

Analogues du méglitinide : nouveaux agents insulinothropes pour le traitement du diabète non-insulinodépendant

Meglitinide analogs : new insulintropic agents for the treatment of non-insulindependent diabetes mellitus

W.J. Malaisse

Laboratoire d'Endocrinologie Expérimentale, Faculté de Médecine, U.L.B.

RESUME

En 1995, plusieurs molécules originales à l'étude en tant qu'agents insulinothropes pour le traitement du diabète de type 2 furent identifiées en tant qu'analogues du méglitinide. Celui-ci était connu comme représentant la moitié non-sulfonylurée du glibenclamide. Trois de ces molécules originales, à savoir le repaglinide, le natéglinide et le mitiglinide sont ou seront disponibles dans un proche futur pour administration aux patients diabétiques. L'objet du présent article est de passer en revue tant les études précliniques que les investigations cliniques réalisées jusqu'à ce jour à propos des trois analogues du méglitinide cités ci-dessus. Leur action insulinothrope semble attribuable, comme celle des sulfamidés hypoglycémisants, à un effet primaire sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP des cellules pancréatiques productrices d'insuline. Ces analogues du méglitinide diffèrent l'un de l'autre, cependant, par leur efficacité en tant qu'agents insulinothropes et le déroulement temporel de leurs effets biologiques, en particulier en ce qui concerne la réversibilité de tels effets.

Rev Med Brux 2003 ; 3 : 162-8

ABSTRACT

In 1995, several new molecules under study as potential insulintropic agents for the treatment of non-insulindependent diabetes mellitus were identified as analogs of meglitinide, previously known as the non-sulfonylurea moiety of glibenclamide. Three of these molecules, namely repaglinide, nateglinide and mitiglinide are or will be soon available for administration to diabetic patients. The present report aims at reviewing both preclinical studies and clinical investigations concerning the latter three meglitinide analogs. Their insulintropic action seems attributable, like that of hypoglycaemic sulfonylureas, to a primary effect on the ATP-sensitive K⁺ channels of pancreatic insulin-producing cells. These meglitinide analogs differ from one another, however, by their potency as insulintropic agents and by the time course of their biological effects, especially in terms of the reversibility of such effects.

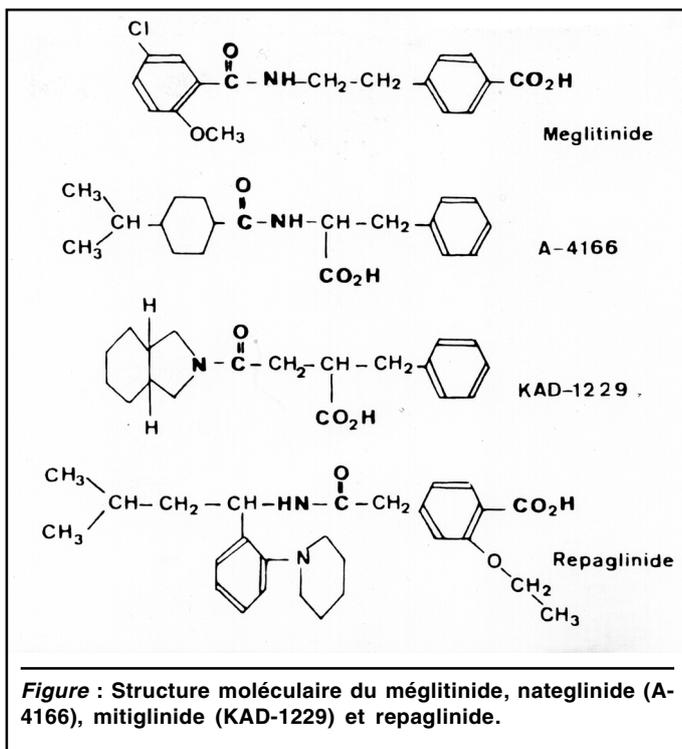
Rev Med Brux 2003 ; 3 : 162-8

Key words : meglitinide analogs, type 2 diabetes mellitus, insulin secretion

INTRODUCTION

Il y a une dizaine d'années, plusieurs molécules originales, synthétisées dans différentes firmes pharmaceutiques (Boehringer Ingelheim, Ajinomoto, Kissei) étaient à l'étude en tant qu'agents capables de stimuler la sécrétion d'insuline et susceptibles d'être utilisés dans le traitement du diabète non-insulinodépendant (diabète de type 2). Comme l'illustre la Figure, il fut alors remarqué que ces molécules (repaglinide, natéglinide [A-4166] et mitiglinide [KAD-1229 ou S21403]) présentaient

