

La place des analogues du GLP-1

André J. Schoon¹,
Régis P. Rademacker²
1. Professeur de Médecine,
Chef de Service
2. Chef de Clinique,
Service de Diabétologie,
Nutrition et
Maladies métaboliques et
Unité de Pharmacologie clinique,
Département de Médecine,
C.N.U.
Sart Tilman,
Liège, B-4000 Liège,
Belgique.
Tel : 32-4-3667238
Fax : 32-4-3667068
E-mail :
Courriel : andre.schoon@
chu.slg.ac.be

Mots-clés :
Diabète de type 2,
Incrétines,
Exénatide,
Liraglutide,
Recommandations

Pendant plusieurs décennies, le traitement pharmacologique du diabète de type 2 a été dominé par deux classes de médicaments antidiabétiques oraux : les sulfonyles ou sulfamides hypoglycémisants et les biguanides [1, 2]. Les sulfamides stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas, sans exercer d'effets directs sur la sensibilité à l'insuline. Aux sulfamides de première génération ont succédé des sulfamides de seconde génération, plus puissants et mieux tolérés. Cependant, le risque principal de ces médicaments est la survenue d'hypoglycémies parfois graves, expliquées par le fait qu'ils stimulent l'insulinosécrétion indépendamment du niveau de la glycémie. Par ailleurs, ces médicaments ont tendance à faire prendre du poids. Quant aux biguanides, ils exercent leur effet antihyperglycémiant par des mécanismes divers, mais sans stimuler la sécrétion d'insuline. Leur mécanisme principal semble s'exercer dans le foie où ils bloquent partiellement la production de glucose. Le risque principal des biguanides est la survenue d'acidose lactique par inhibition de la gluconéogenèse, ce qui a amené au retrait de la phénformine et de la buformine pour ne laisser sur le marché que la metformine. Cette dernière est maintenant considérée comme le premier choix médicamenteux dans le traitement du diabète de type 2, notamment dans les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) parues en 2007 [3], la dernière version du consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) publié en janvier 2009 [4] et dans un autre document de synthèse pour la prise en charge optimisée du diabète sucré publié sous l'égide de l'ADA début 2009 [5]. La metformine offre, en effet, l'avantage d'exercer un bon effet antihyperglycémiant, sans entraîner d'hypoglycémies, de ne pas faire prendre

du poids (elle favorise généralement une faible perte pondérale), d'avoir apporté la démonstration d'une protection contre les complications du diabète, y compris les infarctus du myocarde (étude UKPDS ou « United Kingdom Prospective Diabetes Study »), d'avoir un profil de tolérance connu à long terme et, finalement, d'être bon marché. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (acarbose, voglibose) et les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone), commercialisés plus tard, ne sont pas parvenus à supplanter les deux classes pharmacologiques classiques que sont les sulfonyles et les biguanides, disponibles maintenant depuis plus de 50 ans [1-4]. Tout récemment, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), appelés aussi gliptines, ont ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement oral du diabète de type 2, en agissant comme incrétinopotentiateurs grâce au blocage de la dégradation du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) par la DPP-4 [6-9]. Ils offrent l'avantage, par rapport aux sulfamides, d'une absence d'hypoglycémies, en raison d'une stimulation de l'insulinosécrétion de façon gluco-dépendante, et d'une neutralité pondérale. Le recul est, cependant, encore insuffisant pour parfaitement juger de la place réelle de ces nouveaux médicaments dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. Signalons que, pour des raisons de rapport coût/efficacité, ces nouveaux médicaments n'ont pas encore trouvé place dans l'algorithme décisionnel thérapeutique du dernier consensus ADA-EASD 2009 [4].

En cas d'échec du traitement oral, la seule alternative était, jusqu'il y a peu, le passage à l'insuline, seule ou en association avec les antidiabétiques oraux. La commercialisation récente de l'exénatide, un incrétinomimétique [10], et bientôt du liraglutide, un analogue à longue durée d'action du GLP-1 [11, 12], devrait permettre d'offrir aux patients diabétiques de type 2 mal équilibrés sous agents antihyperglycémisants oraux de nouvelles alternatives théra-

Tableau 1. Comparaison des principales caractéristiques de l'exénatide et du liraglutide.

