

# Insulinemia i hormony płciowe a dobowy rytm ciśnienia tętniczego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym

## *Insulinemia and sex hormones vs. the circadian rhythm of blood pressure in women with hypertension in the postmenopausal period*

Jolanta Mieczkowska, Jerzy Mosiewicz, Wojciech Kwaśniewski, Ewa Rymarz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

Przeгляд Menopauzalny 2012; 5: 376–380

### Streszczenie

**Wstęp:** Nadciśnienie tętnicze z brakiem spadku ciśnienia w czasie nocy (*non-dippers*) występuje częściej u kobiet po menopauzie i przyczynia się do wzrostu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

**Cel pracy:** Ocena zależności profilu dobowego ciśnienia tętniczego i profilu hormonów płciowych oraz gospodarki węglowodanowej u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym.

**Materiał i metody:** U 135 kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego, oznaczono stężenie estradiolu ( $E_2$ ), testosteronu (T), siarczanu dihydroepiandrosteronu (DHEA-S), białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), insuliny i glukozy na czczo w surowicy.

**Wyniki:** Zarówno grupa *dippers*, jak i *non-dippers* liczyła po 59 osób każda (40,9%). Badane grupy nie różniły się wiekiem, czasem trwania menopauzy i nadciśnienia tętniczego, średnim ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, odsetkiem leczonych beta-blokerem i inhibitorem konwertazy angiotensyny, wskaźnikami otyłości. Badane grupy nie różniły się statystycznie istotnie stężeniem  $E_2$ , T, DHEA-S oraz SHBG. W grupie *dippers* i *non-dippers* stężenia glukozy na czczo były podobne, natomiast stężenie insuliny było statystycznie istotnie większe w grupie badanych *non-dippers*.

**Wnioski:** U kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym dobowy profil ciśnienia tętniczego typu *non-dippers* występuje bardzo często (40,9%). U kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym profilowi *non-dippers* towarzyszy hiperinsulinemia.

**Słowa kluczowe:** nocne spadki ciśnienia tętniczego, menopauza, nadciśnienie tętnicze, hiperinsulinemia.

### Summary

**Introduction:** Hypertension with no pressure drop during the night (“non-dippers”) is more common in postmenopausal women and contributes to increased mortality for cardiovascular reasons.

**Aim of the study:** The aim of the study was to evaluate the relation of the circadian blood pressure profile and the profile of sex hormones, and carbohydrate metabolism in postmenopausal women with hypertension.

**Material and methods:** In 135 postmenopausal women with hypertension, 24-hour blood pressure monitoring was performed and the blood serum concentrations of estradiol, testosterone, dihydroepiandrosterone, sex hormone-binding protein, insulin and glucose levels were determined.

**Results:** The “dippers” group consisted of 59 patients (40.9%), and “non-dippers” group of 59 patients (40.9%) as well. The study groups did not differ in age, duration of menopause and hypertension, mean systolic and diastolic blood pressure, percentage of patients treated with beta-blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor or rates of obesity. The studied groups of “dippers” and “non-dippers” did not differ statistically significantly in the levels of serum estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone-binding protein. In the “dippers” and “non-dippers” groups, fasting glucose levels were similar, whereas insulin levels were significantly higher in the group of “non-dippers”.

**Conclusions:** In hypertensive women in the postmenopausal period, the circadian blood pressure profile of “non-dippers” is very common (40.9%). In postmenopausal women with high blood pressure, the profile of the “non-dippers” is accompanied by hyperinsulinemia.

**Key words:** nocturnal decline in blood pressure, menopause, hypertension, hyperinsulinemia.

Adres do korespondencji:

Jolanta Mieczkowska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych UM, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

## Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są przyczyną wzrostu chorobowości i śmiertelności kobiet w okresie pomenopauzalnym. Jednym z czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest nadciśnienie tętnicze, które występuje częściej w okresie pomenopauzalnym [1, 2]. Patogeneza rozwoju nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie może się wiązać ze względnym nadmiarem androgenów w stosunku do estrogenów [3]. Częściej występuje otyłość brzuszna, a tkanka tłuszczowa jest źródłem cytokin prozapalnych [4]. Częściej w tym okresie życia kobiet występująca depresja i zmienność nastroju mogą mieć wpływ na pobudzenie układu adrenergicznego, co sprzyja wyższemu ciśnieniu tętniczemu w okresie pomenopauzalnym [5].

