

L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE

II. Approches thérapeutiques médicamenteuses

A.J. SCHEEN (1), M.R. LETIEXHE (2), I. GERONOOZ (2), N. PAQUOT (3), B. JANDRAIN (4)

RÉSUMÉ : Outre les mesures diététiques, trois grandes approches pharmacologiques peuvent être envisagées pour mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale : 1) ralentir, voire inhiber, la résorption digestive des glucides alimentaires; 2) assurer une meilleure imprégnation insuliniq ue immédiatement après le repas; et 3) diminuer la sécrétion et/ou l'action de glucagon. Une action sur la vitesse de résorption des glucides alimentaires peut être obtenue : 1) en ralentissant la vidange gastrique, avec un dérivé de l'amyline et avec le glucagon-like peptide-1, actuellement en évaluation clinique; ou 2) en inhibant les alpha-glucosidases intestinales par des antagonistes compétitifs comme l'acarbose ou le miglitol. Une meilleure insulinsation après le repas peut être assurée grâce : 1) aux nouveaux insulinosécrétagogues à action rapide et brève de la famille des glinides (repaglinide, nateglinide) chez le patient diabétique de type 2; 2) aux analogues ultra-rapides de l'insuline (insuline lispro, insuline Asp B28) chez le patient diabétique de type 1 et, éventuellement, de type 2; ou encore 3) à l'utilisation d'insuline inhalée dont l'action est plus prompte que celle de l'insuline sous-cutanée. Enfin, une inhibition de la sécrétion et/ou de l'action du glucagon peut être obtenue : 1) par potentialisation des effets de l'amyline et du GLP-1; 2) par une meilleure imprégnation insuliniq ue; ou encore 3) par des inhibiteurs sélectifs de la sécrétion ou de l'action du glucagon (non encore disponibles).

INTRODUCTION

Nous avons analysé dans un article précédent les mécanismes physiopathologiques susceptibles de conduire à l'hyperglycémie post-prandiale, les conséquences cliniques de cette dernière chez le sujet diabétique et non diabétique ainsi que les mesures diététiques permettant de réduire son amplitude (1). Nous allons maintenant présenter les principales stratégies médicamenteuses susceptibles de limiter l'hyperglycémie post-prandiale, à la fois celles déjà disponibles pour le traitement du patient diabétique de type 1 ou de type 2 et celles actuellement en cours d'évaluation dans des études cliniques de phases II et III.

Au cours des dernières années, différentes approches pharmacologiques ont été mises à la disposition des cliniciens leur permettant de mieux maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale du patient diabétique (revue in 2, 3) (tableau I). Pour ce faire, il est concevable d'agir en freinant l'absorption digestive des glucides alimentaires, soit en ralentissant la vidange gastrique, soit en inhibant les enzymes de la bordure en brosse de

(1) Chargé de Cours, Chef de Service; (2) Assistant; (3) Chef de Clinique associé, (4) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

POSTPRANDIAL HYPERGLYCAEMIA.

II. PHARMACOLOGICAL APPROACHES

SUMMARY : Besides dietary approaches, various pharmacological means have been recently developed in order to better control postprandial hyperglycaemia. This objective may be obtained : 1) by slowing down the intestinal absorption of carbohydrates; 2) by insuring a better insulin priming soon after the meal; and 3) by inhibiting post-prandial glucagon secretion or action. Some hormones (amylin, glucagon-like peptide-1) can slow gastric emptying while alpha-glucosidase inhibitors (acarbose, miglitol) retard intestinal digestion and resorption of complex carbohydrates. A more physiological post-meal profile of insulin may be obtained in type 2 diabetes by using new insulin secretagogues of the glinide family (repaglinide, nateglinide) with an earlier and shorter insulinotropic action or, mainly in type 1 diabetes but also in type 2 diabetes, by using short-acting insulin analogues (lispro, Asp B28) or inhaled insulin the action of which is faster than that of subcutaneous insulin. Post-prandial glucagon secretion can be inhibited by amylin, GLP-1 or insulin while other glucagon antagonists are currently in development.

