

Élargir l'arsenal pharmaceutique : agonistes du récepteur GLP-1

Progrès dans la gestion du diabète : Rapport du comité directeur canadien pour le traitement du diabète

Objectifs du rapport 2

Après la lecture de ce rapport, les médecins seront en mesure de :

1. Comprendre le système des incrétones et leur rôle dans la régulation de l'homéostasie du glucose.
2. Évaluer sérieusement les similitudes et les différences entre les agonistes du récepteur *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4).
3. Décrire les avantages et les désavantages potentiels du récepteur GLP-1 par rapport aux agents antihyperglycémiques existants.

Dans le présent rapport :

La gestion du diabète est en évolution continue. Notre arsenal thérapeutique d'agents antihyperglycémiques oraux comprend de nombreux médicaments différents qui agissent de différentes manières. Une nouvelle catégorie de thérapies (appelées « agents incrétones ») a donné des résultats prometteurs pour le traitement du

diabète grâce aux nouveaux mécanismes d'action. Ce rapport présentera les agents de cette nouvelle catégorie et leur contraste avec les thérapies actuellement disponibles.

Présenter le système des incrétones

À n'importe quel niveau donné de la glycémie veineuse, les cellules bêta du pancréas sécrètent plus d'insuline si le glucose est introduit par voie orale plutôt que par voie intraveineuse (Figure 1)¹. Cette différence est appelée « effet incréto ». Cette amplification de la sécrétion d'insuline lorsque le glucose est ingéré par voie orale est médiée par des hormones peptidiques (incrétines) sécrétées dans le tractus intestinal. Les incrétones physiologiquement importantes sont le polypeptide insulino-tropique dépendant du glucose ou le GIP (sécrété par les cellules K du jéjunum) et le peptide-1 similaire au glucagon ou le GLP-1 (sécrété par les cellules L d'origine iléale et colique)²⁻⁵. Le GIP et le GLP-1 ont des demi-vies courtes; ils sont rapidement métabolisés par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) conduisant à leur inactivation⁶. Chez les personnes diabétiques, les effets biologiques du GIP sont complètement perdus et les niveaux du GLP-1 sont beaucoup plus bas que chez les non-diabétiques; cependant, les effets fonctionnels du GLP-1 sont maintenus^{2,7}. Pour cette raison, le GLP-1 a été plus longuement étudié dans le cadre de l'élaboration des médicaments. Les agents incréto thérapeutiques sont composés d'éléments biologiques modifiés ou non modifiés qui imitent la structure et la fonction des hormones gastro-intestinales d'origine naturelle ou des substances qui inhibent l'inactivation de ces hormones.

Les multiples bienfaits glucorégulateurs du GLP-1 (Figure 2)

Sécrétion d'insuline dépendante de glucose. Comme mentionné ci-dessus, le GLP-1 augmente la réponse de l'insuline au glucose ingéré (Figure 3B). Toutefois, cette

Auteurs principaux :