Możliwość wykonywania całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego pozwoliła na wyodrębnienie kilku typów dobowego profilu ciśnienia tętniczego. Obniżenie ciśnienia tętniczego występujące w czasie odpoczynku nocnego w wysokości 10–20% w stosunku do wartości występujących w czasie dnia uważa się za prawidłowe i określa mianem *dippers* [6]. Jedną z cech nadciśnienia tętniczego wpływającą na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego jest nieprawidłowy profil dobowy ciśnienia tętniczego, pozbawiony nocnego spadku, który u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym występuje częściej niż przed menopauzą [7].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena potencjalnych związków typu profilu dobowego ciśnienia tętniczego z profilem hormonalnym w zakresie hormonów płciowych i gospodarki węglowodanowej u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w wieku pomenopauzalnym.

## Materiał i metody

Zbadano 135 kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym. Zbierano wywiad, przeprowadzono badanie przedmiotowe, a zebrane dane notowano, postępując się kwestionariuszem. Okres pomenopauzalny definiowano jako zespół objawów: 1) brak miesiączki ponad 12 miesięcy; 2) obecność objawów klinicznych okresu pomenopauzalnego, takich jak uderzenie gorąca i zlewne poty; 3) stężenie folikulotropiny (*follicle-stimulating hormone* – FSH) we krwi  $\geq 20$  IU/ml [8–10].

Podczas dwóch wizyt lekarskich każdorazowo mierzono dwukrotnie ciśnienie tętnicze po 10-minutowym odpoczynku, przyjmując wartość średnią z tych pomiarów. Nadciśnienie rozpoznawano, jeśli wartość ciśnienia skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP) była  $\geq 140$  mm Hg i/lub wartość ciśnienia rozkurczowego (*diastolic blood pressure* – DBP) była  $\geq 90$  mm Hg.

Do grupy badanej nie kwalifikowano kobiet: z uprzednio rozpoznanym nadciśnieniem wtórnym, ciężkimi organicznymi chorobami układowymi, chorobami nowotworowymi, chorobą niedokrwienną serca rozpoznaną wcześniej, przebyłym zawałem serca lub udarem mózgu, kardiomiopatiami, wadami serca wrodzonymi i nabytymi, wcześniej rozpoznanymi chorobami naczyń obwodowych, cukrzycą, chorobami tarczycy, stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ).

Wszystkim badanym pacjentkom przez 24 godzinny monitorowano ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca metodą Holtera w warunkach ambulatoryjnych. Godziny od 6.00 do 23.00 przyjęto za godziny czuwania i aktywności dziennej, uwzględniając indywidualne różnice. Za czas odpoczynku nocnego przyjęto godziny od 23.00 do 6.00. Ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe mierzono w czasie dnia 3 razy na godzinę, natomiast w nocy odpowiednie pomiary wykonywane były 2 razy na godzinę. Za podwyższone wartości ciśnienia wg rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension* – ESH) uważano w czasie dnia SBP  $\geq 135$  mm Hg, DBP  $\geq 85$  mm Hg, natomiast w czasie godzin nocnych za podwyższone uważano wartości SBP  $\geq 120$  mm Hg i DBP  $\geq 70$  mm Hg [11]. Wyniki badań zostały opracowane w programie komputerowym OXFORD.

Z badanej grupy wyodrębniono dwie podgrupy: *dippers* z nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego (spadek SBP w nocy w stosunku do wartości dziennych 10–20%) oraz bez takiego spadku – *non-dippers* (spadek SBP w nocy w stosunku do wartości dziennych był nie większy niż 10%).

Stężenie glukozy we krwi na czczo oznaczano enzymatyczną metodą z oksydazą glukozy, używając testów bioMérieux i analizatora COBAS INTEGRA 600 analyzer (Roche, Tokyo, Japan). U wszystkich badanych oznaczono stężenie we krwi insuliny przy użyciu metody ELISA za pomocą testów immunologicznych (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). W każdym przypadku wykonano krzywą kalibracyjną. Stężenie insuliny wyrażano w  $\mu\text{IU/ml}$ .

