уровень СРБ у гипертоников наблюдали в 1,7 раза чаще (p=0,0001) в сравнении с лицами без АГ, иными словами выявленная ассоциация не зависит от пола и возраста. В модели 2 (таблица 3), включающей пол, возраст, уровень образования, алкогольный статус, курение, АО, ИА, наличие ИБС, ОШ высокого СРБ у лиц с АГ снизилось до 1,421 (1,104; 1,829), однако осталось статистически значимым (p<0,006). При этом следует отметить, что повышенный уровень СРБ достоверно ассоциируется с низким уровнем образования, курением, АО, высоким ИА и распространенностью ИБС.

Обсуждение

Распространенность АГ в московской когорте ≥ 55 лет составила 75,0% и 72,3% среди мужчин и женщин, соответственно, что согласуется с данными, полученными при обследовании российской национальной представительной выборки, где распространенность АГ среди лиц данного возраста составляла 75-80% [18]. У пожилых россиян распространенность значительно выше, чем у их сверстников в странах Европы и США, где распространенность АГ составляет ~ 60% [19,20]. Среди возможных причин можно назвать большую частоту традиционных ФР.

В настоящем исследовании обнаружены достоверные положительные ассоциации между уровнями САД, ДАД и содержанием СРБ. Причем высокие цифры САД и ДАД ассоциировались с повышенным уровнем СРБ в большей степени у мужчин. В литературе приводятся результаты одномоментных исследований, полученных при обследовании мужчин среднего возраста, где предиктором повышенного уровня СРБ является только САД или пульсовое АД (ПАД), тогда как ДАД не ассоциировалось с воспалением [4,5,21]. Анализ ассоциаций между АГ и повышенным уровнем СРБ, проведенный в исследовании, продемонстрировал, что повышенный СРБ у лиц с АГ в 1,5 раза выше, чем у лиц с нормальным давлением (p<0,001) и не зависит от ФР и ИБС. В настоящее время хорошо известно, что высокие значения САД и ДАД служат независимыми ФР ИБС [22,23], однако остается не ясным, какую роль в механизме влияния АД на риск ИБС играет воспаление. Ряд авторов считает, что воспаление само по себе может являться причиной развития АГ. Согласно данным Woman Health Study, повышенный уровень СРБ является предиктором развития АГ, независимо от традиционных ФР. Риск развития АГ в 5-й квинтили распределения СРБ относительно 1-й был в 1,5 (1,36-1,69) раза выше после стандартизации на традиционные ФР. Важно отметить, что полученные результаты не зависели от исходного уровня САД и ДАД [6].

Одним из возможных механизмов, объясняющих взаимосвязь между АГ и воспалением, является снижение выработки эндотелиоцитами молекул NO вследствие воспаления в сосудистой стенке, что приводит к сосудистому спазму. Однако нельзя исключить, что гемодинамические изменения, возникающие при повышении АД, приводят к воспалению в сосудистой стенке и развитию ЭД, выработке молекул адгезии ICAM — 1 на поверхности эндотелиоцитов, агрегации тромбоцитов, скоплению макрофагов и образованию пенистых клеток, т.е. запуску процессов атерогенеза и тромбообразования [9,10,24,25].

Другим возможным механизмом является активация РААС и симпатoadrenalовой системы (САС) вследствие воспаления. Показано, что воспаление стимулирует экспрессию рецепторов к ангиотензину 1 (АТ I) на поверхности эндотелия, повышая, таким образом, активность (РААС) [11,12].

Активация РААС является ключевым моментом в развитии ССЗ, а АТ II, будучи основным медиатором системы, индуцирует различные механизмы, приводящие к ремоделированию и повреждению сосудов.

Следует отметить, что настоящее исследование является одномоментным, поэтому не может претендовать на объяснение причины взаимосвязи между повышением СРБ и развитием АГ. Кроме того, возможные неучтенные в анализе показатели, связанные как с СРБ, так и с АГ могли бы повлиять на ассоциации между воспалением и АГ.

Таким образом, в исследовании показаны достоверные ассоциации между повышенным уровнем СРБ и АГ, что справедливо как для САД, так и для ДАД, как для мужчин, так и для женщин ≥ 55 лет. Важно отметить, что найденные ассоциации не зависят от социально-демографических, поведенческих и других ФР ССЗ.

Полученные данные будут способствовать проведению дальнейших исследований в российской популяции, а также изучению патогенеза АГ и роли воспаления в развитии сосудистых заболеваний.

Исследование выполнено по гранту Biodemography of Disease and Death in Moscow, grant № R01 AG026786, NIA, USA, 2006/09–2011/08.

Литература

- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
- Morrow DA, Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949–52.
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1018–22.
- Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
- Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 152–8.
- Sesso H D, Burning G E, Rafai N, et al. C-reactive protein and the risk of development hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–51.
- Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 429–33.
- Li JJ. Inflammation in hypertension: primary evidence. *Chin Med J* 2006; 119: 1215–21.
- Cachofeiro V, Miana M, HerasN, et al. Inflammation: A Link Between Hypertension and Atherosclerosis. *Current Hypertension Reviews* 2009; 5: 40–8.
- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913–9.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–41.
- Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–6.
- Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783–90.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
- Cottone S, Mule G, Nardi E, Vadala A, et al. Relation of C-Reactive Protein to Oxidative Stress and to Endothelial Activation in Essential Hypertension. *AJH* 2006; 19: 313–8.
- Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR) *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–5.
- Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva OV, et al. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment, control. *Disease prevention and health ptomotion*. 2001; 2: 3–7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3–7).
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness. Treatment, and control of hypertension in the adult US population., Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Study, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–13.
- Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, et al. The Relationship Between Blood Pressure and C-Reactive Protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC* 2005; 46: 1869–74.
- Stamler J, Stamler R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598–615.
- Kannel W, Gordon T, Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335–46.
- Skoog T, Dichtl W, Boquist S, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002; 23: 376–83.
- Dawson S, Henney A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. *Atherosclerosis* 1992; 95: 105–10.