Gary Costain,
Saint John Regional Hospital,
Saint John, Nouveau-Brunswick

Jean-Marie Ekoé,
Centre Hospitalier Universitaire,
Montréal, Québec

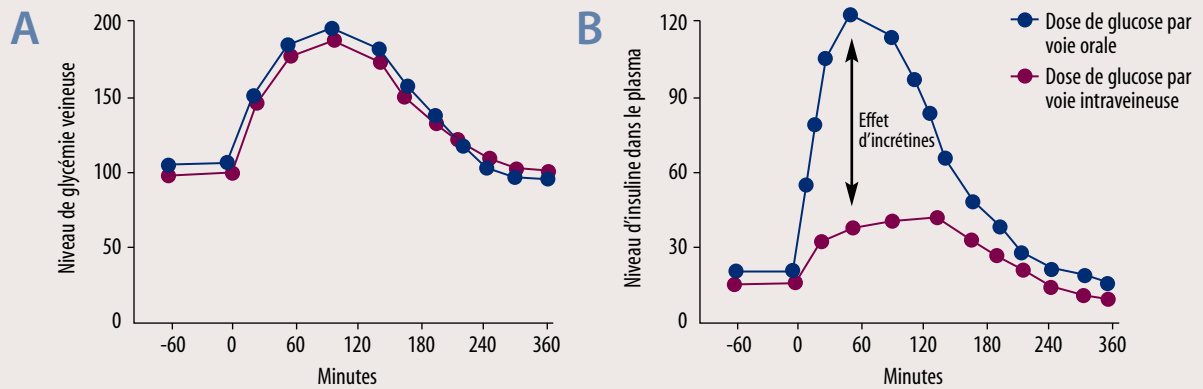
Ronald Goldenberg,
North York General Hospital & LMC Endocrinology Centres,
Toronto, Ontario

Philip Hardin,
West Edmonton Diabetes Centre,
Edmonton, Alberta

Linda Sinnaeve,
Chatham-Kent Health Alliance,
Chatham, Ontario

FIGURE 1

Effet incrétine : Des charges de glucose par voie intraveineuse ou orale donnent des réponses différentes pour la sécrétion d'insuline mais des réponses identiques pour le glucose sanguin. Réponses : (A) Niveaux de glycémie veineuse; (B) niveaux d'insuline dans le plasma¹



Glucose administré par voie orale à H = 0 minutes

amélioration de la sécrétion d'insuline se produit uniquement en présence d'une glycémie élevée. Ainsi, il est probable que les agents imitant l'effet de GLP-1 causent une hypoglycémie importante.

Sécrétion de glucagon. En plus de la sécrétion d'insuline dépendante de glucose, l'inhibition de la sécrétion de glucagon a un très important effet physiologique GLP-1 (Figure 3C)¹¹. Le glucagon joue un rôle important dans la stimulation de la production et de la libération du glucose par le foie (en particulier pour la glycémie à jeun). Chez les personnes non diabétiques, le glucagon est supprimé avec l'ingestion d'aliments. Chez les personnes diabétiques, la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée en période postprandiale. L'effet continu de glucagon sur la production de glucose par le foie contribue fortement à l'hyperglycémie².

La gestion du diabète est en évolution continue. Notre arsenal thérapeutique d'agents antihyperglycémiant oraux comprend de nombreux médicaments différents qui agissent de différentes manières. Une nouvelle catégorie de thérapies (appelées « agents incrétines ») a donné des résultats prometteurs pour le traitement du diabète grâce aux nouveaux mécanismes d'action.

Vidange gastrique et satiété. Le GLP-1 peut également moduler les facteurs associés à l'ingestion et à l'absorption des éléments nutritifs. Il a été démontré que le GLP-1 peut promouvoir la sensation de satiété et diminuer la ration alimentaire chez les humains¹². Le GLP-1 retarde également la vidange gastrique, ce qui a pour effet de ralentir l'absorption du glucose dans la circulation sanguine¹³. En fait, les thérapies basées sur le GLP-1 sont neutres ou sont associées à une perte de poids. Les autres traitements antihyperglycémiant, tels que les insulinosensibilisants et les sécrétagogues de l'insuline peuvent entraîner un gain pondéral¹⁴.

