

## Efeito do Urapidil sobre a Pressão Arterial, Hemodinâmica Renal, Metabolismo Lipídico e Glicídico

Antonio F. Sanjuliani, Virgínia G.A. Fagundes, Emílio A. Francischetti

Rio de Janeiro, RJ

**Objetivo** – Avaliar os efeitos do urapidil sobre a pressão arterial, hemodinâmica renal, metabolismo lipídico e glicídico em portadores de hipertensão arterial sistêmica primária leve a moderada.

**Métodos** – Foram analisados 15 pacientes hipertensos, com idades entre 38 e 64 anos, utilizando-se a técnica da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24h, avaliando-se, também, os clearances de creatinina e do hipuran radioativo, espectrofotometria de cristal sólido e as dosagens do colesterol e triglicérides séricos, do HDL-colesterol, da glicemia e insulina. As doses de urapidil variaram de 60 a 180mg/dia, administradas 2 ou 3 vezes, de acordo com cada caso. A avaliação durou pelo menos 6 semanas.

**Resultados** – Os parâmetros analisados após 4 semanas de washout-placebo e tratamento com urapidil revelaram: 1) redução significativa das pressões sistólica e diastólica ( $157,7 \pm 6$  e  $108 \pm 2$  na fase placebo para  $140,4 \pm 4$  e  $97,3 \pm 3$  mmHg,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ , respectivamente); 2) o fluxo plasmático renal efetivo, ritmo de filtração glomerular, fração de filtração e resistência vascular renal não sofreram mudanças significantes; 3) aumento significativo na concentração sérica das HDL-colesterol ( $39,5 \pm 3,6$  para  $49,2 \pm 4,8$  mg/dl,  $p < 0,01$ ), sem modificações nos níveis séricos do colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides; 4) as curvas glicêmicas e insulínicas não se alteraram.

**Conclusão** – O urapidil reduziu a pressão arterial sem promover alterações na hemodinâmica renal, metabolismo lipídico e glicídico.

**Palavras-chave:** urapidil, hipertensão arterial, monitorização ambulatorial da pressão arterial

## The Effects of Urapidil on Blood Pressure, Renal Hemodynamics and Lipid and Glucose Metabolism.

**Purpose** – To evaluate the effects of urapidil on blood pressure (BP), renal hemodynamics and lipid and glucose metabolism, in patients with mild-to-moderate uncomplicated essential hypertension.

**Methods** – Fifteen hypertensive patients, aged 38-64 year-old were studied by ambulatory blood pressure monitoring system (ABPM). It was also evaluated: 1) the creatinine clearance; 2) the effective renal plasma flow by use of a single plasma sample after injection of orthoiodohippurate; 3) the serum triglycerides, cholesterol, and HDL-cholesterol; 4) blood levels of glucose and insulin. The urapidil dose ranged from 60 to 180mg/day, according to the individual response.

**Results** – The values after four weeks washout-placebo and active treatment with urapidil showed: the systolic/diastolic BP was reduced from  $157.7 \pm 6 / 108.0 \pm 2$  on placebo to  $140.4 \pm 4 / 97.3 \pm 3$  mmHg ( $p < 0.05 / p < 0.01$ ) after urapidil, respectively, whereas heart rate was unchanged. The percentage of elevated systolic and diastolic BP values during 24h (BP load) was reduced from 60.9% to 54.4% and from 60.8% to 50.3%, respectively. Effective renal plasma flow, glomerular filtration rate, filtration fraction and renal vascular resistance were unaltered by treatment. Significant increase in HDL-cholesterol was observed (from  $39.5 \pm 3.6$  on placebo vs  $49.2 \pm 4.8$  mg/dl ( $p < 0.01$ ) after urapidil. Total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides levels were not modified with treatment. Circulating plasma glucose and insulin remained unchanged.

**Conclusion** – Urapidil is an effective antihypertensive agent without deleterious effect on renal hemodynamics, lipid and glucose metabolism.

**Key-words:** urapidil, essential hypertension, ambulatory monitoring of blood pressure

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 1), 59-63, 1995

efeitos do tratamento anti-hipertensivo sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular mostram que o controle da pressão arterial (PA) diminui a ocorrência de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, mas não de doença isquêmica do miocárdio<sup>2,3</sup>. Alguns autores tentam explicar esse fato, ressaltando que alguns agentes hipotensores levam a desajustes eletrolíticos<sup>3</sup> e interferem indevidamente no metabolismo lipídico e glicídico<sup>4</sup>.