	Exénatide	Liraglutide
Nom commercial	Byetta®	Victoza®)
Firme pharmaceutique	Eli Lilly	NovoNordisk
Structure	Exendine-4	GLP-1 modifié couplé à acide gras
Fabrication	Synthèse	Génie génétique
Homologie avec GLP-1 humain	53 %	97 %
Résistance vis-à-vis DPP-4	Oui	Oui, + liaison à l'albumine
Action	Incrétino-mimétique Agoniste GLP-1	Incrétino-analogue Agoniste GLP-1
Effets	↑ insulinosécrétion ↓ sécrétion glucagon Effet anorexigène	↑ insulinosécrétion ↓ sécrétion glucagon Effet anorexigène
Effets indésirables	Nausées	Nausées
Injections sous-cutanées	2 x par jour	1 x par jour
Présentations	5 et 10 µg	0,6, 1,2 et 1,8 mg
Année AMM en Europe	2007	2008
Commercialisation en France	2008	2010(?)

peutiques (Tableau 1) [6-9]. On assiste, manifestement, à une nouvelle donne dans le traitement du diabète de type 2 [13, 14]. Il faut cependant être prudent face à l'enthousiasme qui entoure la mise sur le marché de nouvelles molécules porteuses de grands espoirs thérapeutiques dont certains ne sont pas toujours concrétisés dans les années suivant la commercialisation [15].

Le but de cet article est de tenter de décrire la place réservée aux incréto-mimétiques et analogues du GLP-1, l'exénatide [10] et le liraglutide [11, 12], dans la prise en charge pharmacologique du diabète de type 2. Pour ce faire, nous présenterons, dans un premier temps, les indications officielles de l'exénatide et du liraglutide reconnues par l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) sur la base des résultats obtenus dans de vastes essais cliniques contrôlés. Nous présenterons ensuite la place réservée aux agonistes des récepteurs au GLP-1 dans le dernier document de consensus de l'ADA-EASD [4]. Ce document ne fait référence, tant qu'à présent, qu'à l'exénatide puisque le liraglutide n'est pas encore disponible. Enfin, nous situerons ce qui nous semble être la meilleure place pour ce type de molécules

dans le traitement du diabète de type 2, en prenant en compte des arguments d'efficacité, de sécurité et de coût et en essayant de décrire le profil du patient susceptible de tirer le meilleur profit de cette nouvelle approche thérapeutique.

Résumé des essais cliniques contrôlés

■ Exénatide et programme AMIGO

L'exénatide a fait l'objet d'un vaste programme d'investigations cliniques [9]. Dans le programme de phase 3 AMIGO, les études contrôlées versus placebo ont montré que l'exénatide, administré en deux injections sous-cutanées par jour de 5 µg puis 10 µg, diminuait significativement le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et modérément le poids corporel chez les patients traités pendant 30 semaines, en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une association des deux [10]. Ces diminutions d'HbA1c étaient généralement observées dès 12 semaines après le début du traitement et étaient maintenues jusqu'à la fin des différentes études. Des résultats similaires ont été obser-

vés après 16 semaines de traitement par exénatide en association avec une thiazolidinedione. Une méta-analyse récente a conclu qu'un traitement par exénatide donnait, par rapport à un placebo, 4,2 fois plus de chance d'atteindre un taux d'HbA1c < 7 %, une diminution de la glycémie à jeun de 1,5 mmol/l (27 mg/dl) et une réduction du poids de 1,4 kg [16]. Les patients du programme AMIGO ont été suivis en ouvert au-delà des 30 semaines et les résultats observationnels ont été rapportés après deux et trois années de suivi. Les données disponibles confirment que la diminution du taux d'HbA1c observée à 30 semaines se maintient au long cours (-1,0 % à 3 ans) et que la perte pondérale observée initialement se poursuit de façon soutenue, avec une perte de 5,3 kg au bout de 3 années de suivi [17]. Ces améliorations conjointes du contrôle glycémique et du poids corporel sont accompagnées d'effets favorables sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (paramètres lipidiques, pression artérielle, indice d'insulinorésistance) et des tests hépatiques de stéatose [17].

