

FULARSKA, Kamila, OLESZKO, Michał, WĄSIEWICZ, Edward, KUŹNIAR, Aleksandra & SZAWICA, Dominik. Beta-blockers used in cardiac failure and blood glucose level impairment - a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;23(1):40-51. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.23.01.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43339>
<https://zenodo.org/record/7860221>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 30.03.2023. Revised: 10.04.2023. Accepted: 24.04.2023. Published: 24.04.2023.

Beta-blockers used in cardiac failure and blood glucose level impairment - a literature review

Beta-blokery stosowane w niewydolności serca a zaburzenia glikemii – przegląd literatury

Kamila Fularska

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O., ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0000-0002-1338-3982>

ka.larska@wp.pl

Michał Oleszko

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0000-0002-2635-0856>

michaloleszkoole@gmail.com

Edward Wąsiewicz

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O., ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0000-0002-0339-6202>

edward.wasiewicz@op.pl

Aleksandra Kuźniar

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0009-0007-8759-2633>

kuzniar.aleksandra1@gmail.com

Dominik Szawica

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O., ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0009-0004-7089-9266>

dominik.szawica@gmail.com

Abstract

Introduction: Blood sugar level impairment, especially diabetes mellitus (DM) is a significant problem. DM leads to many serious complications. Patients suffering from cardiac failure (HF) and diabetes have a risk of hospitalization increased 1.5 times compared to the control group without DM. That is why it is very important to keep appropriate glycaemic control. β -blockers, are considered to cause a blood glucose level impairment. The relationship between the use of β -blockers and the development of DM is one of the most interesting and controversial issues in diabetology. Despite many benefits, some doctors are reluctant to prescribe β -blockers because of perceived negative metabolic effects.

Aim of study: The purpose of the study was to review the literature describing oral β -blockers, used in HF, influence on glucose metabolism and to discover the best β -blocker treatment for cardiac failed diabetics and prediabetics.

Methods: A systemic review was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar databases. The search strategy was based on the following terms: beta-blocker, blood glucose level, metoprolol, nebivolol, carvedilol, bisoprolol.

Results: β -blockers differ in terms of their mechanism of action and their effects on glucose metabolism. Metoprolol is associated with a worsening of glucose and lipid control. Bisoprolol have a neutral impact on glucose metabolism. Vasodilating β -blockers may improve glycaemic profile.

Conclusions: All four β -blockers used in HF have similar blood pressure lowering effect but different metabolic effect. Metoprolol should not be used as a drug of choice in patients with impaired glucose metabolism. Bisoprolol, nebivolol or carvedilol may be recommended as a drug of choice in patients with cardiac failure and impaired carbohydrate metabolism. The choice between bisoprolol and vasodilating β -blockers in patients with glycaemic disorders is still an unresolved issue.

Keywords: betablocker, blood glucose

Wprowadzenie

β -blokery to grupa leków wykazująca działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów β -adrenergicznych. Są one receptorami dla epinefryny (adrenaliny) i norepinefryny (noradrenaliny). Receptory te występują w trzech postaciach: β -1, β -2 i β -3. Receptory β -1 zlokalizowane są głównie w sercu, ale także w nerkach i adipocytach. Receptory β -2 powodują rozkurcz mięśni gładkich oraz, dzięki lokalizacji w wielu układach narządów, zapewniają kontrolę różnych procesów metabolicznych. Blokada właśnie tych receptorów odpowiada w dużej mierze za działania niepożądane u chorych na cukrzycę. Receptory β -3 indukują rozpad adipocytów i mają mniejsze znaczenie kliniczne [1]. Beta-adrenolityki różnią się specyficznością w stosunku do różnych receptorów adrenergicznych, w związku z czym efekty ich działania są uzależnione od rodzaju zablokowanego, bądź pobudzonego receptora (receptorów). W zależności od preferencyjnego wiązania się z receptorem β -1 wyróżniamy selektywne beta-blokery, które mają większe powinowactwo do receptorów β -1 (blokada receptorów β -2 zwiększa się wraz ze wzrostem dawki) oraz nieselektywne beta-blokery, które w równym stopniu blokują receptory β -1 i β -2. Selektywne beta-adrenolityki nazywa się również kardioselektywnymi, w związku z rozmieszczeniem receptorów β -1 głównie w obrębie serca. Najbardziej kardioselektywnymi substancjami z tej grupy leków są bisoprolol, nebiwołol oraz betaksolol. Nieselektywnymi, doustnymi beta-adrenolitykami są: propranolol, bucindolol, karwedilol, labetalol, nadolol, oksprenolol, penbutolol, pindolol, mepindolol, sotalol. Selektywnymi, doustnymi beta-adrenolitykami są: acebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebiwołol. Popularny jest również podział beta-adrenolityków na trzy generacje:

- I. klasyczne nieselektywne beta-adrenolityki (propranolol);
- II. A) selektywni antagoniści receptora beta1 (atenolol, metoprolol),
B) selektywni antagoniści receptora beta1 o bezpośrednio podwyższonej kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol) lub kardioselektywności podwyższonej pośrednio za pomocą nowej formuły technologicznej leku (metoprolol XL/ZOK/CR);
- III. dodatkowy bezpośredni efekt wazodylatacyjny poprzez stymulację uwalniania tlenu azotu (nebiwołol), wazodylatację pośrednią poprzez blokadę receptora adrenergicznego alfa (karwedilol) — niezależnie od kardioselektywności [2]

Tabela 1 Podział beta-blokerów [2]

		Kardioselektywność	Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna	
I	IA	-	+	Okseprenolol
				Pindolol
	IB	-	-	Propranolol
				Nadolol
II	IIA	+	+	Acebutolol
		+	-	Atenolol
	IIB			Metoprolol
				Betaksolol
III	IIC	Znacząco wysoka	-	Bisoprolol
				Karwedilol
				Nebiwołol
	III	Dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne		