Deve-se considerar, também, que o efeito hipotensor das drogas utilizadas no tratamento da HA não deve comprometer a hemodinâmica renal. A diminuição da resistência vascular renal, com preservação ou mesmo aumento do fluxo plasmático renal e manutenção do ritmo de filtração glomerular, são características de um agente hipotensor adequado<sup>5,6</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do urapidil, droga híbrida capaz de bloquear receptores adrenérgicos periféricos e, ao mesmo tempo, estimular receptores serotoninérgicos 5-HT1A centrais<sup>7</sup>, sobre a PA avaliada por método convencional e pela monitorização ambulatorial durante 24h (MAPA), a hemodinâmica renal e o metabolismo lipídico e glicídico.

## Métodos

Foram estudados 15 pacientes, sendo 9 mulheres, com idade entre 38 a 64 (média 56) anos, 9 brancos e 6 não-brancos, portadores de HA primária leve ou moderada, após consentimento por escrito. Nenhum dos pacientes tinha evidências clínicas ou laboratoriais de doença cardíaca, renal, gastrointestinal ou metabólica.

Após período de *washout*-placebo de 4 semanas, foram admitidos ao estudo hipertensos cuja pressão arterial diastólica (PAD) era superior a 95mmHg, tendo sido, todos submetidos à monoterapia com 30mg de urapidil, 2 vezes ao dia, durante 2 semanas consecutivas. Nos hipertensos cuja PAD foi reduzida a níveis inferiores a 90mmHg, manteve-se a posologia por 8 semanas. A dose de urapidil foi aumentada para 60mg, 2 vezes ao dia, durante 2 semanas, ou 60mg 3 vezes ao dia, quando necessário, para se atingir níveis pressóricos inferiores a 90mmHg. Caso contrário, o estudo era encerrado, considerando-se o hipertenso como não responsivo à droga.

A avaliação da PA, hemodinâmica renal, metabolismo lipídico e glicídico foi realizada na fase pós-*washout*-placebo e após: 6 semanas (grupo que não controlou a PA com 180mg/dia), 10 semanas (grupo que utilizou 60mg/dia), 12 semanas (grupo que utilizou 120mg/dia) e 14 semanas (grupo que utilizou 180mg/dia) de urapidil.

A PA foi medida por método convencional com esfigmomanômetro de mercúrio, após os pacientes permanecerem 5min em repouso, nas posições supina e ortostática. A leitura das pressões sistólica (PAS) e PAD foi registrada nas fases I e V do Korotkoff, respectivamente.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), durante 24h, foi feita utilizando-se o equipa-

mento *Spacelabs* 90207 (Redmond, Washington, USA). A MAPA foi realizada apenas em dias úteis, sem interrupção das atividades cotidianas dos pacientes, sendo PA aferida a cada 20min durante o período diurno (7:00-23:00h) e a cada 30min no período noturno (23:00-7:00h).

Às 8:00h da manhã, submetem-se os pacientes jejunos à hidratação oral, recebendo 250ml de água a cada 30min durante 2h com a finalidade de manter diurese adequada para estudos de *clearance*. O ritmo de filtração glomerular (RFG) foi determinado pelo *clearance* da creatinina endógena. A creatinina foi medida no soro e na urina pelo método de Jaffé modificado<sup>8</sup>.

O fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) foi determinado pelo *clearance* do hipuram radioativo<sup>9</sup>. Administrou-se, endovenosamente, o 131-orto-iodo-hipurato de sódio (1 a 2 Ci/Kg), em *bolus* e, rigorosamente, após 44min da infusão do traçador radioativo, uma amostra de 10ml de sangue era colhido da veia contra-lateral, em seringa plástica com EDTA a 1%. Utilizou-se espectrofotômetro de cristal sólido NaI (T1) para contagem da radioatividade. Os resultados do RFG e do FPRE foram expressos em ml/min corrigidos para 1,73m<sup>2</sup> da superfície corpórea.

A resistência vascular renal (RVR) foi calculada pela relação entre a PA média e o fluxo plasmático renal efetivo multiplicado pelo resultado da multiplicação de 1 ao hematócrito do paciente. Os resultados foram expressos em mmHg x min/l. A fração de filtração (FF) foi calculada pela relação entre o RFG e o FPRE.