KEYWORDS : *Insulin analogues - Diabetes mellitus - Glinides - Postprandial hyperglycaemia - Alpha-glucosidase inhibitors*

l'intestin grêle impliqués dans la digestion des glucides complexes. Il est également possible d'assurer une meilleure imprégnation insuli-

TABLEAU I. APPROCHES PHARMACOLOGIQUES DÉVELOPPÉES RÉCEMMENT POUR MIEUX CONTRÔLER L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE.

1) *Ralentir la résorption digestive des glucides*

- * Action sur la vidange gastrique : hormones digestives
 - analogue de l'amyline (pramlintide)
 - glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
 - analogue du GLP-1
- * Inhibiteur de la dégradation du GLP-1
 - action sur l'absorption intestinale : inhibiteurs des alpha-glucosidases
 - acarbose (Glucobay®)
 - miglitol (Diastabol®)

2) *Assurer une meilleure insulinsation post-prandiale*

- * Nouveaux insulinosécrétagogues à action rapide (glinides)
 - repaglinide (Novonorm®)
 - nateglinide (Starlix®)
- * Nouveaux analogues ultra-rapides de l'insuline
 - insuline lispro (Humalog®)
 - insuline Asp B28 (Novorapid®)
- * Nouvelle voie d'administration de l'insuline
 - insuline inhalée

3) *Inhiber la sécrétion et/ou l'action du glucagon*

- * Inhibiteurs de la sécrétion
 - amyline (cfr 1)
 - GLP-1 (cfr 1)
 - insuline (cfr 2)
- * Inhibiteurs de l'action
 - antagonistes spécifiques

nique immédiatement après le repas, soit en recourant à de nouveaux insulinosécrétagogues à action plus rapide et plus brève chez le patient diabétique de type 2, soit en utilisant des analogues ultra-rapides de l'insuline chez le patient diabétique de type 1. De nouvelles voies d'administration de l'insuline peuvent également être envisagées comme l'insuline inhalée dont la résorption systémique est particulièrement rapide. Enfin, un dernier moyen d'action pharmacologique pourrait consister dans l'inhibition spécifique de la sécrétion et/ou de l'action du glucagon dont on connaît la puissante activité de stimulation de la production hépatique du glucose (1) (tableau I).

1. MÉDICAMENTS POUR RALENTIR LA VIDANGE GASTRIQUE

La vidange gastrique dépend d'un double contrôle, nerveux et hormonal (4). La stimulation vagale et l'administration de cholinomimétiques (cisapride) accélèrent la péristaltique tandis que l'usage de médicaments atropiniques à action anticholinergique (antagonistes des récepteurs muscariniques) ralentit la vidange de l'estomac. Plusieurs hormones gastro-intestinales peuvent influencer la vitesse de ce processus en sens divers : la motiline l'accélère, le "gastric inhibitory peptide" (GIP), le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et l'amyline la ralentissent (1). Ces deux dernières hormones exercent, par ailleurs, d'autres effets endocriniens importants susceptibles d'influencer le métabolisme, en particulier la régulation de la glycémie : ainsi, l'amyline inhibe la sécrétion de glucagon tandis que le GLP-1, en plus d'une action inhibitrice sur la sécrétion de glucagon, augmente la réponse insulinosécrétoire de la cellule B (effet "incrétine") (1). Des études ont été réalisées avec ces deux hormones pour tenter de mieux contrôler la glycémie des patients diabétiques. Un dérivé de l'amyline (tri-pro-amyline ou pramlintide) a été testé avec un certain succès chez les patients diabétiques de type 1 comme de type 2 (5), mais son développement final paraît freiné en raison d'un rapport coût/efficacité jugé peu intéressant.