Wśród β -blokerów są takie, które posiadają dodatkowe mechanizmy działania np. są antagonistami receptora alfa-adrenergicznego (karwedilol, labetalol, bucindolol, celiprolol), stymulują śródbłonkowe wytwarzanie tlenu azotu (nebiwołol), posiadają aktywność sympatykomimetyczną w stosunku do receptorów beta2 (bucindolol, celiprolol, labetalol, oksprenolol, penbutolol, pindolol, acebutolol), bądź są β 3-agonistami (nebiwołol) [3]. Antagoniści β -adrenoreceptorów (odkrycie w 1958r.) stanowią bardzo ważną grupę w obecnych czasach i stanowią leczenie pierwszego rzutu w wielu stanach ostrych i przewlekłych. Zostały dopuszczone do leczenia nadciśnienia tętniczego, tachykardii, przewlekłych i ostrych zespołów wieńcowych, niewydolności serca,

zaburzeń rytmu serca, nadczynności tarczycy, drżenia samoistnego, rozwarstwienia aorty, nadciśnienia wrotnego, jaskry, profilaktyki migreny i innych schorzeń [1]. Wśród leków beta-adrenolitycznych, które znalazły się w zaleceniach ESC z 2008 roku, dotyczących niewydolności serca są bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu oraz nebiwolol [4]. Udowodniono, że beta-blokery zmniejszają śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), gdy są stosowane w połączeniu z ACEI i lekami moczopędnymi. Beta-adrenolityki zmniejszają również objawy HFrEF i ryzyko hospitalizacji z powodu nasilenia tych objawów [5-9], dlatego każdy chory z niewydolnością serca powinien otrzymać beta-bloker, chyba że są one przeciwwskazane lub źle tolerowane. Można się jednak zastanowić który z czterech rekomendowanych beta-blokerów powinien zostać podany pacjentowi z zaburzeniami glikemii oraz w jakiej dawce.

Tabela 2 Dawkowanie leków beta-adrenolitycznych w niewydolności serca [4]		
Beta-adrenolityk	Dawka początkowa	Dawka docelowa
Metoprololu bursztynian	12,5/25 mg 1x1	200 mg 1x1
Bisoprolol	1,25 mg 1x1	10 mg 1x1
Karwedilol	3,125 mg 2x1	25-50 mg 2x1
Nebiwolol	1,25 mg 1x1	10 mg 1x1

Receptory beta β -adrenergiczne są rozmieszczone w obrębie całego ciała i wywołują wiele działań zarówno korzystnych jak i niepożądanych [1], [10]. Uczucie zmęczenia, bradykardia i hipotensja występują najczęściej, ale równie niepokojące są zaburzenia metabolizmu takie jak: zmniejszona kontrola glikemii, maskowanie hipoglikemii, insulinooporność, dyslipidemia, zwiększenie masy ciała. Ten niekorzystny wpływ β -blokerów na gospodarkę węglowodanową i lipidową powodują często niechęć do ich przepisywania, co jest przykładem błędnej kalkulacji zysków i strat związanych z zastosowaniem β -adrenolityków w HF i cukrzycy. Beta-adrenolityki różnią się mechanizmem działania i wpływem na metabolizm [11]. W przypadku niewydolności serca trudno ich uniknąć, gdyż j.w. stanowią podstawę leczenia HF, ale mimo to zdarzają się przypadki pacjentów z cukrzycą otrzymujących suboptymalne leczenie beta-blokerami [12]. Analiza randomizowanego badania z udziałem 663 pacjentów z niewydolnością serca pokazała, że zaburzenia glikemii występowały aż

u 43% pacjentów [13]. Z kolei w innym badaniu cukrzyca typu 2 występowała u około 12% pacjentów ze SHF i u 6-25% pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory [14]. Wydaje się więc oczywistym, że w leczeniu pacjentów zarówno z zaburzeniami glikemii, jak i HF stosowanie beta-adrenolityków przy zachowaniu dobrej kontroli glikemii ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników klinicznych [15-17]. Ponieważ antagoniści receptora β -adrenergicznego to niejednorodna grupa substancji chemicznych i wykazują one odmienne powinowactwo do różnych receptorów, mają różny wpływ na metabolizm i stężenie glukozy we krwi [11].

Mechanizm działania

Katecholaminy, czyli epinefryna i noradrenalina oddziałując na trzy rodzaje receptorów beta, wywołują różne skutki. Wiążąc się z receptorami β -1 wykazują dodatnie działanie inotropowe, batmotopowe, chronotropowe oraz dromotropowe na serce. Powodują również wzrost sekrecji reniny, a co za tym idzie wzrost ciśnienia tętniczego [18]. Związanie z receptorami β -2 powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oraz indukcję różnych procesów metabolicznych: wzrost sekrecji insuliny w odpowiedzi na glukozę i zwiększenie wrażliwości tkanek na jej działanie, wzrost glikogenolizy, wzrost glukoneogenezy czy zwiększenie lipolizy w tkance tłuszczowej, [1], [19], [20], [21]. Receptory β -3 indukują rozpad adipocytów [22]. Beta-blokery blokują miejsca receptorowe dla endogennych katecholamin epinefryny (adrenaliny) i noradrenaliny (noradrenaliny) na adrenergicznych receptorach beta współczulnego układu nerwowego, co za tym idzie efekt ich działania jest odwrotny do efektu działania katecholamin endogennych [23]. Chociaż nie odkryto konkretnych mechanizmów odpowiedzialnych za negatywny wpływ niektórych beta-blokerów (nierozszerzających naczyń krwionośnych) na gospodarkę węglowodanową, to postawiono kilka hipotez, z których większość dotyczy wpływu beta-adrenolityków na zmiany hemodynamiki. Beta-blokery nierozszerzające naczyń zmniejszają ciśnienie krwi w związku ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca i mogą zwiększać lub nie mieć wpływu na obwodowy opór naczyniowy [24]. Z kolei beta-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne zmniejszają obwodowy opór naczyniowy, ale mają niewielki lub żaden wpływ na pojemność minutową serca [25]. Utrzymująca się pojemność minutowa serca ze zmniejszonym obwodowym oporem naczyniowym zwiększa przepływ krwi na obwodzie, a co za tym idzie zwiększa przepływ nerkowy i polepsza dystrybucję glukozy do mięśni szkieletowych. To może poprawiać tolerancję glukozy i insulino-wrażliwość [24], [25]. Leczenie beta-blokerami, które selektywnie blokują receptor β -1 lub równocześnie receptory β -1 i β -2, może powodować automatyczne zwężanie naczyń krwionośnych poprzez brak działania antagonistycznego w stosunku do receptora α 1-adrenergicznego. To może skutkować zmniejszonym przepływem krwi do mięśni i zmniejszonym