Comme l'exénatide peut représenter une alternative à un traitement insulinaire, il est important de comparer les effets des deux types de traitement chez des patients de type 2 imparfaitement contrôlés par des antidiabétiques oraux [18]. Trois études ont comparé les deux approches, les deux premières testant l'exénatide versus une injection d'insuline glargine, la dernière évaluant l'exénatide versus deux injections d'insuline biphasique aspart. Les résultats, analysés après un suivi de 26, 12 et 52 semaines respectivement, sont comparables avec une réduction similaire du taux d'HbA1c avec l'exénatide par rapport à l'insuline; le contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale est meilleur avec l'exénatide alors que la glycémie à jeun est mieux contrôlée par l'insuline glargine [18]. Une perte de poids est observée sous exénatide contrastant avec un gain de poids sous insuline. Enfin, le risque d'épisodes hypoglycémiques est moindre avec l'exénatide que sous insulinothérapie, surtout celle ayant recours à de l'insuline rapide. En revanche, des troubles digestifs ont été rapportés sous exénatide, surtout en début de traitement,

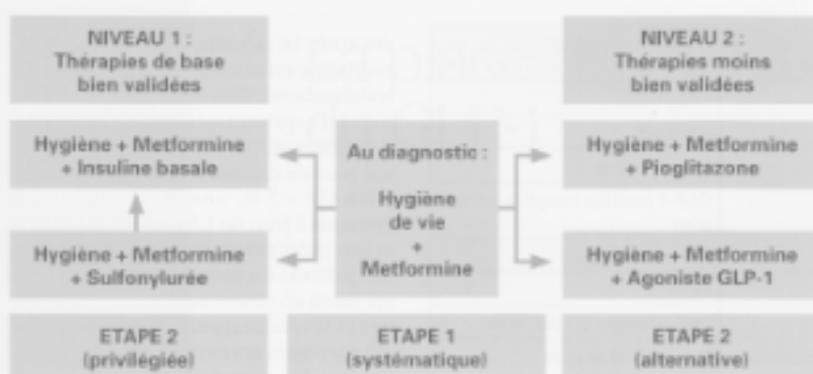


Figure 1. Place des agonistes des récepteurs au GLP-1 (ou l'occurrence exénatide) dans l'algorithme thérapeutique proposé dans le consensus ADA-EASD 2009 (adapté de la référence 4).

confirmant les données obtenues dans le programme AMIGO [9]. Une augmentation des taux d'anticorps a également été observée, dont la signification clinique reste cependant incertaine.

Une limitation de l'utilisation de l'exénatide est son administration par voie sous-cutanée à raison de deux injections par jour. Une étude a comparé les résultats de l'exénatide en deux injections par jour à ceux obtenus avec une formulation d'exénatide retard injectée une fois par semaine [19]. Les résultats sont très encourageants avec une meilleure efficacité alliée à un meilleur profil de tolérance. Cette nouvelle formulation devrait être disponible en clinique dans les prochaines années. Elle devrait sans aucun doute ouvrir de nouvelles perspectives quant à la place à réserver à l'exénatide dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

■ Liraglutide et programme LEAD

Le liraglutide a également fait l'objet d'un vaste programme d'investigations cliniques, en particulier le programme LEAD (« *Liraglutide Effect and Action Diabetes* ») [11-12, 20], qui a comparé ce médicament au glimépiride, à la rosiglitazone, l'exénatide et l'insuline glargine. Une méta-analyse récente des essais cliniques réalisés avec les deux molécules agissant comme agonistes des récepteurs au GLP1 suggère que l'efficacité (et la tolérance) d'une injection quotidienne sous-cutanée de liraglutide, est compa-

nable à celle de 2 injections d'exénatide [21]. Les analyses cliniques réalisées dans le programme LEAD ont montré que le liraglutide améliore le contrôle glycémique, en termes de diminution du taux d'HbA1c, des patients diabétiques de type 2 traités par régime seul (LEAD 3 : effet supérieur à celui de l'addition de glimépiride), par metformine (LEAD 2 : effet glycémique comparable à celui de l'addition de glimépiride avec moins de petites hypoglycémies et une diminution significative du poids : -1,8 et -2,8 kg versus +1 kg sous glimépiride), par glimépiride (LEAD 1 : effet supérieur à celui de l'addition de rosiglitazone), ou encore par la combinaison metformine-rosiglitazone (LEAD 4) ou metformine-glimépiride (LEAD 5).