O colesterol e os triglicerídios séricos foram medidos pelo método de Wahlefeld modificado<sup>10</sup>, e o HDL-colesterol pelo de Friedwald<sup>11</sup>. O LDL-colesterol foi calculado, subtraindo-se o HDL e os triglicerídios, divididos por 5, do colesterol total. Quando os níveis de triglicerídios foram superiores a 400mg/dl, mensurou-se o LDL-colesterol por ultracentrifugação. Após a ingestão oral de 75g de dextrosol, amostras de sangue foram obtidas nos minutos 30, 60, 90 e 120 para a determinação da curva glicêmica e insulínica. A glicemia foi medida por método colorimétrico<sup>12</sup> e a insulina por radioimunoensaio<sup>13</sup>.

Os valores das variáveis são apresentados como médias e erro-padrão da média (EPM). Os dados foram analisados estatisticamente por análise de variância (ANOVA). Utilizou-se o teste "t" de Student pareado para determinar a significância estatística entre os valores das variáveis registrados antes e após o tratamento com urapidil. O efeito de 60mg, 120mg ou 180mg de urapidil sobre a PA, metabolismo lipídico, glicídico e hemodinâmica renal foram avaliados pelo teste "t" de Student não-pareado. O grau de significância foi considerado para valores de  $p < 0,05$ . As correlações entre as variáveis foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.

## Resultados

O urapidil reduziu significativamente a PAS, PAD e pressão arterial média (PAM) quando registradas por

| Tabela I - Efeitos do urapidil sobre a pressão arterial, hemodinâmica renal, metabolismo lipídico e glicídico em hipertensos primários |              |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                                                                                        | Pré-urapidil | Pós-urapidil |
| Pressão arterial sistólica (mmHg)                                                                                                      | 157,7±6,1    | 140,4±4,0*   |
| Pressão arterial diastólica (mmHg)                                                                                                     | 108,9±2,3    | 97,3±3,5*    |
| Pressão arterial média (mmHg)                                                                                                          | 125,2±3,1    | 104,1±8,5*   |
| Pressão arterial sistólica MAPA-24h (mmHg)                                                                                             | 145,3±3,7    | 142,7±5,2    |
| Pressão arterial diastólica MAPA-24h (mmHg)                                                                                            | 94,6±2,9     | 91,6±3,1     |
| Pressão arterial média MAPA-24h (mmHg)                                                                                                 | 111,8±3,0    | 109,1±3,7    |
| Fluxo plasmático renal efetivo (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )                                                                            | 462,3±24,9   | 454,5±19,4   |
| Ritmo de filtração glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )                                                                             | 115,5±13,7   | 135,7±11,4   |
| Resistência vascular renal (mmHg.min/l)                                                                                                | 10,4±0,6     | 9,7±0,6      |
| Fração de filtração (%)                                                                                                                | 26,9         | 30,7         |
| Colesterol total (mg/dl)                                                                                                               | 202,0±19,0   | 209,3±21,6   |
| HDL-colesterol (mg/dl)                                                                                                                 | 39,5±3,7     | 49,2±4,8*    |
| LDL-colesterol (mg/dl)                                                                                                                 | 142,8±18,9   | 140,5±23,0   |
| Triglicerídios (mg/dl)                                                                                                                 | 98,1±13,7    | 86,4±9,9     |
| Glicemia de jejum (mg/dl)                                                                                                              | 94,2±2,1     | 93,1±2,6     |
| Glicemia 2h após 75g de dextrosol oral (mg/dl)                                                                                         | 133,8±11,9   | 131,3±11,9   |
| Insulina plasmática de jejum (mcU/ml)                                                                                                  | 6,9±1,4      | 4,5±0,8      |
| Insulinemia 2h após 75g de dextrosol oral (mg/dl)                                                                                      | 40,7±6,2     | 50,7±7,8     |

Os valores representam a média±EPM; \* p<0,01; \*\* p<0,05

método convencional (tab. I). Após urapidil, a PAS supina foi reduzida de 157,7±6,1 para 140,4±4,0mmHg (p<0,05); a PAD de 108,9±2,3 para ±97,3±3,5mmHg (p<0,01) e a PAM de 125,2±3,1 para 104,1±8,5mmHg (p<0,05). Observou-se que 54% dos pacientes tiveram redução da PAD para níveis inferiores a 90mmHg ou queda da PAM superior a 10%. A resposta dose-dependente da PA ao urapidil mostrou que, 25% dos hipertensos apresentaram resposta satisfatória à droga, quando usaram 60mg/dia, enquanto 29% necessitaram de 180mg/dia para obter a mesma resposta.