U wszystkich badanych kobiet oznaczono we krwi stężenie hormonów płciowych: estradiolu ( $E_2$ ), całkowitego testosteronu (T), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Oznaczenia wykonano metodą radioimmunologiczną (*radioimmuno assay* – RIA), używając do pomiarów promieniowania gamma miernika promieniowania LBIS 501 (Berthold Technologies, Bad Wildbad, Germany). Globulinę wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) oznaczano metodą immunoradiometryczną (*immunoradiometric assay* – IRMA), używając do pomiarów promieniowania gamma miernika promieniowania LBIS 501 (Berthold Technologies, Bad Wildbad, Germany).

Wykonywane badania oraz postępowanie było zgodne z wymogami Deklaracji Helsińskiej z 1975 r.

nowelizowanej w 2000 r. Każda pacjentka podpisywała świadomą zgodę na udział w badaniu. Wykonywane badania były zgodne z opinią Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (KE-0254/184; 185/2006).

Dane uzyskane w czasie badań opracowano przy użyciu programu komputerowego Statistica 5 (StatSoft). Wyniki z analizy statystycznej przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe (*standard deviation* – SD). Rozkład normalny układu weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Różnice między grupami porównano, wykorzystując testy parametryczne i nieparametryczne. Przy rozkładzie istotnie różnym od normalnego dla porównania badanych grup użyto testu nieparametrycznego U Manna-Whitneya. Do porównania innych parametrów o rozkładzie normalnym stosowano test *t*-Studenta.

## Wyniki

Średni wiek badanych kobiet wynosił  $52,7 \pm 4,4$  roku. Czas trwania menopauzy to  $5,6 \pm 4,8$  roku. Okres występowania nadciśnienia tętniczego wynosił  $8,1 \pm 5,8$  roku. Pięćdziesiąt dziewięć badanych (40,9%) wykazywało

**Tab. I.** Porównanie cech antropometrycznych, hormonów płciowych, gospodarki węglowodanowej i sposobu leczenia w dwóch grupach kobiet z nadciśnieniem tętniczym – *dippers* i *non-dippers*

	<i>Dippers</i>	<i>Non-dippers</i>	<i>p</i>
wiek [lata]	52,5 $\pm$ 3,8	53,4 $\pm$ 4,4	0,204
czas trwania menopauzy [lata]	6,0 $\pm$ 5,2	5,2 $\pm$ 4,0	0,138
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,3 $\pm$ 4,6	30,2 $\pm$ 6,2	0,194
obwód talii [cm]	93,9 $\pm$ 14,8	95,9 $\pm$ 16,2	0,579
WHR	0,85 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,07	0,784
okres występowania nadciśnienia [lata]	8,5 $\pm$ 5,1	7,4 $\pm$ 6,3	0,144
SBP [mm Hg]	150,0 $\pm$ 19,7	149,7 $\pm$ 22,0	0,861
DBP [mm Hg]	94,3 $\pm$ 10,1	93,6 $\pm$ 11,4	0,110
odsetek leczonych beta-blokerem [%]	15,4	17,9	0,584
odsetek leczonych inhibitorem konwertazy [%]	20,5	30,7	0,184
glukoza w surowicy [mg/dl]	95,1 $\pm$ 15,8	94,5 $\pm$ 18,0	0,572
insulina w surowicy [ $\mu$ IU/ml]	16,6 $\pm$ 16,2	21,9 $\pm$ 9,2	0,030
E <sub>2</sub> w surowicy [pmol/l]	88,9 $\pm$ 68,4	82,1 $\pm$ 65,6	0,682
T w surowicy [nmol/l]	1,46 $\pm$ 0,70	1,65 $\pm$ 0,62	0,076
SHBG w surowicy [nmol/l]	47,2 $\pm$ 27,7	54,9 $\pm$ 33,1	0,384
DHEA-S w surowicy [ $\mu$ g/ml]	101,0 $\pm$ 43,6	115,6 $\pm$ 52,6	0,207

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*); WHR – wskaźnik talia/biodra (*waist to hip ratio*); SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (*systolic blood pressure*); DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (*diastolic blood pressure*); E<sub>2</sub> – estradiol; T – testosteron; SHBG – białko wiążące hormony płciowe (*sex hormone binding globulin*); DHEA-S – siarczan dihydroepiandrosteronu.