wychwytem glukozy stymulowanym insuliną, czyli insulinoopornością [26], [27]. Beta-blokery nierozszerzające naczyń krwionośnych mogą także zaburzać pierwszą fazę wydzielania insuliny poprzez upośledzenie uwalniania insuliny za pośrednictwem receptora β -2 [27], [28].

Wpływ beta-blokerów na metabolizm glukozy

Metoprolol

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu, z podwójnie ślełą próbą, porównano wpływ moksonidyny i metoprololu – na ciśnienie krwi i metabolizm glukozy u 200 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Pacjenci otrzymywali moksonidynę (0,2 - 0,6 mg/d) lub metoprolol (50 - 150 mg/d) przez 12 tygodni, z zamiarem uzyskania porównywalnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi była podobna w obu badanych grupach. Średnie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) nie różniły się między grupami. (moksonidyna 8,1 +/- 1,4 Hb%, metoprolol 8,1 +/- 1,5 Hb%). Glikemia na czczo wzrosła w grupie przyjmującej metoprolol (+ 16 mg/dl; $p < 0,05$), natomiast obniżyła się w grupie pacjentów przyjmujących moksonidynę (- 5 mg/dl). Mediana wskaźnika insulinooporności HOMA IR przesunęła się +0,56 μ j.m. x mol/l w grupie stosującej metoprolol oraz -0,27 μ j.m. x mol/l w grupie stosującej moksonidynę. Badanie wykazało że metoprolol stosowany w monoterapii zwiększa stężenie glukozy na czczo [29]. Jednak stężenie glukozy może nie odzwierciedlać długoterminowych zmian w metabolizmie glukozy, co pokazują zmiany HbA1c w randomizowanym, badaniu crossover z podwójnie ślełą próbą. Badanie obejmowało 42 pacjentów i sprawdzało wpływ dilewalolu 400 mg oraz bursztynianu metoprololu 200 mg na metabolizm glukozy. Badanie trwało 6 miesięcy. W porównaniu z pacjentami leczonymi dilewalolem, pacjenci leczeni metoprololem wykazywali zwiększone wartości insuliny w osoczu pod koniec dożylnego testu tolerancji glukozy IVGTT, ale nie było różnicy w stężeniu glukozy w osoczu ani w tolerancji glukozy. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wzrósł o 5,4% ($P = 0,04$) w grupie metoprololu. Dane te pokazują, że beta-adrenolityk o działaniu częściowego beta2-agonisty różni się profilem działania metabolicznego od selektywnego beta-1-adrenolityka. Metoprolol spowodował wzrost odsetka hemoglobiny glikowanej [30].

To działanie nie jest obojętne klinicznie, ponieważ wzrost HbA1c o 1% po uwzględnieniu czynników ryzyka, wiązało się z 20% wzrostem względnego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych ($p < 0,001$) oraz całkowitej śmiertelności ($p \leq 0,01$) u zdrowych ochotników [31].

Metoprolol i Nebivolol

W randomizowanym badaniu porównawczym z 2012 roku oceniano wpływ nebiwololu (5 mg/d) i metoprololu (100 mg/d) na homeostazę glukozy u 46 osób z zespołem metabolicznym. Po 12-tygodniowym leczeniu nebiwolol i metoprolol w równym stopniu obniżyły skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz częstość akcji serca. Żaden z leków nie wpływał na czynność komórek beta, wskaźnik podatności (DI) ani na gwałtowny wyrzut insuliny w odpowiedzi na glukozę. Metoprolol istotnie obniżył wskaźnik wrażliwości na insulinę. Natomiast nebiwolol nie wpływał na wrażliwość na insulinę, a spadek wrażliwości był istotnie większy po metoprololu niż po nebiwololu ($-1.5 \pm 2.5 \times 10^{-4} \times \min(-1)$ na mU/l w porównaniu z $0.04 \pm 2.19 \times 10^{-4} \times \min(-1)$ na mU/l po nebiwololu, $P=0,03$). Podsumowując, leczenie metoprololem zmniejszało wrażliwość na insulinę i zwiększało stres oksydacyjny u pacjentów z zespołem metabolicznym, podczas gdy nebiwolol nie wykazywał szkodliwego działania metabolicznego [32].

Metoprolol i Karwedilol

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównano wpływ karwedilolu i metoprololu na metabolizm glukozy u 72 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W obu grupach badawczych wyjściowa wrażliwość na insulinę była upośledzona. Po 12-tygodniowym leczeniu metoprololem wrażliwość na insulinę uległa dalszemu zmniejszeniu o około 14%, podczas gdy po karwedilolu wrażliwość na insulinę wzrosła. Zaobserwowano również spadek lipoprotein o dużej gęstości i wzrost poziomu triglicerydów u pacjentów w grupie leczonej metoprololem, podczas gdy parametry te pozostały niezmiennione u pacjentów w grupie leczonej karwedilolem. Metoprolol podawany przez 12 tygodni zmniejszył wrażliwość na insulinę i wpłynął niekorzystnie na profil lipidowy u pacjentów ze zmniejszoną wrażliwością na insulinę, podczas gdy karwedilol nie wykazał szkodliwego działania metabolicznego [33].