Le GLP-1 fait actuellement l'objet d'un intérêt majeur pour le traitement du diabète de type 2 (6-8). Le GLP-1 naturel a une très courte demi-vie et une faible biodisponibilité sous-cutanée de telle sorte qu'il doit être administré en perfusion intraveineuse continue, ce qui en limite considérablement les éventuelles indications thérapeutiques. Un analogue à action retard a été développé, permettant une seule administration

sous-cutanée suffisante pour couvrir les 24 heures, ce qui ouvre des perspectives attrayantes pour le traitement du diabète de type 2. Des essais d'administration du GLP-1 par voie transmuqueuse au niveau de la gencive ont été également réalisés avec un certain succès, bien qu'il semble que cette voie d'administration ait finalement peu d'avenir dans cette indication. Une alternative élégante consiste à bloquer la dégradation du GLP-1 sécrété naturellement par les cellules intestinales, y compris chez le patient diabétique de type 2, en utilisant un inhibiteur de l'enzyme dipeptidylpeptidase (cette enzyme intervient cependant dans la dégradation d'autres peptides que le GLP-1 et ce manque de spécificité pourrait poser problème lors d'une utilisation clinique prolongée). Cet inhibiteur est bien résorbé *per os*, ce qui représente un avantage incontestable : en augmentant les taux plasmatiques de GLP-1, il contribue à ralentir la vidange gastrique, à augmenter la sécrétion d'insuline par les cellules B en présence d'une hyperglycémie et à freiner la sécrétion de glucagon (11). Ce médicament est en phase d'évaluation clinique actuellement. Il pourrait apporter une solution à une des anomalies clés du patient diabétique de type 2 caractérisé par une sécrétion d'insuline paresseuse et toujours en retard par rapport à la résorption relativement rapide du repas, tout en limitant l'hyperglucagonémie souvent observée dans ce type de diabète (revue in 6-8).

2. MÉDICAMENTS POUR RALENTIR L'ABSORPTION INTESTINALE DES GLUCIDES

Les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales, par leur mécanisme d'action original, ont le mérite d'avoir introduit un nouveau concept dans la prise en charge thérapeutique du diabète sucré, celui de la modulation sélective de la résorption des glucides par l'intestin (9). L'acarbose (Glucobay®) est un pseudotétraccharide qui a une forme proche de celle des oligosaccharides issus de la digestion de l'amidon. Il peut ainsi se lier aux sites des α -glucosidases de la bordure en brosse intestinale et inhiber puissamment, de façon compétitive et dose-dépendante, ces enzymes, notamment la maltase qui est l'enzyme prédominant dans l'intestin. Il en résulte une diminution de l'hyperglycémie post-prandiale, avec une moindre réponse insulinaire. Malgré des différences dans la structure et dans certaines propriétés pharmacologiques, le miglitol et le voglibose (non commercialisés en Belgique) partagent le même mécanisme d'action et les mêmes effets métaboliques que l'acarbose.

De nombreuses études réalisées chez le patient diabétique ont montré que l'acarbose améliore le contrôle glycémique, quel que soit le type de diabète et le traitement en cours (régime seul, sulfamides, metformine ou insuline) (10). Chez le patient diabétique de type 2, le profil glycémique journalier, essentiellement les glycémies post-prandiales et, dans une moindre mesure, la glycémie à jeun, est significativement amélioré par l'acarbose, aux doses de 3 x 50 à 3 x 200 mg/jour. Il en résulte une diminution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de l'ordre de 0,6-0,7 % en moyenne et ce, fait remarquable, sans accroître (et, au contraire, en diminuant plutôt) l'incidence des hypoglycémies.

Compte tenu de son mode d'action pharmacologique et au vu des observations faites chez les patients diabétiques, l'acarbose a été testé chez des sujets présentant des hypoglycémies réactionnelles. Plusieurs études ont montré que le risque d'hypoglycémie de ce type, c'est-à-dire survenant à distance d'un repas riche en glucides, est très significativement diminué par l'acarbose chez les sujets non diabétiques (11). Cet effet s'explique par l'étalement de la résorption digestive des glucides et l'amortissement de la réponse insulinaire qui en résulte.