une analogie de structure chimique avec le méglitinide, antérieurement décrit comme la moitié non-sulfonylurée du glibenclamide et déjà connu pour ses propriétés insulinothropes¹. En fait, dès 1985, Geisen et coll.² avaient synthétisé une molécule apparentée au méglitinide, à savoir le S3075, qui était environ cent fois plus puissante que le méglitinide en tant qu'agent insulinothrope. En raison de ces analogies de structure chimique, il fut donc proposé de définir toutes ces molécules comme des analogues du méglitinide¹.



Des études complémentaires par analyse de conformation et par résonance magnétique nucléaire ont en effet permis de documenter que toutes ces molécules présentaient une configuration spatiale commune, sous forme d'un U porteur de cycles hydrophobiques à l'extrémité de chaque branche et d'un lien peptidique au fond du U³. Une configuration semblable fut observée dans le cas de sulfamidés hypoglycémiant, tels que le glibenclamide ou le glimépiride³. Par contre, cette configuration sous forme de U n'était pas retrouvée dans le cas de l'énantiomère non-insulinotrope du nateglinide. Elle était également moins évidente dans le cas de l'énantiomère non-insulinotrope du repaglinide et dans le cas du méglitinide, qui est l'agent insulinotrope le moins puissant parmi toutes les molécules prises en considération. Par exemple, la distance entre les cycles hydrophobiques situés à l'extrémité des branches de U s'élève à 7 Å ou davantage dans le cas du méglitinide et des énantiomères non-insulinotropes du repaglinide et du nateglinide, alors qu'elle ne dépasse pas 4,6 à 5,5 Å dans le cas du repaglinide, du nateglinide, du mitiglinide, du S3075, du glibenclamide ou du glimépiride³.

Il fut donc proposé que l'identification d'une configuration commune à ces agents hypoglycémiant pourrait être utile dans la mise au point de molécules à haute activité biologique et fournir l'empreinte de leur cible réceptrice à la surface des cellules productrices d'insuline³. Incidemment, la moitié non-sulfonylurée d'autres sulfamidés hypoglycémiant que le glibenclamide est également capable de reproduire les effets biologiques de la molécule mère. Par exemple, la molécule UL-DF9, qui représente la moitié non-sulfonylurée de la gliquidone, stimule également la sécrétion d'insuline, bien qu'avec une potentialité insulinotrope inférieure à celle de la gliquidone^{4,5}.

L'un des analogues du méglitinide, à savoir le

repaglinide (Novonorm®), est déjà utilisé en Belgique pour le traitement du diabète de type 2. Le nateglinide et le mitiglinide seront vraisemblablement sur le marché dans notre pays dans un avenir pas trop lointain. Dès lors, le présent article a pour objet essentiel d'évoquer les études précliniques et les investigations cliniques réalisées jusqu'à ce jour à propos du repaglinide, du nateglinide et du mitiglinide.

ETUDES PRECLINIQUES

Les analogues du méglitinide sont capables de former avec des cations tels que le Na⁺ et le Ca²⁺ des complexes hydrophobiques doués de capacité ionophorétique⁶⁻⁸. Il n'y a cependant pas de parallélisme entre les capacités ionophorétique et insulinotrope de ces molécules. Il semble donc que leur pouvoir ionophorétique ne représente pas un déterminant de leur action insulino-sécrétoire.

En réalité, le mode d'action de ces molécules semble résider, pour l'essentiel, à la fermeture, par un effet direct, des canaux potassiques sensibles à l'ATP et présents dans la membrane plasmique des cellules productrices d'insuline. Comme c'est le cas pour les sulfamidés hypoglycémiant, la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP provoque la dépolarisation de la membrane plasmique et, dès lors, l'ouverture des canaux calciques électrosensibles. Il en résulte une augmentation de l'influx des ions Ca²⁺ dans les cellules productrices d'insuline, l'augmentation de la concentration cytosolique en Ca²⁺ ionisé et l'activation par le Ca²⁺ intracellulaire du système effecteur formé de microfilaments et de microtubules et responsable de la translocation intracellulaire des grains sécrétoires contenant l'insuline et de la libération d'insuline au site d'exocytose.