A MAPA mostrou que a PAS variou de 145,3±3,6 para 142,7±5,2; a PAD de 94,6±2,9 para 91,6±3,1 e a PAM de 111,8±3 para 109,1±3,6mmHg. A PAS e PAD durante o período diurno variaram de 145,5±4 para 143,8±5,1 e 97,0±3 para 92,8±3,2mmHg, respectivamente. A variação da PAS e da PAD durante o período noturno foi de 140,4±3,6 para 137,6±5,5 e de 91,4±3,0 para 86,4±3,4mmHg (p<0,05), respectivamente. Após a droga, o percentual de cifras de PAS acima de 140mmHg (carga sistólica) foi reduzido de 60,9% para 54,4% e o da PAD acima de 90mmHg de 60,8% para 50,3%.

O ritmo circadiano da pressão não se alterou com o uso do urapidil (fig. 1). Observou-se, entretanto, redução significativa da PA entre o período de 8:00 às 11:00h da manhã. Não se registraram modificações significativas na frequência cardíaca durante o estudo.

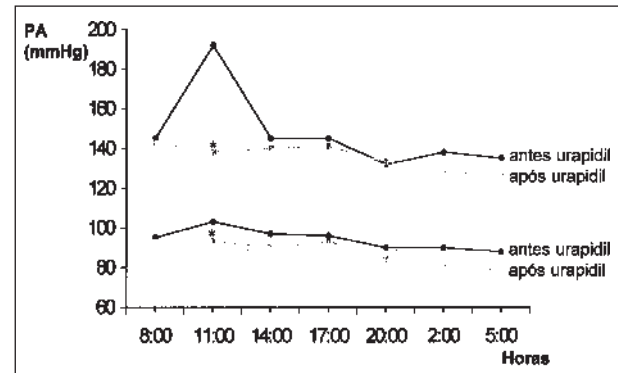


Fig. 1 - Valores médios das pressões arterial sistólica e diastólica avaliadas pela monitorização ambulatorial de 24h, em pacientes hipertensos antes e após urapidil. \* p<0,01

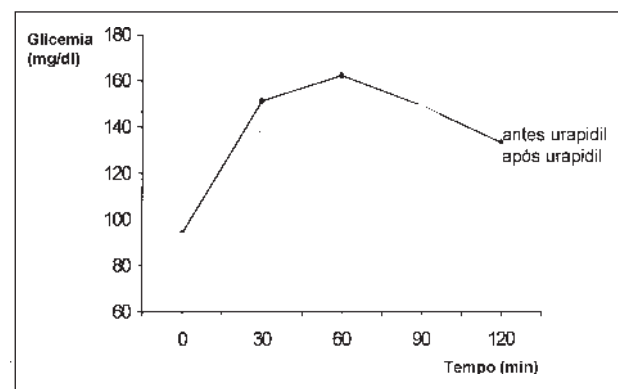


Fig. 2 - Concentração sérica de glicose após 75g de dextrosol via oral em pacientes hipertensos antes e após urapidil

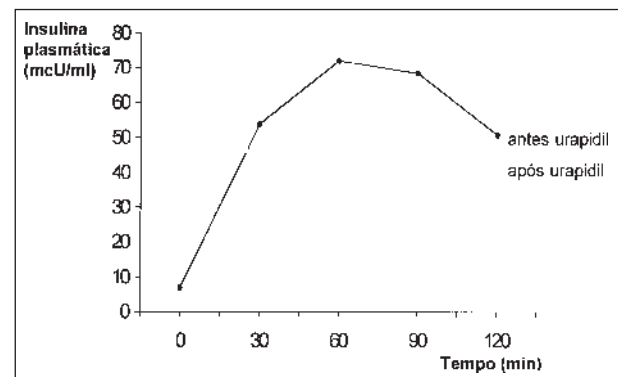


Fig. 3 - Concentração plasmática de insulina após 75g de dextrosol via oral em pacientes hipertensos antes e após urapidil