3. MÉDICAMENTS POUR STIMULER PRÉCOCEMENT L'INSULINOSÉCRÉTION

Les insulinosécrétagogues classiques sont représentés par la classe des sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémisants. Ces médicaments, piliers depuis plus de 40 ans du traitement oral du diabète de type 2, ont comme désavantage principal le fait d'exercer une action trop tardive et trop prolongée. Cet inconvénient expose le patient à une maîtrise très imparfaite de l'hyperglycémie suivant immédiatement le repas et à un risque non négligeable d'hypoglycémie tardive. Ceci est d'autant plus vrai que certains sulfamides ont des métabolites actifs et que la plupart de ces molécules sont éliminées par le rein. Ils ne peuvent donc être utilisés qu'avec prudence, lorsqu'ils ne sont pas contre-indiqués, chez les patients diabétiques de type 2 âgés, population sans cesse croissante compte tenu du vieillissement de la population. De nouveaux insulinosécrétagogues n'ayant *a priori* pas ces différents inconvénients ont été développés récemment. Ils sont communément appelés les glinides (répaglinide, natéglinide).

Le répaglinide (Novonorm[®], comprimés à 0,5, 1 et 2 mg) est un dérivé de l'acide carbamoylméthyl-benzoïque appartenant à la famille du méglitinide (12, 13). Sur le plan biochimique, et

bien qu'il ne se fixe pas exactement sur les mêmes récepteurs que les sulfamides, son mécanisme d'action sur la sécrétion d'insuline est fort comparable à celui des sulfonylurées : en fermant directement le canal potassique, il entraîne une dépolarisation de la membrane de la cellule B, stimule l'entrée de calcium et augmente l'exocytose d'insuline. Son profil d'action est favorable en ce sens que le répaglinide agit plus rapidement et moins longtemps que les sulfamides. Cet avantage s'explique principalement par son excellente biodisponibilité entraînant une résorption précoce (pic plasmatique dès la première heure) et son métabolisme hépatique rapide (courte demi-vie d'élimination d'environ 1 heure). Le répaglinide est donc capable de mieux reproduire la sécrétion physiologique de l'insuline qui, chez un sujet non diabétique, est stimulée de façon explosive, mais relativement fugace, par la prise d'un repas riche en glucides. Il en résulte un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale immédiate et un moindre risque d'hypoglycémie tardive. Le répaglinide est indiqué en monothérapie dans le traitement du diabète de type 2 lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Il est également indiqué en association avec la metformine chez les patients diabétiques de type 2 qui ne sont pas suffisamment bien contrôlés par le biguanide seul.

Le natéglinide (Starlix[®], comprimés à 60, 120 et 180 mg) est un dérivé de la phénylalanine. Le mécanisme de fonctionnement du natéglinide se base - tout comme pour les sulphonylurées hypoglycémisants et le répaglinide - sur la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (canaux K⁺ATP) des cellules B des îlots de Langerhans (14). L'affinité de liaison du natéglinide est toutefois sensiblement inférieure à celle du glibenclamide, du glipizide ou du répaglinide (15). Ceci explique l'action rapide et brève du médicament sur l'insulinosécrétion (effets dits "fast-on/fast-off"). Il résulte, en outre, des études pharmacologiques *in vitro* que l'affinité de liaison du natéglinide pour les sous-unités SUR 1 du récepteur aux sulphonylurées est modulable par la glycémie, ce qui fait que la stimulation de l'insulinosécrétion par le natéglinide augmente en fonction de l'importance de la concentration du glucose. Ces deux propriétés pharmacodynamiques sont importantes pour stimuler la première phase de la sécrétion d'insuline qui s'effectue après ingestion du repas et pour réduire au minimum l'apparition des effets indésirables liés à l'hypoglycémie tardive. Par rapport au répaglinide, le natéglinide semble