W innym podobnym badaniu w USA, które porównywało wpływ karwedilolu i metoprololu na metabolizm glukozy, oceniano średnią zmianę HbA1c po 5 miesiącach leczenia, zmianę HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w poszczególnych leczonych grupach, po 35 tygodniach, wpływ leczenia na wrażliwość na insulinę i mikroalbuminurię. Wzięło w nim udział 1235 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Średni odsetek HbA1c wzrastał w przypadku metoprololu (0,15% [0,04%]; $p < 0,001$), ale nie karwedilolu (0,02% [0,04%]; $p = 0,65$). Wrażliwość na insulinę poprawiła się po zastosowaniu karwedilolu (-9,1%; $p = 0,004$), ale nie metoprololu (-2,0%; $p = 0,48$); różnica między grupami wyniosła -7,2%

(95% CI, -13,8% do -0,2%; p = 0,004). Skuteczność działania hipotensyjnego była podobna w obydwu badanych grupach. Progresa do mikroalbuminurii była mniejsza w przypadku karwedilolu niż metoprololu (6,4% vs 10,3%; iloraz szans 0,60; 95% CI, 0,36-0,97; p = 0,04) [34].

Metoprolol i Bisoprolol

Metoprolol i bisoprolol są stosowane zamiennie, a ich wskazania kliniczne są porównywalne [35]. W retrospektywnym, przekrojowym badaniu porównano efekty metoprololu i bisoprololu na glikemię i profil lipidowy u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, w tym HF. Połowa pacjentów miała zdiagnozowaną cukrzycę. 204 pacjentów otrzymywało metoprolol, a 200 bisoprolol. Stężenie trójglicerydów okazało się większe w grupie leczonej bisoprololem, ze średnią różnicą 0,401 (CI) 0,102–0,703. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu HDL, LDL i glukozy w obydwu grupach (P = 0,316). Procent Hb1Ac był nieznacznie większy wśród pacjentów przyjmujących metoprolol (Tabela 3) [36].

Tabela 3 [36]

Characteristic	Drug	Mean (± SD)
TG (mmol/L)***	Metoprolol	1.98 (1.38)
	Bisoprolol	2.39 (1.54)
HDL cholesterol (mmol/L)	Metoprolol	1.111 (0.583)
	Bisoprolol	1.184 (0.575)
LDL cholesterol (mmol/L)	Metoprolol	2.2 (0.81)
	Bisoprolol	2.2 (0.98)
Hb1Ac %	Metoprolol	7.6 (2.23)
	Bisoprolol	7.19 (2.11)

*P <0.05; **P <0.01; ***P <0.001;

TG = triglyceride; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Hb1Ac= glycated hemoglobin 1 Ac.

Sami autorzy podkreślają jednak, że ich badanie obejmowało małą grupę pacjentów. Ponadto w obrębie tej samej grupy pacjenci różnili się między sobą obecnością chorób współistniejących. Jest niewiele badań porównujących wpływ bisoprololu i metoprololu na profil glikemii. Dlatego potrzeba więcej badań, aby postawić jasne wnioski.

Bisoprolol zostanie jeszcze omówiony poniżej.

Ponieważ metoprolol nie jest β -blokerem rozszerzającym naczynia krwionośne, może stwarzać większe ryzyko wywołania działań niepożądanych niż β -blokery rozszerzające naczynia krwionośne (karwedilol, nebiwolol) [11, 34, 37]. W cytowanych badaniach potwierdzono wcześniejsze obserwacje i wykazano, że długotrwałe leczenie metoprololem istotnie zmniejsza insulinowrażliwość, w porównaniu z karwedilem oraz nebiwolem. Dodatkowo w dużym badaniu COMET (Carvedilol Or Metoprolol Evaluation Trial) trwającym średnio 58 miesięcy, stwierdzono, że karwedilol wydłuża przeżycie w większym stopniu niż metoprolol u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [38].

Karwedilol

Karwedilol to lek, który był sprawdzany w największej liczbie badań, w których wykazano korzyści ze stosowania go u chorych z zaburzeniami metabolizmu. W chińskim retrospektywnym badaniu z 2022 roku, badano wpływ karwedilolu na ciśnienie tętnicze krwi, stężenie glukozy we krwi na czczo, stężenie poszczególnych frakcji lipidów we krwi u 80 pacjentów w podeszłym wieku, z opornym nadciśnieniem tętniczym. W grupie kontrolnej stosowano terapię hipotensyjną z wykorzystaniem gelsartanu i chlorowodoru amiloridu. Natomiast grupę badawczą leczono jak grupę kontrolną dodając karwedilol. Badanie wykazało, że stężenie glukozy, stężenie insuliny, stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego i LDL-C były niższe w grupie obserwowanej niż w grupie kontrolnej; wskaźnik ISI i HDL-C były niższe w grupie obserwowanej niż w grupie kontrolnej [39]. W 6-miesięcznym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, 45 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą poddano leczeniu atenololem lub karwedilem, leki zostały przydzielone losowo. Zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz objętości lewej komory były podobne dla karwedilolu i atenololu (P > 0,2). Stężenie glukozy i insuliny w osoczu zmniejszyło się w przypadku karwedilolu i zwiększyło się w przypadku atenololu. Odpowiedź metaboliczna na karwedilol była lepsza niż na atenolol [40].

Poprawiając metabolizm glukozy i lipidów oraz zmniejszając peroksydację lipidów, karwedilol może przynosić korzyści pacjentom z zaburzeniami glikemii.

Karwedilol i Nebiwolol

W badaniu, obejmującym 43 pacjentów, porównano wpływ karwedilolu i nebiwololu. Nebiwolol poprawił wyniki badań zmiennych decydujących o oporności na insulinę tj. stężenie glukozy na czczo, stężenie insuliny na czczo i HOMA-IR; odpowiednio $P < 0,001$, $0,01$ i $0,01$. Wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR), wskazujący na stan wrażliwości na insulinę, po 3 miesiącach obserwacji w porównaniu z wartością początkową był zwiększony o 4,58% w przypadku karwedilolu, natomiast zmniejszył się o 11,67% w przypadku nebiwololu. Nebiwolol może być zalecany jako bloker receptora beta u pacjentów ze zdiagnozowaną insulinoopornością; jednak do potwierdzenia naszych korzystnych wyników potrzebne są prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane badania na większą skalę [41].