Chez des patients diabétiques de type 2 imparfaitement contrôlés par une association metformine + sulfamide, l'étude LEAD 5 a montré que l'administration de liraglutide 1,8 mg/jour entraîne une diminution plus marquée du taux d'HbA1c qu'une injection d'insuline glargine titrée jusqu'à 24 U/jour : -1,33 % versus -1,09 % ; $p < 0,05$ [22]. La différence de poids entre les deux options thérapeutiques après 26 semaines de traitement atteint 3,4 kg en faveur du liraglutide, confirmant que ce médicament est capable d'induire une perte pondérale tout en améliorant le contrôle glycémique. Ces résultats apparaissent sensiblement équivalents à ceux rapportés avec l'exénatide en comparaison avec une insulinothérapie par glargine, mentionnés ci-dessus [18].

Une seule étude, LEAD 6, a réalisé une comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance du liraglutide et de l'exénatide chez des patients diabétiques de type 2 [23]. Elle démontre une diminution significativement plus importante du taux d'HbA1c avec le liraglutide en une seule injection de 1,8 mg par jour qu'avec l'exénatide en deux injections de 10 µg par jour. Le profil de tolérance était également globalement meilleur avec l'analogue du GLP-1 humain qu'avec l'incrétinomimétique synthétique.

Agoniste des récepteurs au GLP-1 dans le consensus ADA-EASD 2009

Le document de consensus de l'ADA-EASD a actualisé, récemment, les recommandations du traitement pharmacologique du diabète de type 2 [4]. Il met, notamment, en perspective les nouvelles molécules par rapport aux anciennes en considérant que ces dernières (metformine, sulfamides, insuline) sont les mieux validées et doivent être privilégiées en première intention.

L'exénatide trouve sa place dans l'algorithme décisionnel proposé, mais uniquement en 3ème ligne et dans la catégorie des solutions moins bien validées (Figure 1). Les raisons invoquées, et compréhensibles au stade actuel, sont que ce médicament est moins ou seulement aussi puissant que les agents anti-hyperglycémiques de première ligne, et que l'on ne dispose que de données limitées sur le plan clinique et qu'il est plus coûteux. Le consensus reconnaît que ce médicament est intéressant dans certaines situations spécifiques, en particulier chez les patients diabétiques chez lesquels il faut absolument éviter des hypoglycémies (comme les patients exerçant un travail à risque). De même, si l'obtention d'une perte pondérale est prioritaire et si le taux d'HbA1c est proche de l'objectif (HbA1c < 8 %), le recours à l'exénatide est considéré comme une option intéressante [4]. En cas d'échec ou d'intolérance, le traitement par exénatide doit être interrompu et le passage à l'insuline doit être programmé.

Le liraglutide, bientôt commercialisé, n'a pas été intégré, en tant que tel, dans

cet algorithme. Il devrait, logiquement, se trouver dans une position voisine de celle proposée pour l'exénatide au vu des résultats d'une méta-analyse montrant une efficacité et un profil de tolérance comparables [21]. Il paraît, en effet, difficile de spéculer, à ce stade, quant à une éventuelle position privilégiée du liraglutide par rapport à l'exénatide, dans la mesure où une seule étude comparative directe (LEAD 6) a montré une supériorité du liraglutide sur l'exénatide [23].