agir encore plus vite et moins longtemps. En monothérapie, le natéglinide s'est avéré significativement plus efficace que le placebo, mais moins actif que la metformine seule. En association avec la metformine, il exerce avec cette dernière une action hypoglycémiant synergique (16). Au vu de ces résultats, le natéglinide, contrairement au répaglinide, n'a pas obtenu l'indication de la monothérapie, en association avec le régime seul. Le natéglinide est indiqué, en association avec la metformine, dans le traitement des patients présentant un diabète de type 2, insuffisamment contrôlés, malgré la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.

4. NOUVELLES INSULINES À RÉSORPTION SOUS-CUTANÉE PLUS RAPIDE

L'insuline dite ordinaire et présentée comme insuline à action rapide (par comparaison aux insulines à action "intermédiaire" ou "retard") agit, en fait, trop lentement et trop longtemps après son injection dans le tissu sous-cutané. Chez un sujet normal, le pic insulinaire en réponse au repas est précoce (dans l'heure suivant la prise alimentaire) et transitoire (retour à l'insulinémie basale le plus souvent 2 à 3 heures après la fin du repas). Par comparaison, l'insuline dite "rapide", injectée en sous-cutané, donne un pic insulinaire 2-3 heures seulement après le repas et continue d'agir pendant au moins 5-6 heures, parfois même 8 heures (la durée augmente avec la dose administrée). La cause principale résulte dans la voie non physiologique de l'administration de l'insuline : injectée par voie sous-cutanée, l'hormone est résorbée par la voie systémique plutôt que par la veine porte. Cette limitation est encore aggravée par le fait que les molécules d'insuline ordinaire s'agrègent en dimères puis en hexamères dans le tissu sous-cutané et que la résorption demande d'abord une désintégration de ces complexes d'insuline en monomères. Les deux conséquences principales de ce retard de résorption consistent en un contrôle imparfait de l'hyperglycémie post-prandiale immédiate et en un risque accru d'hypoglycémie à distance du repas.

La dimérisation des molécules d'insuline résulte de la configuration tertiaire de la molécule. Le principe des analogues est de modifier la position de l'un ou l'autre acides aminés de façon à interférer avec les charges électriques, ce qui amène à une répulsion plutôt qu'une attraction des molécules d'insuline. Deux analogues de l'insuline ont été ainsi synthétisés : l'insuline lispro (Humalog®), résultant de l'inversion des

acides aminés proline-lysine en position B28-B29 (17) et l'insuline Asp B28 (Novorapid®), résultant du remplacement de l'acide aminé proline par l'acide aspartique en position B28 (18). Il a été démontré que ces modifications dans la séquence des acides aminés ne modifient pas l'affinité de l'analogue de l'insuline pour son récepteur (et donc l'action hypoglycémiant proprement dite), n'augmentent pas sa capacité de liaison au récepteur de l'IGF ("Insulin Growth Factor", et donc la potentialité de facteur de croissance) et n'accroissent ni l'antigénicité, ni l'immunogénicité des nouvelles molécules susmentionnées. Par contre, l'objectif d'empêcher l'agrégation des molécules d'insuline a été atteint, ce qui aboutit à une absorption plus rapide du site d'injection sous-cutané et, par conséquent, à une action plus rapide et plus limitée dans le temps par rapport aux insulines humaines classiques (insuline humaine soluble ou ordinaire). Nous avons montré, grâce à une méthode de dilution isotopique couplée à la calorimétrie indirecte, que l'analogue lispro permettait de mieux contrôler le métabolisme du glucose que l'insuline ordinaire chez des sujets diabétiques de type 2 recevant une charge orale en glucose (19).