Les observations suivantes documentent cette chaîne d'événements.

Bien qu'une internalisation de certains analogues du méglitinide dans les cellules productrices d'insuline ait été observée⁹, l'étude du sort du nateglinide et du mitiglinide marqué au ³H ou au ¹⁴C dans des bicouches lipidiques artificielles¹⁰ ou dans les îlots isolés^{11,12} suggère que l'insertion de ces agents dans le domaine phospholipidique de la membrane plasmique des cellules productrices d'insuline et leur liaison aux récepteurs des sulfonylurées représente leur modalité principale d'action dans ces cellules. Le récepteur au sulfonylurée des cellules β productrices d'insuline (SUR1) et le canal potassique ATP-sensible des cellules β (Kir6.2) forment un complexe où les deux sous-unités protéiques précitées agissent respectivement comme un régulateur du canal potassique et comme le pore du canal potassique sensible à l'ATP¹³. Différents travaux ont documenté la compétition entre le glibenclamide tritié et les analogues du méglitinide en termes de liaison à des membranes plasmiques de cellules productrices d'insuline¹⁴⁻¹⁶.

De même, plusieurs études ont établi que les

analogues du méglitinide inhibent l'activité des canaux K-ATP dans des fragments de membrane plasmique préparés au départ de cellules productrices d'insuline¹⁶⁻¹⁸, la concentration de la drogue évoquant une réponse demi-maximale étant beaucoup plus basse dans les membranes de cellules β que dans celles de cellules aortiques ou cardiaques.

Enfin, les analogues du méglitinide inhibent l'efflux de ⁸⁶Rb (utilisé comme traceur des mouvements du K⁺) au départ d'îlots pancréatiques isolés, prémarqués au ⁸⁶Rb et placés ensuite dans une chambre de perfusion. Cet effet est le plus évident dans des îlots perfusés en l'absence de tout nutriment exogène¹.

L'inhibition par les analogues du méglitinide de l'activité des canaux potassiques sensibles à l'ATP dans les cellules insulaires rend également compte des deux observations suivantes¹⁹. D'une part, l'effet insulino-trope des analogues du méglitinide est aboli lorsque les îlots pancréatiques sont incubés à une concentration anormalement élevée de K⁺ extracellulaire, à savoir lorsque la membrane des cellules insulaires est déjà dépolarisée. D'autre part, les analogues du méglitinide protègent les cellules productrices d'insuline contre l'effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline provoquée par le D-glucose exercé sinon par le diazoxide et ses analogues, qui agissent en provoquant l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP.

La participation des ions Ca²⁺ dans l'action insulino-trope des analogues du méglitinide fut également documentée par plusieurs observations. D'abord, ces agents augmentent la captation de ⁴⁵Ca par les îlots isolés¹¹. Ensuite, ils augmentent l'efflux de ⁴⁵Ca d'îlots prémarqués et placés dans une chambre de perfusion. Cet effet est supprimé lorsque le milieu de perfusion est dépourvu de Ca²⁺, indiquant qu'il correspond à un processus d'échange radioisotopique entre l'influx de ⁴⁰Ca²⁺ et l'efflux de ⁴⁵Ca²⁺²⁰⁻²². Enfin, les analogues du méglitinide provoquent une augmentation de la concentration cytosolique en Ca²⁺ des cellules insulaires^{16,17,23}. Cette augmentation est abolie en l'absence de Ca²⁺ extracellulaire ou en présence de vérapamil, un agent bloquant les canaux calciques électrosensibles.

Les analogues du méglitinide n'affectent virtuellement pas le métabolisme des nutriments endogènes ou exogènes dans les îlots pancréatiques isolés^{24,25}. Cette absence d'effet métabolique coïncide avec le fait que ces agents n'influencent pas la biosynthèse des protéines (y compris celle de la proinsuline) dans les îlots isolés^{24,26-28}.

Néanmoins, la stimulation de la sécrétion d'insuline par les analogues du méglitinide est étroitement tributaire de la présence et de la concentration des nutriments exogènes dans le milieu extracellulaire. En effet, en l'absence de tout nutriment exogène, une modeste stimulation de la sécrétion d'insuline par les analogues du méglitinide ne peut être mise en évidence que dans des îlots perfusés^{11,21}. Par contre, au cours d'incubation prolongée (par exemple 90 min), les ana-

logues du méglitinide n'exercent qu'un effet négligeable sur la sécrétion d'insuline par des îlots incubés en l'absence de nutriment exogène²⁹.