profilu dobowy z nocnymi spadkami ciśnienia (*dippers*), a 59 badanych (40,9%) takich spadków nie wykazywało (*non-dippers*). Obie grupy nie różniły się między sobą pod względem wieku, czasu trwania nadciśnienia, menopauzy, średniej wartości ciśnienia tętniczego w godzinach rannych ani sposobem leczenia. Nie wykazano także istotnych różnic między badanymi grupami pod względem wskaźników otyłości. Badana grupa bez nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego cechowała się nieodbiegającymi od stwierdzanych w grupie z nocnymi spadkami ciśnienia stężeniami estrogenów i androgenów – zarówno wartości całkowitych, jak i form wolnych oraz białka nośnikowego dla hormonów płciowych. Wśród badanych bez spadków ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych nie stwierdzono odmiennych od stwierdzanych w grupie ze spadkami ciśnienia wartości glikemii na czczo. Insulinemia w grupie *non-dippers* była jednak istotnie wyższa. Porównanie powyższych danych zawiera tabela I.

## Dyskusja

Uważa się, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym, których dobowy profil ciśnienia tętniczego można określić jako *non-dippers*, wykazują większe ryzyko sercowo-naczyniowe [12]. Zjawisko braku adekwatnego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych (*non-dippers*) występuje u 10% zdrowych, a wśród osób z nadciśnieniem tętniczym – u ok. 10–30% chorych [6]. Według innych autorów brak nocnych spadków ciśnienia tętniczego występuje u 17–40% chorych z nadciśnieniem tętniczym, a obserwowane różnice mogą wynikać z różnej definicji okresu nocnego [13].

Niekorzystny profil dobowy ciśnienia tętniczego w omawianej grupie kobiet w okresie pomenopauzalnym z nadciśnieniem tętniczym stwierdzano bardzo często. Aż 40,9% z nich wykazywało obecność tego niekorzystnego zjawiska, zrównując się pod względem częstości występowania z podgrupą, w której taki spadek występował. Wysoki odsetek *non-dippers* wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym jest zjawiskiem znanym. W badaniach Routledge i wsp. sięgał on 34%. Okres pomenopauzalny znacznie częściej wiązał się z profilem dobowym ciśnienia tętniczego typu *non-dippers* [iloraz szans (*odds ratio* – OR) 16; 95-procentowy przedział ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI) 1,9–136,4] [14]. Sherwood i wsp. porównali dobowy profil ciśnienia tętniczego u kobiet przed menopauzą i po menopauzie. U tych ostatnich stwierdzili oni mniejsze nocne spadki ciśnienia tętniczego [15]. Związek częstości występowania profilu typu *non-dippers* z okresem pomenopauzalnym u chorych z nadciśnieniem tętniczym wydaje się więc niewątpliwy. Przyczyną tego związku w badanej grupie nie jest jednak otyłość, gdyż wskaźnik masy ciała, stosunek obwodu talia/biodra i obwód pasa nie różniły się istotnie w obu grupach. Nie jest nią również

cukrzyca, gdyż takich chorych nie kwalifikowano do badań. Nie stwierdzono także istotnych różnic odnośnie do czasu trwania menopauzy i nadciśnienia tętniczego ani rodzaju stosowanego leczenia. W poszukiwaniu czynników mających wpływ na taki profil ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie oceniono stężenie hormonów płciowych i regulujących gospodarkę węglowodanową w obu grupach chorych. W badanej populacji grupa *dippers* i *non-dippers* nie różniły się pod względem stężeń hormonów płciowych (estrogenów i androgenów). Nie wykazano także istotnych różnic glikemii na czczo między obiema grupami. Istotna natomiast statystycznie różnica dotyczyła stężenia insuliny na czczo – było ono większe w grupie o profilu *non-dippers*. Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy. Z badań Lissner i wsp. wykonywanych w latach 90. ubiegłego wieku wynika, że duże stężenie insuliny na czczo we krwi jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia nadciśnienia tętniczego w ciągu następnych 12 lat. Dodatnia zależność dotyczyła stężenia insuliny na czczo i ciśnienia rozkurczowego [16]. Z rozważań Raevana wynika, że u 50% pacjentów z nadciśnieniem występuje hiperinsulinemia i insulinooporność mimo nierozpoznanej cukrzycy [17].