O comportamento dos parâmetros que analisaram a hemodinâmica renal apontaram não ter havido modificações significantes em seus valores após o urapidil. O FPRE variou de 462,3±24,9 para 454,5±19,4ml/min/1,73m<sup>2</sup> (-1,7%); o RFG mudou de 115,5±13,7 para 135,7±11,4ml/min/1,73m<sup>2</sup> (+17,4%); a RVR passou de 10,3±0,81 para 9,7±0,5mmHg/min/1,73m<sup>2</sup> (-6,3%) e a FF de 26,9±1,8 foi para 30,7±3% (+14,2%).

O HDL-colesterol elevou-se significamente após o urapidil, de 39,5±3,6 para 49,2±4,8 mg/dl (+25,6, p<0,01). Não foram estatisticamente significantes as variações do colesterol total (+3,4%), triglicerídios (-

12,2%) e LDL-colesterol (+1,4%).

As figuras 2 e 3 mostram os valores da glicemia e da insulinemia, após 75g de dextrosol, antes e após o urapidil, não se observando nenhuma alteração no perfil dessas curvas após a administração da droga.

Os efeitos colaterais possivelmente relacionados ao medicamento foram: cefaléia (13%), tonturas (13%), mal estar indefinido (13%) e palpitações (7%). Dois pacientes tiveram que abandonar o estudo por persistência de cefaléia e/ou tonturas. Nos demais, os sintomas desapareceram ao longo do tratamento.

## Discussão

Nossos resultados mostram que o urapidil reduziu de forma significativa a PA, quando avaliada pelo método convencional, em 54% dos pacientes e que tal redução foi dose-dependente. Dos hipertensos, 25% responderam a 60mg da droga e 29% necessitaram 180mg para se obter resposta hipotensora satisfatória. Vários estudos clínicos ratificam o efeito hipotensor do urapidil mostrado em neste trabalho<sup>14,15</sup>. Após atingir a resposta hipotensora favorável, 54% dos hipertensos persistiram em uso do anti-hipertensivo por mais 8 semanas, não se observando elevações subseqüentes da PA até o final do protocolo. Esse fato já havia sido demonstrado em estudo multicêntrico no qual, também, se verificou persistência do efeito hipotensor do urapidil após 3 meses do seu uso contínuo<sup>14</sup>.

Ao se analisar o comportamento da PA pela MAPA não se registraram variações estatisticamente significantes das médias das PAS e PAD durante as 24h. Em verdade, até o presente, os critérios de normalidade da PA, quando avaliada pela MAPA, não estão totalmente definidos<sup>16</sup>. Tem sido demonstrado que a média das leituras de pressão nas 24h é aproximadamente 5mmHg inferior a PA casual, obtida no mesmo dia<sup>17</sup>. Se se considerar os estudos de Staessen e col<sup>18</sup>, onde 3.476 indivíduos foram submetidos a MAPA e definidos os critérios de normalidade para as médias das pressões nas 24h de 97 a 139mmHg para PAS e 57 a 87mmHg para PAD, observam-se que, embora o urapidil não tenha reduzido significativamente a PA avaliada pela MAPA, tanto os valores médios da PAS (112,7±5,2mmHg), como da PAD (91,6±3,1mmHg) atingiram níveis próximos aos da normalidade, de acordo com o critério mencionado. Quando se avaliou a curva da pressão a cada 3h, registrou-se, no período entre 8 às 11h da manhã, diminuição significativa da PAS e PAD. Além disso, o ritmo circadiano da PA se manteve. Esses fatos parecem ter importância principalmente em portadores de insuficiência coronária ou hipertrofia ventricular esquerda, já que a redução acentuada da PA, durante o período noturno, pode agravar a hipoperfusão miocárdica e contribuir para o aumento da mortalidade<sup>19</sup>. Do mesmo modo, a elevação da PA pela manhã, relaciona-se ao aumento de episódios

isquêmicos miocárdicos nesse período do dia<sup>20</sup>.

Vários trabalhos mostram existir correlação positiva e significativa entre as cifras pressóricas da PA pela MAPA e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), sobretudo quando a correlação é feita em termos de carga sistólica e diastólica<sup>21,22</sup>. No presente estudo, houve redução de 10 e 8,9% nas cargas sistólica e diastólica, respectivamente. Esta constatação é importante pelo fato da HVE ser fator de risco ponderável para eventos cardiovasculares futuros.