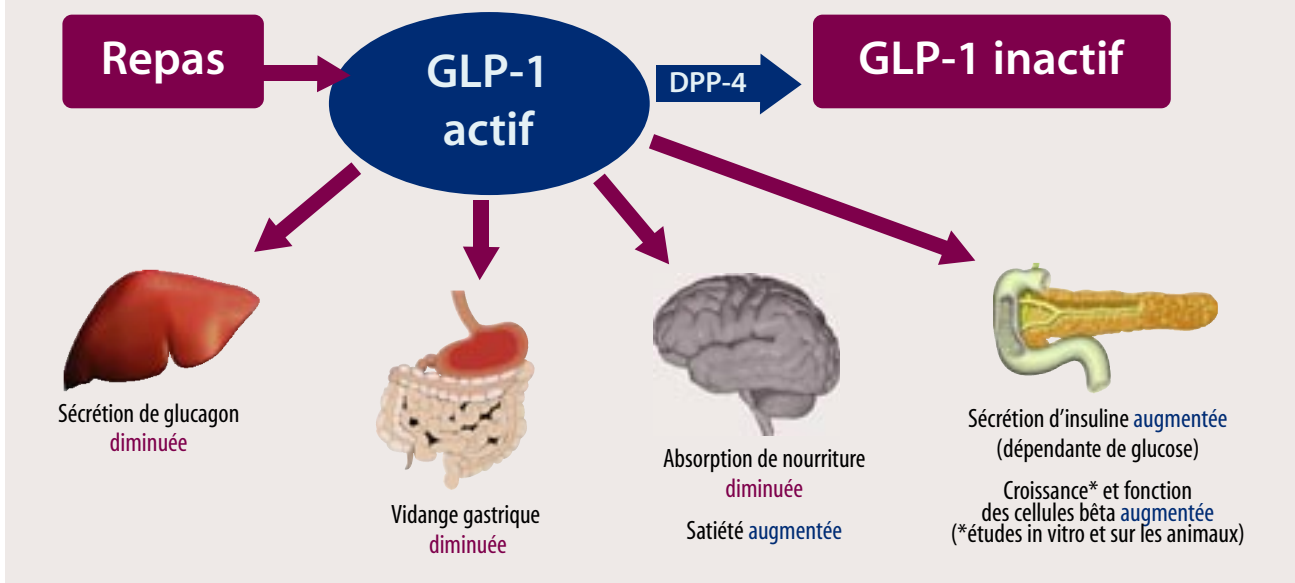
Fonction des cellules bêta. In vitro, le GLP-1 a montré qu'il favorisait la différenciation cellulaire dans les cellules bêta et réduisait leur mortalité^{15,16}. Les deux observations sont surprenantes, car elles soulèvent la possibilité que le GLP-1 pourrait empêcher la mort des cellules bêta et, en fait, produire de nouvelles cellules bêta chez l'homme. Ces résultats de recherches contrastent avec les données in vitro qui semblent indiquer que la stimulation excessive des cellules bêta par les sécrétagogues de l'insuline peut effectivement entraîner la mort des cellules bêta à long terme¹⁶.

Exploiter le potentiel thérapeutique du GLP-1

Le GLP-1 a une demi-vie d'environ une ou deux minutes. Il est rapidement clivé par l'enzyme DPP-4 et éliminé par l'excrétion rénale¹⁷. La plupart de ces effets du GLP-1 observés pendant la recherche clinique (Tableau 1) ont été obtenus dans des conditions d'infusion continue de GLP-1. Étant donné la courte demi-vie du GLP-1 et l'impraticabilité de la perfusion continue dans la pratique

FIGURE 2

Aperçu schématique des actions physiologiques du GLP-1⁸⁻¹⁰



clinique, d'autres moyens pour atteindre les effets du GLP-1 ont été étudiés. Cette recherche a conduit au développement d'inhibiteurs de la DPP-4 et d'agonistes du récepteur GLP-1, qui travaillent tous les deux sur le rétablissement de l'action GLP-1 chez les diabétiques de type 2.

Inhibiteurs DPP-4. Les inhibiteurs DPP-4 empêchent l'inactivation du GLP-1 par les enzymes DPP-4 en prolongeant ainsi la disponibilité du GLP-1 dans le corps. Il y a deux inhibiteurs DPP-4 qui sont actuellement disponibles au Canada – sitagliptine et saxagliptine. Ces deux agents ont fait preuve d'importantes réductions d'hémoglobine A1C par rapport au placebo et à l'effet neutre sur le poids¹⁸⁻²¹. Sitagliptine et saxagliptine sont dosés une fois par jour en raison de leur longue demi-vie. L'effet indésirable le plus couramment signalé associé aux inhibiteurs DPP-4 est la rhinopharyngite^{18,20}. Il y a eu de rares cas déclarés de pancréatite chez les patients recevant des inhibiteurs DPP-4²².