W badaniach Anan i wsp. stężenie insuliny na czczo, ale także glukozy i wskaźnika HOMA było większe u osób z profilem dobowym ciśnienia tętniczego typu *non-dippers* [18]. Związek insulinooporności i redukcji nocnych spadków ciśnienia tętniczego był także obserwowany przez innych autorów [19].

Ostra hiperinsulinemia u zdrowych kobiet po menopauzie powoduje zwiększenie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy, a także wzrost aktywacji sympatycznego układu nerwowego i wazodylatację, co klinicznie objawia się wzrostem ciśnienia skurczowego, bez zmian w ciśnieniu rozkurczowym. Efekt wazodylatacji może odbywać się poprzez aktywację układu adrenergicznego, ale także poprzez bezpośrednie działanie insuliny na błonę mięśniową naczyń i wzrost wydzielania tlenu azotu [20]. W cukrzycy, ale także w otyłości obserwuje się często niekorzystny profil dobowy ciśnienia tętniczego wraz ze zmniejszeniem aktywności układu przywspółczulnego z relatywnym wzrostem aktywności współczulnej [21]. Badania Grassi i wsp. sugerują, że w nadciśnieniu tętniczym to właśnie aktywacja układu sympatycznego jest mechanizmem odpowiedzialnym za różnice w ciśnieniu tętniczym w czasie dnia i nocy [22].

Wydaje się więc, że obserwowane wyniki mogą mieć związek z aktywacją układu współczulnego, wywołaną przez zwiększenie stężenia insuliny w surowicy. Katecholaminy, szczególnie adrenalina, mają działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny. W czasie hipoglikemii jej wydzielanie wzrasta. Katecholaminy hamują wydzielanie insuliny, ponadto stymulują glukoneogenezę, glikolizę, lipolizę, a także podwyższają ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w aorcje.

## Wnioski

1. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie po-menopauzalnym dobowy profil ciśnienia tętniczego typu *non-dippers* – bez spadków nocnych ciśnienia tętniczego występuje bardzo często (40,9%).
2. U kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym dobowemu profilowi ciśnienia tętniczego typu *non-dippers* towarzyszy hiperinsulinemia. Może być ona czynnikiem odpowiedzialnym za taki profil ciśnienia tętniczego poprzez zwiększone napięcie układu współczulnego jako odpowiedź na hiperinsulinemii.

## Piśmiennictwo

1. Harrison-Bernard LM, Raij L. Postmenopausal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 202-7.
2. Tandon VR, Mahajan A, Sharma S, Sharma A. Prevalence of cardiovascular risk factors in postmenopausal women: A rural study. *J Midlife Health* 2010; 1: 26-9.
3. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24: 740-9.
4. Chedraui P, Jaramillo W, Pérez-López FR, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 685-91.
5. Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K. [Hypertension in postmenopausal women – selected pathomechanisms]. *Przegl Lek* 2006; 63: 1313-7.
6. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The „Ad Hoc” Working Group. *Hypertension* 1997; 29: 30-9.
7. Dziura J, Pełka-Lalik B, Iskierka K i wsp. Dobowy profil ciśnienia tętniczego oraz wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie okotopauzalnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 189-95.
8. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 746-54.
9. Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3034-40.
10. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1996; 866: 1-107.
11. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
12. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *Am J Hypertens* 2005; 18: 104-15.
13. Verdecchia P, Porcellati C. [The day-night changes in ambulatory blood pressure: another risk indicator in hypertension?]. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 879-86.
14. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Stress, menopausal status and nocturnal blood pressure dipping patterns among hypertensive women. *Can J Cardiol* 2009; 25: e157-63.
15. Sherwood A, Thurston R, Steffen P, et al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2001; 14: 749-54.
16. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797-801.
17. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2399-403.
18. Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Role of insulin resistance in nondipping essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26: 669-76.

19. Nakano S, Kitazawa M, Tsuda S, et al. Insulin resistance is associated with reduced nocturnal falls of blood pressure in normotensive, non-obese type 2 diabetic subjects. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 65-73.
20. Cardoso CG Jr, Sakai D, Pinto LG, et al. Neurovascular and hemodynamic responses to hyperinsulinemia in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2007; 58: 50-8.
21. Maser RE, Lenhard MJ. An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3: 204-11.
22. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension* 2008; 52: 925-31.