Apesar da redução da PA, houve estabilidade do FPRE e do RFG nos pacientes que usaram urapidil, sugerindo que as resistências periférica total e a renal foram reduzidas de forma semelhante, sem provocar desajustes importantes em arteríolas aferente e eferente dos glomérulos. A preservação da função renal durante o tratamento anti-hipertensivo é muito importante, podendo significar interrupção, e mesmo proteção, do processo de nefrosclerose hipertensiva presente ou em vias de se instalar<sup>23</sup>.

Estes resultados mostram que o urapidil elevou significativamente os níveis de HDL-colesterol e, conseqüentemente, a relação HDL/LDL. Nenhuma modificação significativa foi encontrada nos níveis de colesterol total, triglicerídios e LDL-colesterol. Embora as HDL sejam ricas em colesterol, elas não são aterogênicas. Níveis elevados de HDL podem, de fato, proteger contra o risco de aterosclerose<sup>24</sup>. Essa proteção estaria relacionada ao papel que desempenham no transporte reverso do colesterol, já que as HDL removem colesterol de sítios extra-hepáticos, incluindo a parede dos vasos<sup>25</sup>. Estudos epidemiológicos vêm, também, demonstrando que em um mesmo grupo populacional, as HDL correlacionam-se inversamente com o risco de doença coronária, independente dos níveis de colesterol<sup>26,27</sup>. Um grupo de especialistas do *National Institute of Health*, chegaram inclusive a recomendar que se elevem os níveis de HDL em coronariopatas com HDL baixas, mesmo que o colesterol total esteja em faixa desejável<sup>28</sup>. Alguns trabalhos têm mostrado que, além do aumento nas HDL-colesterol, ocorre redução nos níveis de triglicerídios, colesterol total e LDL-colesterol com urapidil<sup>29,30</sup>. Não existe, contudo, unanimidade entre os resultados de estudos que avaliam os efeitos do urapidil sobre o metabolismo lipídico. Fariello e col<sup>31</sup> verificaram que o urapidil causa redução do colesterol, LDL-colesterol e triglicerídios, mas promove, também, redução nas HDL-colesterol.

As curvas insulínica e glicêmica, após 75g de dextrosol, não se alteraram após o uso do urapidil. Embora não existam muitas publicações avaliando a sensibilidade insulínica ao urapidil, tem-se verificado ausência de efeitos da droga sobre os níveis plasmáticos de insulina e glicose<sup>29</sup>. Estas observações são importantes pois, desde 1965 se reconhece que alguns anti-hipertensivos causam intolerância à glicose e contribuem para um estado de resistência à insulina em hipertensos<sup>31</sup>. Sabe-se igualmente que alguns hipertensos essenciais apresentam resistência à insulina que se acompanha de dislipidemia,

obesidade abdominal e grande propensão a complicações cardiovasculares<sup>32</sup>. Em estudo recente, em que se avaliaram os níveis de insulina em hipertensos com as características mencionadas, verificou-se que em 14% deles havia redução da sensibilidade periférica à insulina, taxa que subia para 39% quando, além da hipertensão, havia obesidade concomitante. A insulinemia foi significativamente maior nesses hipertensos quando comparada a de normotensos, independentemente do grau de obesidade, sexo e idade<sup>32</sup>. Outros trabalhos vêm mostrando que elevados níveis de insulina contribuem para o aumento da PA<sup>33,34</sup>, o que confirma resultados de estudos epidemiológicos, que apontam a insulina como fator de risco independente para doença coronária<sup>35</sup>. Estes resultados estão em acordo com os de Gerber e col<sup>30</sup> que também não encontraram nenhum efeito deletério do urapidil sobre a glicose e a insulina sérica.

Conclui-se que: o urapidil reduziu, de forma significativa, a PA quando avaliada pelo método convencional; a avaliação da PA pela MAPA mostrou que a droga diminuiu significativamente a PA no período da manhã e não alterou seu ciclo circadiano; a hemodinâmica renal manteve-se estável com o uso do medicamento; e, o urapidil não provocou modificações deletérias no metabolismo lipídico e glicídico.