Agonistes du récepteur GLP-1. Une autre façon de prolonger les effets du GLP-1 est le développement des agonistes du récepteur GLP-1 qui sont résistants aux enzymes d'inactivation de DPP-4. Bien que les agonistes du récepteur GLP-1 ne soient pas encore disponibles au Canada, deux de ces agents ont été étudiés profondément : l'exénatide et le liraglutide. L'exénatide est une protéine dérivée de la salive d'un lézard connu sous le nom de monstre de Gila et possède une homologie d'environ 53 % avec le GLP-1 humain. Un développement des anticorps anti-exénatide a été remarqué chez certains

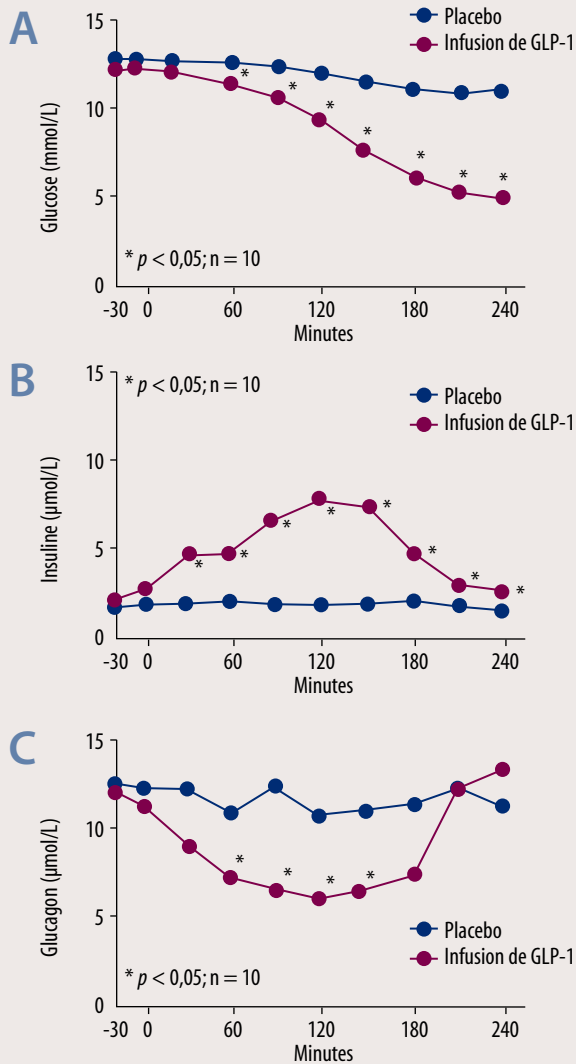
patients ayant utilisé cet agent²³. Le liraglutide est un agoniste naturel humain du récepteur GLP-1 qui a été légèrement modifié pour le protéger contre l'inactivation par le DPP-4¹⁹. Le liraglutide a une homologie de 97 % avec le GLP-1 endogène et par conséquent, une réduction considérable du développement d'anticorps a été observée lors de l'administration du liraglutide par rapport à l'exénatide²⁴⁻²⁶.

Dans l'ensemble, ces deux agents, liraglutide et exénatide, ont démontré des réductions considérables d'hémoglobine A1C de 1,5 % et de 1,11 % au maximum, respectivement^{25,27}. De plus, les agonistes du récepteur GLP-1 ont également démontré une réduction pondérale tandis que les inhibiteurs DPP-4 seraient neutres sur le poids^{28,29}. Les agents liraglutide et exénatide ont égale-

Chez les personnes diabétiques, les effets biologiques du GIP sont complètement perdus et les niveaux du GLP-1 sont beaucoup plus bas que chez les non-diabétiques; cependant, les effets fonctionnels du GLP-1 sont maintenus^{2,7}. Pour cette raison, le GLP-1 a été plus longuement étudié dans le cadre de l'élaboration des médicaments.