Plusieurs études ont montré que le recours à des analogues de l'insuline à action ultra-rapide chez des patients diabétiques de type 1 traités par un schéma basal-bolus permet de mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale et de réduire le risque d'hypoglycémie à distance du repas, y compris les hypoglycémies graves (notamment en début de nuit) (17, 18). Par contre, le changement dose pour dose de l'insuline ordinaire en un analogue ultra-rapide n'est pas suffisant pour obtenir une diminution significative du taux d'hémoglobine glyquée. Pour ce faire, il est nécessaire d'optimiser l'imprégnation basale d'insuline, soit en utilisant une pompe portable à perfusion continue d'insuline, soit en multipliant les injections d'insuline intermédiaire sur le nyctémère (recours à 2, voire 3 injections d'insuline NPH par jour, en plus des 3 à 4 injections de l'analogue ultra-rapide). Les doses d'insuline doivent être ajustées sur la base d'une autosurveillance glycémique, ce qui implique que ces types d'insuline et de schéma ne peuvent être proposés que chez des patients diabétiques motivés et parfaitement éduqués. Enfin, le fait de pouvoir injecter les analogues ultra-rapides de l'insuline juste avant le repas plutôt que 15-30 minutes auparavant contribue à accroître la flexibilité. Cet avantage apparaît très apprécié par les patients interrogés dans les dif-

férentes études ayant tenté d'évaluer la qualité de la vie en relation avec l'insulinothérapie (17).

De nouvelles voies pour l'administration de l'insuline sont recherchées depuis une vingtaine d'années comme alternative à l'injection sous-cutanée (20). Cette dernière voie a, en effet, comme inconvénient, outre la nécessité de recourir à des "piqûres", de n'être résorbée qu'après un certain délai et avec une variabilité inter- et intra-individuelle non négligeable. La voie nasale avait été testée. Si elle exerce une action plus rapide que la voie sous-cutanée, elle est grevée d'une variabilité importante (21). La voie qui paraît la plus prometteuse est la voie par inhalation à l'aide de système de type aérosol-doseur comparable à ceux utilisés par les patients asthmatiques. L'insuline inhalée fait actuellement l'objet d'études cliniques en phase 3 avant une prochaine commercialisation. Sur le plan pharmacocinétique, elle est caractérisée par une résorption extrêmement rapide (22). Ce profil d'action paraît donc très favorable pour mieux maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale immédiate. Les résultats des études en cours sont attendus avec intérêt.

5. MÉDICAMENTS POUR INHIBER LA SÉCRÉTION OU L'ACTION DU GLUCAGON

Nous avons déjà décrit les effets inhibiteurs exercés par l'amyline ou ses dérivés comme le pramlintide, et par le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) sur la sécrétion de glucagon par les cellules A des îlots de Langerhans du pancréas. La somatostatine ou ses analogues comme l'octréotide inhibent également la sécrétion de glucagon, mais ne peuvent pas être utilisés pour limiter l'hyperglycémie post-prandiale, car ils bloquent simultanément la sécrétion d'insuline.

Compte tenu du rôle puissant de stimulation de la production hépatique de glucose exercé par le glucagon et des conséquences de cet effet sur la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale du patient diabétique (1), il n'est pas étonnant que des recherches aient été faites pour découvrir des antagonistes du glucagon qui pourraient être utilisés comme médicaments anti-hyperglycémisants (23). Actuellement, les molécules appartenant à cette catégorie restent au stade du développement clinique et aucune n'est disponible en pratique.