En présence de D-glucose (2,8 à 11 mM), cependant, les analogues du méglitinide augmentent de manière rapide, ample et soutenue la sécrétion d'insuline dans les îlots perfusés ou incubés. A une concentration encore plus élevée de D-glucose (16,7 mM), proche de celle requise pour permettre une réponse sécrétoire maximale à cet hexose, l'augmentation du débit d'insuline provoqué par les analogues du méglitinide est, en termes relatifs, moins marquée^{11,24,30}. Les analogues du méglitinide augmentent également la sécrétion d'insuline évoquée par des nutriments non glucidiques, tels que le 2-kétoisocaproate¹¹ ou le monométhyl ester de l'acide succinique²⁹.

Cette dernière observation mérite d'être soulignée. En effet, dans le diabète de type 2, une diminution préférentielle de la riposte insulino-sécrétoire au D-glucose, par opposition à d'autres sécrétagogues nutritionnels ou non nutritionnels, est souvent observée. On peut donc craindre, en raison de cette apparente cécité des cellules β au D-glucose, que l'effet modulateur de la glycémie sur l'action insulino-trope des analogues du méglitinide soit également perturbé dans le diabète de type 2. C'est précisément pour cette raison que nous avons exploré l'effet de ces analogues sur la sécrétion d'insuline provoquée par d'autres nutriments que le D-glucose. Ces autres nutriments, eux-mêmes doués d'action insulino-trope, pourraient donc, s'ils sont administrés simultanément avec les analogues du méglitinide aux patients diabétiques, restaurer pleinement le pouvoir insulino-trope de tels analogues. Par exemple, chez des rats anesthésiés, le natéglinide et le monométhyl ester de l'acide succinique agissent de manière synergique sur la sécrétion d'insuline³¹. Dans cette même perspective, nous avons récemment examiné, tant *in vitro* qu'*in vivo*, l'action insulino-trope de molécules mixtes formées d'une part d'un analogue du méglitinide et d'autre part d'un ester de l'acide succinique^{32,33}. Dans un modèle animal héréditaire de diabète de type 2, à savoir les rats Goto-Kakizaki, deux de ces molécules mixtes formées de natéglinide et d'un ester de l'acide succinique provoquent, après injection intraveineuse, une augmentation plus soutenue de la concentration plasmatique en insuline que celle sinon observée après administration de natéglinide seul à la même dose molaire³³.

Il convient, à ce point, de mentionner, que les analogues du méglitinide conservent leur pouvoir insulino-trope dans les modèles expérimentaux de glucotoxicité insulaire. Par exemple, en présence d'une concentration élevée de D-glucose (16,7 mM), l'accroissement initial du débit d'insuline provoqué par le repaglinide est de même amplitude dans des îlots pancréatiques prélevés chez des rats normaux ou dans des îlots obtenus de rats préalablement infusés pendant deux jours avec une solution hypertonique de D-glucose³⁰.

Dans le pancréas isolé et perfusé de rats normaux, le repaglinide et le natéglinide augmentent non seulement la sécrétion d'insuline, mais aussi celle de somatostatine. Par contre, ces agents n'affectent pas, dans le même modèle expérimental, la sécrétion de glucagon³⁴.

Lorsqu'on compare les effets de différents analogues du méglitinide sur la fonction des cellules productrices d'insuline, deux différences sont observées. D'une part, tous les analogues du méglitinide n'ont pas le même pouvoir insulino-trope. A une concentration en D-glucose de 7 mM, une concentration en repaglinide ou mitiglinide proche de 0,1 µM est suffisante pour augmenter nettement la sécrétion d'insuline dans des îlots pancréatiques de rats et une riposte sécrétoire maximale est enregistrée à une concentration de 1 µM. Par contre, dans le cas du natéglinide, une concentration de 0,1 µM n'augmente que modestement la sécrétion d'insuline et une concentration proche de 10 µM est requise pour provoquer une riposte maximale. L'ampleur de celle-ci est identique, cependant, avec les trois analogues du méglitinide¹.