Place de l'exénatide et du liraglutide dans le traitement du diabète de type 2

Il ne fait guère de doute que les médicaments à effet incrétine vont profondément modifier l'approche thérapeutique du diabète de type 2 et que les recommandations de bonne pratique clinique devraient évoluer sensiblement dans un proche avenir [3-5]. L'exénatide et le liraglutide paraissent plus efficaces que les gliptines, en termes de baisse d'HbA1c et de perte pondérale, mais avec un profil de tolérance digestive un peu moins favorable [6-9]. Au vu des données disponibles actuellement, les gliptines, nouveaux antidiabétiques oraux, devraient se placer préférentiellement après échec d'une monothérapie (en général, la metformine, plus rarement un sulfamide ou une glitazone) (Figure 2) [13, 14, 24, 25]. Elles sont alors utilisées en complément de la molécule qui s'était avérée insuffisante. Par contre, les médicaments à effet incrétine injectables paraissent occuper une place de choix à un stade un peu plus tardif de l'histoire naturelle du diabète de type 2. Même si le programme AMIGO pour l'exénatide [10] et le programme LEAD [11, 12] pour le liraglutide ont montré que ces deux molécules sont efficaces en monothérapie, en combinaison avec la metformine seule ou en association avec un sulfamide, le fait que ces molécules doivent être injectées par voie sous-cutanée et sont plus onéreuses que les alternatives orales devrait orienter le traitement au début de la maladie vers le traitement le plus simple et le moins coûteux. Ce traitement oral comprend alors généralement une combinaison,

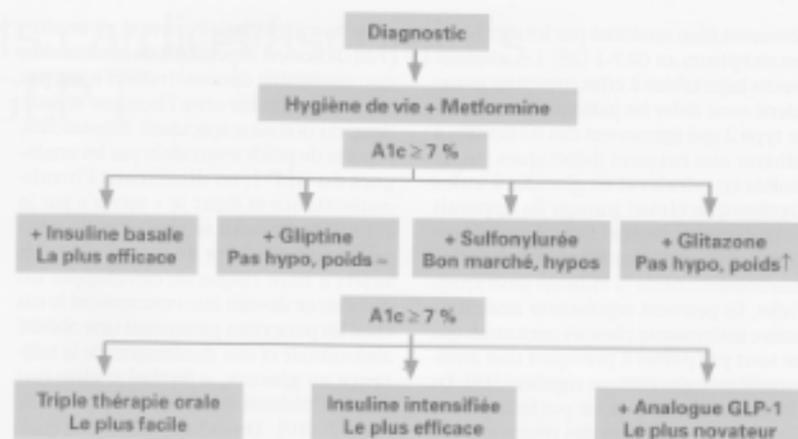


Figure 2. Place des médicaments à effet incrétine, dont les analogues du GLP-1, dans ce qui pourrait être considéré comme une prise en charge optimisée du diabète de type 2 en 2005.

selon un schéma classique (metformine, sulfamides, glitazones, inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales) [1, 2] ou, éventuellement, en y incluant une gliptine pour éviter les hypoglycémies et une prise pondérale [13, 14, 24, 25].

Dans la situation actuelle, l'exénatide [10] et le liraglutide [11, 12] semblent plus particulièrement indiqués à un stade un peu plus tardif dans le traitement du diabète de type 2. C'est particulièrement le cas lorsque les patients n'ont pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec les doses maximales tolérées d'une association metformine-sulfamide (qui reste le premier choix pour des raisons pharmaco-économiques) [4] ou, plus rarement, après un essai d'une triple thérapie orale (faisant appel à un complément de traitement par glitazone ou par inhibiteur des alpha-glucosidases digestives) [26]. Jusqu'à l'arrivée des incrétinomimétiques et analogues du GLP-1, les patients arrivés à ce stade, souvent après une évolution plus ou moins longue de leur maladie, n'avaient comme seul recours que le passage à l'insuline. Ce cap souvent jugé difficile par les patients diabétiques – et par les médecins généralistes de première ligne jusqu'à présent – était franchi avec retard pour de multiples raisons, valables ou non (peur des injections, des hypoglycémies, d'une prise de poids, ...), ce qui amenait à une inertie thérapeutique avec un équilibre glycémique maintenu

longtemps inadéquat sous traitement oral considéré comme maximalisé [27]. Il apparaît évident que la disponibilité de l'exénatide et bientôt du liraglutide offre une alternative attractive à l'insulinothérapie (Figure 2). En effet, diverses études ont montré que tant l'exénatide que le liraglutide, en comparaison avec une insulinothérapie, aboutissaient à une amélioration au moins équivalente du contrôle glycémique, mais avec une perte de poids (au lieu d'une prise pondérale sous insuline), un moindre risque d'hypoglycémie, et une maniabilité plus simple (pas de titration des doses d'insuline, pas de nécessité d'une autosurveillance glycémique) [18].