FIGURE 3

Effets glucorégulateurs sur l'infusion de GLP-1 par voie intraveineuse : (A) niveaux de glycémie veineuse; (B) niveaux d'insuline dans le plasma; (C) niveaux de glucagon dans le plasma¹¹



ment montré des effets positifs sur la tension artérielle (TA); ce paramètre n'est pas indiqué comme un effet dans les essais publiés des inhibiteurs DPP-4 de la phase III chez les personnes diabétiques^{25,30-32}.

Les données préliminaires ont démontré que les agonistes du récepteur GLP-1 ont un effet positif sur la fonction des cellules bêta^{33,34}. Cependant, des études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer leur action sur l'évolution de la maladie.

Les agonistes du récepteur GLP-1 sont généralement bien tolérés; des symptômes gastro-intestinaux éphémères

La plupart de ces effets du GLP-1 observés pendant la recherche clinique (Tableau 1) ont été obtenus dans des conditions d'infusion continue de GLP-1. Étant donné la courte demi-vie du GLP-1 et l'impraticabilité de la perfusion continue dans la pratique clinique, d'autres moyens pour atteindre les effets du GLP-1 ont été étudiés.

sont les effets indésirables les plus couramment signalés^{24-29,34,35}. Comme avec les inhibiteurs DPP-4, il y a eu de rares cas déclarés de pancréatite chez les patients recevant les agonistes du récepteur GLP-1^{24,28,34-36}. Cependant, les rapports sont peu nombreux pour établir s'il y a une relation de cause à effet entre le développement de la pancréatite et le traitement avec les inhibiteurs DPP-4 ou les agonistes du récepteur GLP-1. De plus, les diabétiques de type 2 ont 2,8 fois plus de risque de développer une pancréatite aiguë par rapport à la population générale³⁷.

Points forts et points faibles des agents antihyperglycémiant actuellement disponibles

Chaque classe d'agents antihyperglycémiant possède son propre mode d'action. Aucune classe d'agents n'est en mesure de traiter toutes les anomalies associées au diabète. Par conséquent, la plupart des personnes atteintes de diabète utilisent un régime combiné d'agents antihyperglycémiant prescrits. Malheureusement, ces régimes finissent par échouer puisqu'ils sont incapables de faire face à la progression et à l'évolution de la maladie. De plus, ils peuvent exposer les patients à une série d'événements indésirables, y compris le gain pondéral et l'hypoglycémie^{14,38}.

Réduction de glycémie. En l'absence de contre-indications, la metformine est recommandée comme traitement de choix du diabète. La recommandation d'utiliser la metformine comme traitement de choix est basée sur son efficacité de réduction de l'A1C et son relativement bon profil d'effets indésirables. Si l'objectif d'A1C n'est pas atteint avec la metformine seule, il faudra alors ajouter un autre agent d'une catégorie différente, tel qu'une sulfonurée (SU) ou une thiazolidinedione (TZD). Les SU et les TZD ont montré une efficacité similaire à la metformine en terme de baisse d'A1C¹⁴. La SU offre une réduction d'A1C moins durable que la metformine et la TZD. La durabilité réduite est attribuée à la diminution de la fonction des cellules bêta et de la masse liée à la progression