CONCLUSIONS

De nouvelles approches pharmacologiques ont été développées pour mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale tout en limitant le

risque d'hypoglycémie tardive. Ces approches, proposées dans le traitement du patient diabétique de type 1 ou de type 2, visent à rencontrer trois objectifs principaux : 1) améliorer le profil glycémique journalier et, si possible, le contrôle métabolique global reflété par le taux d'hémoglobine glyquée; 2) limiter les facteurs de risque cardio-vasculaire du patient diabétique, particulièrement défavorables en période post-prandiale; et 3) améliorer le confort de vie du patient en limitant le risque hypoglycémique à distance de la dernière prise alimentaire, ce qui permet une plus grande flexibilité vis-à-vis de l'horaire des repas. Les différentes approches pharmacologiques détaillées dans cet article ont apporté la preuve de leur utilité pour rencontrer au moins certains de ces objectifs. Elles doivent cependant encore faire la démonstration de leur efficacité sur des critères de jugement fort de type morbidité (complications de micro- et macroangiopathie) et de mortalité.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ.— L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 138-141.
2. Mooradian AD, Thurman JE.— Drug therapy of post-prandial hyperglycaemia. *Drugs*, 1999, **57**, 19-29.
3. Scheen AJ, Jandrain B, Paquot N, et al.— Contrôle pharmacologique de l'hyperglycémie post-prandiale. *Med Hyg*, 2001, **59**, 1619-1624.
4. Workshop Proceedings.— Gastrointestinal control of glycaemia. *Diabetic Med*, 1996, **13** (Suppl 5), S1-S48.
5. Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG.— Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus : a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des*, 2001, **7**, 1353-1373.
6. Holst JJ, Nauck MA, Deacon CF, et al.— Potential of GLP-1 in diabetes management. In: *Glucagon III. Handbook of Experimental Pharmacology* (Lefèbvre PJ, editor). Springer, Berlin. 1996, Vol 113, 311-326.
7. Drucker DJ.— Minireview : the glucagon-like peptides. *Endocrinology*, 2001, **142**, 521-527.
8. Drucker DJ.— Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des*, 2001, **7**, 1399-1412.
9. Scheen AJ, Letiexhe MR, Paquot N, Lefèbvre PJ.— L'inhibition sélective de certaines enzymes intestinales, un nouveau concept thérapeutique. *Med Hyg*, 1999, **57**, 1521-1525.
10. Scheen AJ.— Place de l'acarbose dans le traitement du diabète sucré. *Diab Metab*, 1998, **24**, 385-390.
11. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest*, 1994, **24** (Suppl 3), 40-44.

12. Owens DR.— Repaglinide - prandial glucose regulator : a new class of oral antidiabetic drug. *Diabetic Med*, 1998, **15** (Suppl 4), S28-S36.
13. Scheen AJ.— Le répaglinide (NovoNorm®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 456-459.
14. Dunn CJ, et al.— Nateglinide. *Drugs*, 2000, **60**, 607-615.
15. Hu S, et al.— Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide : A comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **293**, 444-452.
16. Horton E, et al.— Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, **24**, 1660-1665.
17. Bex M, Buysschaert M, De Leeuw I, et al.— Insulin lispro (Humalog®) in the treatment of diabetes mellitus : overview of Belgian clinical data from global studies. *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 241-245.
18. Lindholm A, McEwen J, Rijs AP.—Improved postprandial glycemic control with insulin Aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 801-805.
19. Paquot N, Roulin D, Schneiter Ph, et al.— Effects of Regular or insulin Lispro on glucose metabolism after an oral glucose load in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 1998, **24**, 523-528.
20. Scheen A, Paquot N, Lefèbvre P.— Perspectives concernant les voies d'administration inhabituelles de l'insuline: les voies orale, rectale et nasale. *Ann Endocrinol*, 1988, **49**, 386-390.
21. Paquot N, Scheen A, Franchimont P, Lefèbvre P.— The intra-nasal administration of insulin induces significant hypoglycaemia and classical counterregulatory hormonal responses in normal man. *Diabetes Metab*, 1988, **14**, 31-36.
22. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al.— Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus : a randomised proof-to-concept study. *Lancet*, 2001, **357**, 331-335.
23. Lefèbvre PJ.— Glucagon and diabetes. In: *Glucagon II. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. **113** (P.J. Lefèbvre, ed.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1996, 115-131.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.