Karwedilol i bisoprolol

W obserwacyjnym, kohortowym badaniu porównano wpływ karwedilolu i bisoprololu na kontrolę glikemii u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca (SHF) i T2DM. Badanie obejmowało 125 chorych. W grupie karwedilolu uzyskano zmniejszenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) ($7,8 \pm 0,21\%$ do $7,3 \pm 0,17\%$, $p = 0,02$), podobny wynik uzyskano w grupie otrzymującej bisoprolol HbA1c ($7,0 \pm 0,20\%$ do $6,9 \pm 0,23\%$, $p = 0,92$). Nie stwierdzono istotnych zmian w profilu lipidowym w obu grupach. Karwedilol jak i bisoprolol nie pogarszają kontroli glikemii, profilu lipidowego ani albuminurii u pacjentów z T2DM i HF, co sugeruje, że te leki można bezpiecznie w tej grupie pacjentów [42].

Bisoprolol

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, w układzie crossover, wykazano, że w porównaniu z placebo bisoprolol (w dawce 10mg dziennie) nie zmieniał stężenia glukozy we krwi, stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1) oraz stężenia glukozy w moczu u pacjentów z cukrzycą. Nie obserwowano również epizodów hipoglikemii. Stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy utrzymywały się na stałym poziomie. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz częstość akcji serca były istotnie obniżone ($p < 0,01$) po 2 tygodniach leczenia bisoprololem w porównaniu z placebo [43]. Inne badania potwierdzają neutralny wpływ bisoprololu na metabolizm węglowodanów [44]. Oceniono stężenie glukozy, stężenie insuliny po doustnym teście obciążenia glukozą, odsetek hemoglobiny glikowanej po 24 tygodniach leczenia bisoprololem (5-10 mg/dobę) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wszystkie parametry nie różniły się istotnie od wartości wyjściowej [45]. Wpływ takich samych dawek bisoprololu na metabolizm lipidów i glukozy oraz jakość życia sprawdzano również u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem samoistnym. Bisoprolol podawano przez 3 miesiące 81 pacjentom, w tym 21 w podeszłym wieku. Zarówno w grupie starszych, jak i młodszych badanych, bisoprolol istotnie obniżał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz istotnie obniżał częstość akcji serca. Stężenie cholesterolu, cholesterolu HDL i trójglicerydów oraz stężenie glukozy i insuliny w osoczu w OGTT nie uległy zmianie w żadnej z grup w wyniku leczenia bisoprololem. Bisoprolol istotnie poprawiał jakość życia w obu grupach. Bradykardię odnotowano tylko u jednego pacjenta w grupie osób w podeszłym wieku [46]. Wyniki tych badań sugerują, że bisoprolol jest bezpiecznym i użytecznym lekiem, w dawce skutecznej terapeutycznie nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową.

Nebiwolol

Wpływ nebiwololu na stężenie glukozy we krwi oceniano w wielu badaniach klinicznych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas dwuetapowego badania. Pierwszy etap to 12 tygodniowe, randomizowane badanie, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, z różnymi dawkami nebiwololu. Drugi etap to 9-miesięczne badanie otwarte, podczas którego pacjenci zażywali nebiwolol raz dziennie (miareczkowany do osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego, dawka maksymalna to 20mg 1x1). Po 28 dniach osoby niereagujące na leczenie otrzymały dodatkowo inny lek obniżający ciśnienie tętnicze - diuretyk tiazydowy lub inne leki. Stężenia glukozy oceniano na początku badania, po 3, 6 i 9 miesiącach. W badaniu uczestniczyło 845 pacjentów: większość otrzymywała sam nebiwolol (N=607); nebiwolol z diuretykiem tiazydowym (N=206); nebiwolol z innym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze, głównie z amlodypiną (N=32,). Pacjenci z cukrzycą stanowili 6,3% pacjentów, a otyli 42,0%. Średnie zmiany glikemii (mg/dl) od wartości początkowej po 3, 6 i 9 miesiącach (95% przedział ufności) wynosiły odpowiednio: nebiwolol w monoterapii 2.21 (-0.01, 4.43), 3.26 (0.76, 5.75) i 0.74 (-1.55, 3.03), nebiwolol + diuretyk tiazydowy 6,05 (2,00; 10,10), 8,27 (4,79; 11,74)

i 7,42 (4,20; 10,64). Klinicznie istotne zwiększenie glikemii obserwowano tylko u pacjentów leczonych wspomagająco lekami moczopędnymi, co prawdopodobnie było spowodowane diuretykami. Stwierdzono, iż długotrwałe leczenie nebiwolelem, w dawce skutecznej terapeutycznie obniżało ciśnienie tętnicze i nie ma negatywnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, co potwierdza jego utrzymujące się neutralne działanie na glikemię. Ponadto nebiwolol był dobrze tolerowany w badanej dawce i może być zalecany chorym z nadciśnieniem tętniczym mającym cukrzycę lub IGT/IFG [47]. W innym badaniu u 510 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, leczenie nebiwolelem wiązało się ze znacznym obniżeniem zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,001$ dla obu). Znaczącą poprawę stężenia glukozy we krwi zaobserwowano po 4 miesiącach (-0,6 mmol/l; $p = 0,021$). Znaczące obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego (-1,45 mmol/l; $p = 0,006$), cholesterolu LDL (-1,32 mmol/l; $p = 0,003$) oraz stosunku cholesterolu LDL do HDL (-0,77; $p = 0,011$) obserwowano po 2 miesiącach. Nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu cholesterolu HDL i trójglicerydów. Leczenie nebiwolelem wiązało się z istotnym obniżeniem BP, zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi i cholesterolu LDL [48]. W wielośrodkowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepa próbą oceniano wpływ nebiwololu dodanego do inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) lub blokera receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedcukrzycowym. Wykazano, że nebiwolol ma pozytywny lub neutralny wpływ na metabolizm glukozy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedcukrzycowym [49]. Wyniki tych badań sugerują, że nebiwolol jest bezpiecznym i użytecznym lekiem, w dawce skutecznej terapeutycznie ma pozytywny wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową.