## Referências

1. Houston MC - New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension: selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life and subset of hypertension. *Am Heart J* 1989; 91:1-51.
2. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD - Controlled clinical trial of drug treatment for hypertension: A review. *Hypertension* 1989; 13(suppl 1): 136-244.
3. Ames RP - Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 1983; 51: 632-8.
4. Ames RP - Metabolic disturbances increasing the risk of coronary heart disease during diuretic-based antihypertensive therapy, lipid alterations and glucose metabolism. *Am Heart J* 1983; 106: 1207-12.
5. Shulman NB, Ford CE, Hall WD et al - Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989; 13(suppl): 180.
6. Francischetti EA - Prevenção da nefropatia hipertensiva: o que além do controle da pressão arterial? *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 325-36.
7. Zwieter PA - Different types of centrally acting antihypertensive drugs. *Eur Heart J* 1992; 13(suppl A): 18-21.
8. Bonseues RW, Taussky HH - On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction. *Biol Chem* 1945; 158: 581-9.
9. Tauxe WN, Hasze W, Stickler GB - Estimation of effective renal plasma flow in children by use of a single plasma after injection of orthoiodohippurate. In: *Dynamic Studies in Medicine*. vol I. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1974: 265-75.
10. Wahlefeld AW - Triglycerides. Determination after enzymatic hydrolysis. In: Bergmeyer HV (ed) - *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press 1974; pag. 1831-5.
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS - Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
12. Cerriot G, Frank ADN - A colorimetric method for the determination of glucose. *Clin Chem Acta* 1969; 24: 311.
13. Hales CN, Randle PJ - Immunoassay of insulin and insulin-antibody precipitate. *Biochem J*, 1963; 88: 137-146.
14. Schook CE, Radtke H, Wurst W et al - Overview of clinical trials with urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 30D-37D.
15. Takeda T, Kaneko Y, Shionoiri H et al - Urapidil in patients with severe hypertension and in long treatment. *J Hypertension* 1988; 6(suppl 2): 37-42.
16. Staessen J, Fagard R, Lijnen P et al - Reference values for ambulatory blood pressure: A meta-analysis. *J Hypertension* 1990; 8(suppl 6): 57-64.
17. Weber MA, Drayer JIM - Blood pressure in normal subjects. In: Sabellec WM, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L. ed - *Blood Pressure Measurements: New Techniques in Automatic and 24h Indirect Monitoring*. New York: Springer Darmstadt-Steinkopff 1990: 261.
18. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al - Mean and range of ambulatory blood pressure in normotensives subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723-7.
19. Floras J - Antihypertensive treatment, myocardial infarction, and nocturnal myocardial ischaemia. *Lancet* 1989; II: 994-6.
20. Muller JF - Morning increase of onset of myocardial infarction. *Cardiology* 1989; 76: 96-104.
21. Pickering TG, James GD - Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure. *Am J Hypertension* 1993; 6(suppl 6): 166-9.
22. Amodeo C, Martins SM, Silva JRO et al - Variabilidade da pressão arterial e hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1992; 60: 289-91.
23. Rostand SG, Brown G, Kirk KA et al - Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320: 684-6.
24. Tall AR - Plasma high density lipoproteins: metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-86.
25. Shaefer EJ, Levy RI - Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312: 1300-8.
26. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF et al - Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-40.
27. Rifkin BM - High-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease: survey of evidence. *Am J Cardiol* 1990; 63: 3A-8A.
28. NIH Consensus Development Panel. Triclyceride, high density lipoprotein and coronary heart disease. *JAMA* 1993; 269: 505-13.
29. Liebau H, Solleder P, Wurst W - Long-term antihypertensive treatment with urapidil. *Curr Opin Cardiol* 1989; 4(suppl 4): 57-62.
30. Gerber A, Weidmann P, Morone C et al - Cardiovascular and metabolic profile during intervention with urapidil in humans. *Hypertension* 1985; 7: 963-71.
31. Ostrander LD - The relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1188-98.
32. Pollare T, Lithel H, Berne C - Insulin resistance is a characteristic of primary hypertension independently of obesity. Presented at a Fourth European Meeting of Hypertension. Milan, 1989.
33. Welborn TA - Serum-insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease. *Lancet*, 1966; I: 336-7.
34. Manicardi V - Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 62: 1302-4.
35. Stout RW - Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care*, 1990; 13: 631-2.