TABLEAU 1

Aperçu des actions du GLP-1

1. Sécrétion d'insuline dépendante de glucose
2. Inhibe la sécrétion du glucagon
3. Retarde la vidange gastrique
 - Amélioration du contrôle de l'homéostasie du glucose postprandial
4. Favorise la sensation de satiété et réduit la prise alimentaire
 - Entraîne une perte de poids
5. Action possible : favorise la croissance et la fonction des cellules bêta
 - Augmente la synthèse d'insuline
 - Augmente la sensibilité à l'insuline
 - Améliore la différenciation des cellules bêta
 - Améliore la survie des cellules bêta

de la maladie³⁹. Les méglitinides sont des sécrétagogues de l'insuline similaires à la SU. Les méglitinides offrent moins de réduction d'A1C mais sont associés à une meilleure réduction de la glycémie postprandiale (GPP). Les inhibiteurs alpha-glucosidases et les inhibiteurs DPP-4 diminuent le glucose par des mécanismes gastro-intestinaux, mais ils le font dans une faible mesure par rapport aux autres agents antihyperglycémiant. Comme les méglitinides, les inhibiteurs alpha-glucosidase et les inhibiteurs DPP-4 montrent également une meilleure efficacité dans la réduction des niveaux de GPP¹⁴.

Impact sur le poids corporel. Les SU et les TZD sont souvent associées au gain pondéral. La metformine, les inhibiteurs alpha-glucosidases et les inhibiteurs DPP-4 ont généralement une influence neutre sur le poids¹⁴.

Risque de développement de l'hypoglycémie. L'hypoglycémie demeure un problème majeur pour les patients qui essaient d'atteindre des objectifs glycémiques. Les sécrétagogues de l'insuline, en particulier les SU, sont les plus fréquemment associés à un risque accru d'hypoglycémie¹⁴. Les patients ayant reçu une prescription de SU doivent être informés de la possibilité et de la prévention de l'hypoglycémie.

Incidence des effets indésirables. Comme dans le cas d'autres médicaments pris par voie orale, les agents antihyperglycémiant sont associés à des effets indésirables. Les inhibiteurs alpha-glucosidases et la metformine sont les agents antihyperglycémiant le plus fréquemment associés aux effets indésirables de nature gastro-intestinale, généralement d'intensité légère à modérée¹⁴. En plus

Chaque classe d'agents antihyperglycémiant possède son propre mode d'action. Aucune classe d'agents n'est en mesure de traiter toutes les anomalies associées au diabète. Par conséquent, la plupart des personnes atteintes de diabète utilisent un régime combiné d'agents antihyperglycémiant prescrits. Malheureusement, ces régimes finissent par échouer puisqu'ils sont incapables de faire face à la progression et à l'évolution de la maladie.

d'effets indésirables gastro-intestinaux, la metformine est rarement associée à une acidose lactique. Les TZD ont été associées à la rétention hydrique, à l'œdème, à l'insuffisance cardiaque congestive et à l'ostéoporose¹⁴. En choisissant un régime de traitement approprié pour les personnes atteintes du diabète, le profil d'effets indésirables doit être évalué par rapport aux avantages potentiels.

Effets sur la fonction des cellules bêta. Les thérapies basées sur les TZD et les incrétines ont montré le potentiel d'amélioration de la fonction des cellules bêta⁴⁰. Toutefois, des données à long terme sont toujours nécessaires pour évaluer l'impact sur la progression de la maladie et sur la gestion clinique du diabète.

Résumé : Comblant la lacune dans le traitement du diabète

Les agents antihyperglycémiant oraux actuels sont utiles pour la gestion du diabète de type 2. Malheureusement, aucun agent n'est en mesure de traiter toutes les anomalies physiopathologiques du diabète. Par conséquent, les nouveaux agents efficaces avec des mécanismes d'action nouveaux sont une bonne addition à notre arsenal thérapeutique. Les thérapies basées sur les incrétines stimulent la sécrétion d'insuline seulement lorsque le glucose est élevé, ce qui diminue considérablement le risque d'hypoglycémie. Les agents de cette catégorie ont soit une influence neutre sur le poids (inhibiteurs DPP-4), soit sont associés à la perte significative de poids (agonistes du récepteur GLP-1). Compte tenu de la dysfonction progressive des cellules bêta chez les diabétiques de type 2, les interventions qui peuvent améliorer ou préserver la fonction des cellules bêta sont particulièrement impressionnantes. Les thérapies basées sur les incrétines sont

prometteuses dans ce domaine; cependant, des données à long terme sont toujours nécessaires pour évaluer la pertinence clinique des observations in vitro.