Karwedilol, Nebivolol, Bisoprolol

W badaniu z 2017 roku, obejmującym 131 pacjentów, porównywano cztery beta-adrenolityki: atenolol, karwedilol, bisoprolol i nebiwolol ze względu na ich wpływ na metabolizm glukozy i lipidów. Średni spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego nie różnił się pomiędzy grupami, podobnie jak wpływ na akcję serca. Stężenie glukozy w grupie leczonej atenololem wzrosło we wszystkich trzech pomiarach podczas doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT), wzrosło również stężenie insuliny co jest oznaką progresji insulinooporności. Odsetek pacjentów ze stwierdzoną insulinoopornością ($HOMA > 3$) wzrósł z 34,4% do 71,9% ($p < 0,05$). Podczas OGTT rozpoznano 6 (18,7%) przypadków zachorowania na cukrzycę. Terapia karwedilolem przyczyniła się do znacznego obniżenia stężenia insuliny na czczo, o 22,8% ($p < 0,05$), wskaźnik HOMA IR obniżył się o 21,7% ($p < 0,05$), a stężenie glukozy w surowicy nie zmieniło się istotnie. Odsetek pacjentów, u których wskaźnik HOMA IR wynosił ≥ 3 , zmniejszył się z 31,3% do 18,8%. W grupie, w której podawano karwedilol cukrzycę zdiagnozowano de novo u 2 pacjentów (6,3%). Bisoprolol obniżył wskaźnik HOMA IR o 17,4% ($p < 0,05$), insulinę na czczo o 10,7% ($p < 0,05$), glukozę na czczo o 10% ($p < 0,05$). W tej grupie również wykazano pozytywny trend w kierunku wskaźnika HOMA IR > 3 (wyjściowo – 34,4% pacjentów na koniec badania – 12,5%). Odnotowano również jeden przypadek zachorowania na cukrzycę (3,2%). W grupie nebiwololu wskaźnik HOMA IR obniżył się z $2,3 \pm 0,3$ do $1,76 \pm 0,1$ mmol/l ($p < 0,05$), a glikemia na czczo obniżyła się o 7,4% ($p < 0,05$); nie odnotowano przypadków zachorowania na cukrzycę. Odsetek pacjentów z insulinoopornością zmniejszył się z 34,3% do 2,9% ($p < 0,05$). Leczenie karwedilolem obniżyło poziom cholesterolu całkowitego, triglicerydów (TG), cholesterolu LDL, cholesterolu VLDL, poziom cholesterolu HDL nie zmienił się. Stężenie TG obniżyło się z $1,86 \pm 0,14$ do $1,44 \pm 0,15$ mmol/l ($p < 0,05$), a cholesterolu całkowitego z $6,29 \pm 0,14$ do $5,86 \pm 0,25$ mmol/l ($p > 0,05$). W grupie bisoprololu stężenie TG zmniejszyło się z $1,67 \pm 0,13$ mmol/l do $1,58 \pm 0,15$ mmol/l, ($p > 0,05$), a cholesterol całkowity z $6,35 \pm 0,19$ mmol/l do $5,78 \pm 0,18$ mmol/l ($p = 0,02$). W grupie otrzymującej nebiwolol TG obniżyło się z $1,74 \pm 0,15$ mmol/l do $1,23 \pm 0,06$ mmol/l, a cholesterol całkowity z $6,12 \pm 0,25$ mmol/l do $5,44 \pm 0,20$ mmol/l ($p < 0,01$ dla obu wartości). W grupie atenololu TG i cholesterol całkowity zmieniły się nieistotnie statystycznie. Stężenia TG i VLDL w grupie nebiwololu obniżyły się odpowiednio z 29,4% i 25%. Redukcja TG i VLDL w grupie karwedilolu była nieco mniejsza i wynosiła odpowiednio 21,0% i 12,5%. Redukcja TG i VLDL w grupie bisoprololu była najniższa i wyniosła odpowiednio 5,9% i 12,5% [50].

Karwedilol, Bisoprolol, Nebivololu, a HFrEF

W randomizowanym badaniu w układzie crossover oceniano wpływ karwedilolu, bisoprololu i nebiwololu u 61 pacjentów z HFrEF o umiarkowanym nasileniu. zauważono pewne różnice pomiędzy grupami pod względem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla i odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję oraz stężenie CO₂. Nie było istotnych różnic między grupami w ocenie efektów klinicznych (skala NYHA, kwestionariusz Minnesota) w wynikach badań laboratoryjnych (parametry funkcji nerek, BNP) oraz w wynikach ECHO [51]. Sugeruje to, że leki te można stosować zamiennie w HFrEF.

Jedno badanie wykazało, że leczenie nebiwolelem poprawiło funkcję lewej komory w porównaniu z bisoprololem, celiprololem lub karwedilolem u zdrowych ochotników. Było to związane z poprawą funkcji

rozkurczowej i podatności mięśnia sercowego, chociaż znaczenie tego badania dla pacjentów z HFrEF jest niejasne [52].