D'autre part, le déroulement temporel de la riposte insulino-sécrétoire diffère également en fonction de l'analogue du méglitinide pris en considération. Cette différence est particulièrement marquée en termes de la réversibilité de l'effet insulino-trope. Dans différents modèles expérimentaux, notamment dans les îlots périfusés ou dans le pancréas isolé et perfusé, l'action insulino-trope du natéglinide, du mitiglinide et du S3075 est rapidement réversible lorsqu'on arrête leur administration^{20,34}. Par contre, l'effet insulino-trope du repaglinide testé à la même concentration ou à une concentration plus basse que celles utilisées avec les autres analogues du méglitinide, persiste pour au moins 20 min après l'arrêt de son administration^{20,34}. Il n'y a donc pas de parallélisme étroit entre le pouvoir insulino-trope de ces drogues (en fonction de leur concentration) et la réversibilité de leurs effets biologiques.

Des différences semblables s'observent lorsqu'on compare la riposte fonctionnelle des cellules β à différents analogues du méglitinide et différents sulfamidés hypoglycémisants. Par exemple, dans des expériences menées *in vivo*, le déroulement temporel de l'hyperinsulinémie et de la chute de la concentration plasmatique en D-glucose qui en résulte est nettement différent chez des rats administrés de natéglinide, de repaglinide, de glimépiride ou de glibenclamide^{35,36}.

Dans ces expériences réalisées *in vivo*, un facteur supplémentaire peut rendre compte, en partie du moins, des différences observées avec des drogues distinctes. Il s'agit évidemment des propriétés pharmacocinétiques de ces drogues. Ainsi, dans une étude récente, nous avons documenté que le déroulement temporel pour les variations en contenu du plasma, du foie et du pancréas en repaglinide est nettement différent de celui enregistré dans le cas du glibenclamide, chacune de ces drogues étant administrée par voie orale à des rats normaux ou diabétiques³⁷.

INVESTIGATIONS CLINIQUES

Un nombre considérable de publications récentes concernent des études cliniques menées avec des analogues du méglitinide, en particulier le repaglinide (Novonorm®) et le natéglinide (Starlix®). Ces travaux viennent de faire l'objet d'un article de revue³⁸. Nous en retiendrons les informations suivantes.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le repaglinide fut documentée tant chez des sujets sains que des patients atteints d'un diabète de type 2. Chez des sujets sains, la prise orale de repaglinide (0,5 mg) augmente la concentration plasmatique d'insuline sans altérer son profil pulsatile, la concentration du repaglinide dans le plasma atteignant une valeur voisine de 6 ng/ml³⁹. Si l'on réalise un clamp euglycémique après prise orale de 1 à 4 mg de repaglinide, l'infusion de glucose requise pour maintenir la glycémie proche de sa valeur initiale va de 1,4 à 3,5 mg.min⁻¹.kg⁻¹ et le pic insulinémique de 47 à 129 pM⁴⁰. De même, chez des sujets atteints d'un diabète de type 2, l'administration de repaglinide (0,5 à 4 mg), 15 min avant le premier de deux repas donnés avec un intervalle de 240 min, diminue la vague d'hyperglycémie seulement pendant le premier repas, bien que l'estimation de la sécrétion d'insuline fournit des valeurs plus élevées que celles enregistrées dans les expériences témoins (placebo) au cours des deux repas⁴¹.

Une réduction de l'hyperglycémie fut également démontrée chez des patients diabétiques traités pendant une à quatre semaines avec le repaglinide (trois fois 0,25 à 4 mg par jour)⁴². En dépit de la réversibilité lente de l'action insulino-trope du repaglinide *in vitro* et apparemment *in vivo* (voir ci-dessus), une comparaison entre le repaglinide et le glibenclamide chez des patients diabétiques de type 2 prenant soit du repaglinide avant chaque repas (avec une prise maximale de 12 mg par jour) soit du glibenclamide (une ou deux prises avant le petit déjeuner et le dîner, avec une prise maximale de 15 mg par jour) a montré que le risque d'hypoglycémie chez les patients qui se privent d'un repas est plus élevé dans le cas du glibenclamide que du repaglinide. En effet, alors que le profil glycémique était virtuellement identique avec chacun des deux médicaments chez les patients prenant trois repas, la glycémie était moindre chez les sujets prenant du glibenclamide (3,8 ± 0,19 mM) que chez ceux prenant le repaglinide (4,28 ± 0,19 mM) lorsque les patients ne prenaient que deux repas. Dans ce dernier cas, aucune manifestation d'hypoglycémie ne fut observée dans le groupe repaglinide, alors qu'une hypoglycémie symptomatique ou biochimique n'était pas exceptionnelle dans le groupe glibenclamide⁴³.