Dans le prochain rapport :

Le prochain rapport traitera des agonistes du récepteur GLP-1 plus en détail.

Les auteurs aimeraient souligner la contribution de Adam Beveridge de ANTIBODY Healthcare Communications pour la rédaction de cet article.

Ce programme est financé par une subvention pour l'éducation sans restriction de Novo Nordisk Canada Inc.

Références :

1. Girard J. The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: Concept and physiological functions. *Diabetes Metab* 2008;34(6 Pt 1):550-9.
2. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297:127-36.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
4. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:1317-24.
5. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47:357-66.
6. Kieffer TJ, McIntosh CHS, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136(8):3585-96.
7. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50:609-13.
8. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2929-40.
9. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17:161-71.
10. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001; 7:1399-412.
11. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent diabetic patients). *Diabetologia* 1993; 36:741-44.
12. Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101(3):515-20.
13. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359:824-30.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008; 32(suppl 1):S1-S201.
15. Farilla L, Bulotta A, Hirschberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144(12):5149-58.
16. Takahashi A, Nagashima K, Hamasaki A, et al. Sulfonylurea and glinide reduce insulin content, functional expression of KATP channels, and accelerate apoptotic beta-cell death in the chronic phase. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:343-50.
17. Elbrond B, Jakobsen G, Larson S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1398-1404.
18. Januvia^{MC} (sitagliptine) Monographie du produit. Merck Frost Canada LTD., 30 juin 2009.
19. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(4):753-68.
20. Onglyza^{MC} (saxagliptine) Monographie canadienne du produit. AstraZeneca Canada Inc., 14 septembre 2009.
21. Dhillon S, Weber J. Saxagliptin. *Drugs* 2009; 69(15):2103-114.
22. Information for Healthcare Professionals: Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) – 9/25/2009. U.S. Food and Drug Administration. Consulté le 10 novembre 2009, à l'adresse : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>.
23. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like receptor 1 and dipeptidyl peptidase-4 in inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
24. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetes Medicine* 2009; 26:268-78.
25. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224-30.
26. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10):2046-55.
27. Heine RJ, Van Gaal RF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143(8):559-70.
28. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683):39-47.
29. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1092-1100.
30. Colagiuri S, Frid A, Zdravkovic M, et al. Affiche présentée lors du 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, du 7 au 11 septembre 2008; Rome, Italie.
31. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1):275-86.
32. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(4):491-9.
33. Nauck M, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50:259-67.
34. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32:84-90.
35. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373(9662):473-81.
36. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) – 8/2008 Update. U.S. Food and Drug Administration. Consulté le 1^{er} novembre 2009, à l'adresse : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>.
37. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32(5):834-838.
38. Virally M, Blicklé J-F, Girard J, et al. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab* 2007; 33:231-44.
39. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, et al. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998; 15(4):297-303.
40. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28(2):187-218.

Copyright 2010 STA HealthCare Communications Inc. Tous droits réservés. Ce programme est traduit et publié par STA HealthCare Communications inc. à titre de service professionnel aux médecins à l'aide d'une subvention sans restriction offerte par Novo Nordisk Canada Inc. Les opinions et l'information contenues ici reflètent l'expérience et les points de vue des auteurs et non pas nécessairement ceux de Novo Nordisk Canada Inc. ou de STA HealthCare Communications Inc. Les produits mentionnés dans le cadre de ce programme devraient être utilisés en tenant compte des renseignements d'ordonnance contenus dans leur monographie respective.