Podsumowanie i wnioski

Liczba chorych na cukrzycę stale rośnie, co wynika z narastania problemu otyłości, ze starzenia się populacji oraz siedzącego trybu życia. Szacuje się, że w ciągu następnych 25 lat liczba chorych na cukrzycę podwoi się [53]. Badania pokazały, że cukrzyca typu 2 występuje u około 12% pacjentów ze SHF i u 6-25% pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory [14], natomiast zaburzenia glikemii występowały aż u 43% pacjentów [13]. Biorąc powyższe pod uwagę, w leczeniu pacjentów zarówno z zaburzeniami glikemii, jak i HF ważne jest stosowanie beta-adrenolityków przy zachowaniu dobrej kontroli glikemii, ponieważ ma to kluczowe znaczenie dla poprawy wyników klinicznych [15], [16], [17]. Wiadome jest, że starsze β -blokery w dawkach leczniczych, mogą prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi, upośledzenia tolerancji glukozy i zwiększonej insulinooporności [37], [54]. Dlatego pomimo powszechnej akceptacji potencjalnie korzystnych właściwości leków beta-adrenolitycznych w HF uważano, że cukrzyca jest względnym przeciwwskazaniem do stosowania leków z tej grupy. Informacje o potencjalnie niekorzystnym wpływie beta-blokerów na metabolizm pochodzą głównie z okresu, w którym stosowano duże dawki nieselektywnych lub niedostatecznie selektywnych beta-adrenolityków (propranolol, atenolol, metoprolol). W dobie stosowania nowych preparatów tej grupy leków obawy o ich niekorzystny wpływ na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową nie mają już tak istotnego znaczenia. Wprowadzenie na rynek beta-blokerów wysoce kardioselektywnych (bisoprolol) oraz beta-blokerów III generacji, posiadających właściwości wazodylatacyjne (karwedilol, nebiwolol), w istotnym stopniu zmniejszyło profil działań niepożądanych. Analizując różne badania można dojść do wniosku, że nowsze β -adrenolityki, szczególnie te rozszerzające naczynia krwionośne, mogą mieć znikomy wpływ na metabolizm glukozy, a nawet są w stanie zwiększać wrażliwość na insulinę i ogólnie poprawiać metabolizm glukozy [55]. Efekt rozszerzania naczyń jest brany pod uwagę jako czynnik pozytywnie wpływający na metabolizm glukozy [27], [56]. Bisoprolol, który wykazuje neutralny wpływ na gospodarkę węglowodanową, nie jest obecnie klasyfikowany jako beta-bloker rozszerzający naczynia, jednak te właściwości w przypadku bisoprololu nie zostały jeszcze wystarczająco zbadane. Podsumowując beta-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne regulują metabolizm glukozy lepiej niż leki z tej samej grupy nierozszerzające naczyń [11]. Metoprololu nie należy stosować jako leku z wyboru u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu glukozy. Bisoprolol może być stosowany jako lek obojętny metabolicznie. Terapia nebiwolem i karwedilem może poprawiać profil glikemiczny. Nebiwolel i karwedilol mogą być rekomendowane jako leki z wyboru u pacjentów z niewydolnością serca i objawami zaburzonej gospodarki węglowodanowej. Poprawa metabolizmu glukozy, w której pośredniczą beta-blokery rozszerzające naczynia krwionośne, może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Jednak nadal wybór między beta-blokerem wybitnie kardioselektywnym, a wazodylatacyjnym u pacjentów z zaburzeniami glikemii pozostaje kwestią nierozstrzygniętą.

Źródła:

[1] Farzam K, Jan A. Beta Blockers. 2022 Dec 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30422501.

[2] prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak¹, lek. Michał Sokólski² Leki beta-adrenolityczne — klasyfikacja i wskazania terapeutyczne II Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 2 Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

[3] "Comparison of Oral Beta-Blockers". pharmacist.therapeuticresearch.com. Therapeutic Research Center. Archived from the original on October 18, 2017. Retrieved April 30, 2017.

[4] Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. Heart J. 2008; 29: 2388–2442.

- [5] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- [6] Barrese V., Tagliatalata M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front. Physiol.* 2013;4:323. doi: 10.3389/fphys.2013.00323.
- [7] Lympopoulos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure: Pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2013;113:739–753. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300308.
- [8] Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. i wsp. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–2199.
- [9] Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. i wsp. Effects of controlled release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.
- [10] Dorian P, Angaran P. β -Blockers and atrial fibrillation: hypertension and other medical conditions influencing their use. *Can J Cardiol.* 2014 May;30(5 Suppl):S38-41. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.029. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24530215.
- [11] Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar;26(3):615-29. doi: 10.1185/03007990903533681. PMID: 20067434.
- [12] Yilmaz MB, Refiker M, Guray Y, Guray U, Altay H, Demirkan B, Caldir V, Korkmaz S. Prescription patterns in patients with systolic heart failure at hospital discharge: why beta blockers are underprescribed or prescribed at low dose in real life? *Int J Clin Pract.* 2007 Feb;61(2):225-30. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01157.x. PMID: 17263710.
- [13] Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, Rouleau JL, Sigouin C, Solymoss CB, Tsuyuki R, White M, Yusuf S. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000 Aug;21(16):1368-75. doi: 10.1053/euhj.1999.2043. PMID: 10952826.
- [14] MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2008 May;29(10):1224-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehn156. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18424786.
- [15] Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):1019-26. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.093. PMID: 16168285.
- [16] Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation.* 2001 Jun 5;103(22):2668-73. doi: 10.1161/01.cir.103.22.2668. PMID: 11390335.
- [17] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405. PMID: 10938048; PMCID: PMC27454.
- [18] Alhayek S, Preuss CV. Beta 1 Receptors. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30422499.
- [19] Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press.* 1992 Aug;1(2):92-101. doi: 10.3109/08037059209077499. PMID: 1366265.
- [20] Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2

adrenoceptor function. *J Clin Invest.* 1997 Dec 15;100(12):3005-13. doi: 10.1172/JCI119854. PMID: 9399946; PMCID: PMC508512.

[21] Haffner CA, Kendall MJ. Metabolic effects of beta 2-agonists. *J Clin Pharm Ther.* 1992 Jun;17(3):155-64. doi: 10.1111/j.1365-2710.1992.tb01285.x. PMID: 1353501.

[22] Granneman JG. Why do adipocytes make the beta 3 adrenergic receptor? *Cell Signal.* 1995 Jan;7(1):9-15. doi: 10.1016/0898-6568(94)00066-k. PMID: 7756115.

[23] Wołowiec Ł, Grzešk G, Osiak J, Wijata A, Mędlewska M, Gaborek P, Banach J, Wołowiec A, Głowacka M. Beta-blockers in cardiac arrhythmias-Clinical pharmacologist's point of view. *Front Pharmacol.* 2023 Jan 9;13:1043714. doi: 10.3389/fphar.2022.1043714. PMID: 36699057; PMCID: PMC9868422.