L'utilisation plus précise de l'exénatide et du liraglutide peut également être intéressante chez certains types de patients, en partie reconnus dans le consensus ADA-EASD [4]. C'est le cas chez les patients avec une obésité importante puisque l'insulinothérapie y est souvent moins efficace (insulinorésistance majeure) et augmente en général l'excès de poids, alors que l'exénatide et le liraglutide entraînent plutôt une perte de poids bien venue. C'est sans doute également le cas chez les patients dont le taux d'HbA1c n'est pas trop considérablement accru. En effet, un tel profil plaide pour une contribution préférentielle de l'hyperglycémie post-prandiale plutôt que de la glycémie à jeun, paramètre particu-

lièrement bien amélioré par les agonistes des récepteurs au GLP-1 [28]. Les médicaments injectables à effet incrétine pourraient aussi aider les patients diabétiques de type 2 qui éprouvent des difficultés à adhérer aux mesures diététiques (repas limités en calories et en glucides à index glycémique élevé) puisqu'ils apparaissent qu'ils exercent un effet freinateur de l'appétit par un effet central et périphérique (ralentissement de la vidange gastrique). Enfin, ils peuvent représenter une alternative intéressante chez les personnes qui ne sont pas prêtes à pratiquer une auto-surveillance glycémique régulière [18]. En effet, cette dernière n'est pas indispensable avec les agonistes des récepteurs au GLP-1 alors qu'elle est nécessaire pour titrer les doses d'insuline et détecter les hypoglycémies induites par l'insulinothérapie.

L'exénatide et le liraglutide ne doivent cependant pas être utilisés chez les patients présentant un diabète de type 2 nécessitant une insulinothérapie, en raison du non fonctionnement des cellules bêta arrivées au stade d'un épuisement inéluctable. De ce point de vue, ces médicaments à action incrétine ne doivent donc pas constituer un frein au recours à l'insuline lorsque celui-ci s'avère indispensable [27]. Par ailleurs, une étude pilote de substitution a testé la possibilité de remplacer un traitement insulini- que par un traitement par exénatide [29]. Un déséquilibre glycémique a été observé chez certains patients, surtout ceux avec une plus longue durée connue de diabète ou recevant une plus haute dose d'insuline exogène, reflétant probablement une moins bonne insulinosécrétion résiduelle. Cette stratégie de substitution de l'insuline pour l'exénatide (et sans doute pour le liraglutide) ne doit donc pas être recommandée en routine clinique.

La place encore nouvelle de l'exénatide et du liraglutide dans la prise en charge du diabète de type 2 pourrait s'élargir à l'avenir, lorsqu'on en connaîtra mieux le rapport bénéfice-risques [15]. Un grand espoir réside dans le fait que ces médicaments injectables à effet incrétine pourraient être capables de protéger les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas contre l'apoptose, voire de stimuler leur prolifération, comme cela

a été montré chez l'animal et *in vitro* [7-9]. Force est cependant de reconnaître que semblable démonstration n'est pas encore disponible chez l'homme et reste donc du domaine spéculatif. Néanmoins, la perte de poids engendrée par les analogues du GLP-1, en diminuant l'insulino-résistance et donc le « stress » sur la cellule B, pourrait se révéler utile pour prévenir le diabète de type 2 chez des sujets à haut risque de développer un diabète; ce devrait être notamment le cas chez les personnes présentant une obésité abdominale et une diminution de la tolérance au glucose, *a fortiori* si elles ont des antécédents familiaux de diabète de type 2 [30]. Des études sont envisagées dans un proche avenir pour tenter de confirmer l'intérêt des analogues du GLP-1, en particulier du liraglutide, chez les sujets obèses, avant même qu'ils ne présentent un diabète avéré. En attendant, cette option thérapeutique ne peut pas être recommandée en pratique clinique.