[24] Messerli FH, Grossman E. beta-Blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol.* 2004 May 6;93(9A):7B-12B. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.01.020. PMID: 15144930.

[25] Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep.* 2007 Aug;9(4):269-77. doi: 10.1007/s11906-007-0050-2. PMID: 17686376.

[26] Tang WH. A critical review of anti-adrenergic therapy in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):639-45. PMID: 18078015; PMCID: PMC2291308.

[27] Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM.* 2006 Jul;99(7):431-6. doi: 10.1093/qjmed/hcl059. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16766516.

[28] DeFronzo, R.A., Mandarino, L. and Ferrannini, E. (2003). Metabolic and Molecular Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In *International Textbook of Diabetes Mellitus* (eds DeFronzo, Ferrannini, Keen and Zimmet). <https://doi.org/10.1002/0470862092.d0310>

[29] Jacob S, Klimm HJ, Rett K, Helsberg K, Häring HU, Gödicke J. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004 Jun;112(6):315-22. doi: 10.1055/s-2004-820915. PMID: 15216449.

[30] Haenni A, Lithell H. Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism.* 1994 Apr;43(4):455-61. doi: 10.1016/0026-0495(94)90076-0. PMID: 8159103.

[31] Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):413-20. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006. PMID: 15381514.

[32] Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension.* 2012 Apr;59(4):893-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189589. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22353614; PMCID: PMC3402551.

[33] Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens.* 1996 Apr;14(4):489-94. Erratum in: *J Hypertens* 1996 Nov;14(11):1382. PMID: 8761899.

[34] Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Nov 10;292(18):2227-36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227. PMID: 15536109.

[35] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May

21;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560. Epub 2003 May 14. Erratum in: JAMA. 2003 Jul 9;290(2):197. PMID: 12748199.

[36] Almeman AA, Beshir YA, Aldosary AH. Comparison of the Effects of Metoprolol and Bisoprolol on Lipid and Glucose Profiles in Cardiovascular Patients. *Curr Drug Saf.* 2019;14(1):27-30. doi: 10.2174/1574886313666181029101247. PMID: 30370856.

[37] Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating β -blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Jan;13(1):52-9. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00386.x. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21214722; PMCID: PMC8672984.

[38] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul 5;362(9377):7-13. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7. PMID: 12853193.

[39] Zhang W, Deng G, Hu J, Yan R, Hu J, Fan J. Effects of Carvedilol on Blood Pressure, Blood Sugar, and Blood Lipids in Elderly Patients with Refractory Hypertension. *Comput Math Methods Med.* 2022 Jul 27;2022:7889024. doi: 10.1155/2022/7889024. PMID: 35936366; PMCID: PMC9348927.

[40] Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997 Jun 15;126(12):955-9. doi: 10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00004. PMID: 9182472.

[41] Metwally YG, Sedrak HK, Shaltout IF. Effect of carvedilol versus nebivolol on insulin resistance among non-diabetic, non-ischemic cardiomyopathy with heart failure. *Egypt Heart J.* 2020 Sep 29;72(1):63. doi: 10.1186/s43044-020-00099-5. PMID: 32990863; PMCID: PMC7524985.

[42] Wai et al.: Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovascular Diabetology* 2012 11:14.

[43] Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8 Suppl 11:S96-9. doi: 10.1097/00005344-198511001-00018. PMID: 2439808.

[44] Fritz, G.. (2001). Influence on Plasma-Insulin and Blood-Glucose by Treatment with Bisoprolol in Hipertensive Non-Diabetic Patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology.* 4.

[45] Owada A, Suda S, Hata T, Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2001 May;23(4):305-16. doi: 10.1081/ceh-100102669. PMID: 11349822.

[46] Haneda T, Ido A, Fujikane T, Tanaka H, Tanazawa S, Morimoto H, Kato J, Kanaya K, Honda H, Sakai H, Akita N, Hirayama T, Onodera S, Kikuchi K. [Effect of bisoprolol, a beta 1-selective beta-blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1998 Jan;35(1):33-8. Japanese. doi: 10.3143/geriatrics.35.33. PMID: 9564739.

[47] Sowers J.. (2007). Long-term Effects of the Novel beta-blocker, Nebivolol, on Blood Glucose in Hypertensive Patients. Phoenix, AZ 2267-PO Clinical Therapeutics/New Technology - Pharmacologic Treatment of Diabetes or its Complications

[48] Van Bortel LM. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Sep;14(9):749-58. PMID: 21061833.

[49] Deedwania P, Shea J, Chen W, Brener L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 Apr;15(4):270-8. doi: 10.1111/jch.12071. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23551727; PMCID: PMC8033886.

- [50] Yuriy Sirenko, et.al. (2017)Effect of Beta - Blockers on Insulin Resistance in Patients with Hypertension and Metabolic Syndrome after 6 Months of Treatment. *J Endocrinol Diab.* 3(6): 1-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2374-6890/4/2/00175>
- [51] Contini M, Apostolo A, Cattadori G, Paolillo S, Iorio A, Bertella E, Salvioni E, Alimento M, Farina S, Palermo P, Loguercio M, Mantegazza V, Karsten M, Sciomer S, Magri D, Fiorentini C, Agostoni P. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. Bisoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2134-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.277. Epub 2013 Mar 16. PMID: 23506636.
- [52] De Cree J, Van Nueten L, Geukens H, Verhaegen H. Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12(4):159-63. PMID: 1363660.
- [53] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047. PMID: 15111519.
- [54] Bussey CT, Babakr AA, Iremonger RR, et al. Carvedilol and metoprolol are both able to preserve myocardial function in type 2 diabetes. *Physiol Rep.* 2020;8:e14394. <https://doi.org/10.14814/phy2.14394>
- [55] Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens.* 1998 Oct;11(10):1258-65. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00141-1. PMID: 9799045.
- [56] Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7 Suppl 1):S21-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.015. PMID: 20609696.