Enfin, une autre alternative, encore peu investiguée jusqu'à présent, serait de combiner l'exénatide ou le liraglutide à l'insuline exogène de façon à bénéficier d'un effet antihyperglycémiant synergique (tout en obtenant une épargne insulini- que) et à limiter la prise pondérale, hélas trop souvent observée sous insuline chez les patients diabétiques de type 2 peu observants vis-à-vis des mesures diététiques. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour valider davantage cette option thérapeutique qui ne fait pas partie des indications actuelles, ni de l'exénatide, ni du liraglutide.

Conclusion

Les développements de nouveaux médicaments du diabète de type 2, après être restés en léthargie pendant des décennies, connaissent un nouvel essor depuis une dizaine d'années. Tout récemment, l'engouement pour les médicaments à effet incrétine est indéniable. Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines, agissant comme incrétinopotenti-ateurs) et les incrétinomimétiques (exénatide) ou analogues du GLP-1 à longue durée d'action (liraglutide) sont appelés à occuper une place croissante dans

l'approche thérapeutique du diabète de type 2. Rappelons, cependant, que l'on ne dispose pas encore d'études démontrant que ces nouveaux médicaments améliorent le pronostic des patients diabétiques, notamment en réduisant le risque de complications vasculaires de micro- et macro-angiopathie [15]. Néanmoins, s'il se confirme que les médicaments à effet incrétine sont capables de protéger les cellules B, il ne fait aucun doute que leur place dans le traitement du diabète de type 2 devrait s'étendre considérablement, avec un positionnement nettement plus précoce dans l'histoire naturelle de la maladie pour éviter une progression jugée, jusqu'à présent, inéluctable en raison de l'épuisement fonctionnel des cellules B du pancréas. Les analogues du GLP-1, dont la place actuelle est surtout après l'échec d'une bithérapie orale, élargiront probablement leur niche quand les résultats des essais cliniques en cours seront connus et avec l'expérience clinique acquise sur le terrain.

Références

- Scheen AJ & LeFebvre PL, *Drugs* 1998; 55:225.
- Kretz AJ & Bailey CJ, *Drugs* 2005; 65:385.
- Alfaro, *Diabetes Metab* 2007; 32:151.
- Nathan DM et al, *Diabetologia* 2009; 52:17.
- American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1):S13.
- Gautier J-F et al, *Diabetes Metab* 2005; 31:233.
- Drucker DJ & Nauck MA, *Lancet* 2006; 368:1696.
- Scheen AJ et al, *Rev Med Suisse* 2007; 3:1884.
- Chia CW & Egan JM, *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1703.
- Cvetkovic JS & Plosker GL, *Drugs* 2007; 67:935.
- Vilshofen T, *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:231.
- Vilshofen T, *Drugs Today (Barc)* 2009; 45:101.
- Scheen AJ, *Acta Clin Belg* 2008; 63:402.
- Scheen AJ, & Paquet N, *Médecine Maladies Métaboliques* 2009; 3:141.
- Scheen AJ, *Lancet* 2008; 372:1197.
- Arnold RE et al, *JAMA* 2007; 298:194.
- Klonoff DC et al, *Curr Med Res Opin* 2008; 24:275.
- Van Gaal LF et al, *Eur J Endocrinol* 2008; 158:773.
- Drucker DJ et al, *Lancet* 2008; 372:1240.
- Russell-Jones D, *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297:137.
- Morani M et al, *Eur J Endocrinol* 2009; 160:909.
- Russell-Jones D et al, *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl 1):S68.
- Buse JB et al, *Lancet* 2009; 374:39.
- Hallini S, *Diabetes Metab* 2008; 34 (Suppl 2):S91.
- Pentimone A et al, *Diabetes Metab* 2008; 34 (Suppl 2):S78.
- Scheen AJ, *Rev Med Suisse* 2005; 1:1942.
- Peyrot M et al, *Diabetes Care* 2005; 28:2673.
- Monnier L et al, *Diabetes Metab* 2005; 31:105.
- Davis SN et al, *Diabetes Care* 2007; 30:2767.
- Scheen AJ, In: *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, Eke J-M, Reaven M, Williams R, Zimmet P, eds/Wiley-Blackwell London, UK, 2008, Chapter 29, pp. 449-474.