Des résultats semblables furent enregistrés dans les études cliniques concernant la natéglinide. En fait chez des sujets normaux prenant une seule dose de natéglinide (120 mg), 10 min avant le petit déjeuner, la concentration plasmatique en insuline mesurée 5, 10 et 20 min après la prise du repas était plus élevée que lorsque les sujets prenaient un placebo ou du

repaglinide (0,5 à 2 mg), 10 min avant le repas⁴⁴. Le natéglinide était également plus efficace que le placebo ou le repaglinide en termes de diminution du pic glycémique atteint 35 min après la prise du petit déjeuner.

Le natéglinide (60 mg *per os*) administré à des sujets diabétiques (type 2), 20 min avant une épreuve de tolérance glucidique par voie intraveineuse, augmente la concentration plasmatique en insuline, C-peptide et pro-insuline avant et pendant le test. Le natéglinide rétablit également la phase précoce de la riposte insulino-sécrétoire⁴⁵.

D'autres études ont démontré les effets synergistiques du natéglinide et de la prise alimentaire sur la sécrétion d'insuline chez les patients diabétiques de type 2⁴⁶⁻⁴⁹.

Si les patients diabétiques prennent, outre 3 doses de natéglinide (30 à 120 mg) avant chacun des principaux repas, une quatrième dose de natéglinide 10 min avant un snack du soir à 22 heures, l'action normoglycémiant persiste pendant la nuit⁴⁸. Dans cette étude, comme dans les travaux antérieurs, aucun accident d'hypoglycémie ne fut observé.

Des travaux ultérieurs ont porté essentiellement sur les effets bénéfiques, en termes d'homéostasie glucidique, de la prise simultanée de natéglinide (120 mg trois fois par jour 10 min avant chaque repas) et de metformine (500 mg également trois fois par jour) par rapport à la prise isolée de l'un ou l'autre de ces deux médicaments^{50,51}. La metformine n'affecte cependant pas la pharmacocinétique du natéglinide⁵⁰.

Il n'y a que quelques travaux préliminaires publiés concernant les essais cliniques avec le mitiglinide^{52,53}.

Le schéma thérapeutique recommandé pour l'utilisation des analogues du méglitinide, en association éventuelle avec d'autres agents antidiabétiques (par exemple la metformine), comporte trois prises orales par jour avant chaque repas. Par exemple dans le cas du repaglinide, il est proposé d'administrer un comprimé de 0,5 mg avant chaque repas si le patient n'était pas encore traité ou présente une HbA_{1c} inférieure à 8 %, la dose initiale étant d'un comprimé de 1 ou 2 mg avant chaque repas chez les patients déjà traités antérieurement et dont la HbA_{1c} dépasse 8 %. L'ajustement de la dose doit s'inspirer des mesures de la glycémie (par exemple à jeun). La dose recommandée ira alors de 0,5 à 4 mg avec chaque repas, deux, trois ou quatre fois par jour, sans dépasser une dose quotidienne maximale de 16 mg.

CONCLUSIONS

Les études brièvement évoquées dans le présent article documentent que les analogues du méglitinide, tels que le repaglinide, le natéglinide et le mitiglinide, représentent des outils nouveaux pleinement efficaces

pour la stimulation de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2. Le mode d'action de ces drogues, en tant qu'agents insulino-tropes, ne se distingue guère de celui rendant compte du pouvoir insulino-sécrétoire des sulfamidés hypoglycémiant. A notre avis, le choix de l'un de ces agents pour le traitement du diabète de type 2 doit s'inspirer de leur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique en fonction des besoins spécifiques de chaque patient diabétique. Si l'on compare, chez les patients diabétiques, les effets des analogues de méglitinide à ceux d'un sulfamidé hypoglycémiant à action prolongée, tel que le glibenclamide, le bénéfice d'éviter une stimulation soutenue de la sécrétion d'insuline, avec notamment le risque d'une hypoglycémie indésirable, en particulier chez des patients âgés, semble évident. Il reste à prouver cependant qu'un tel avantage demeurerait si l'on devait comparer l'action des analogues du méglitinide à celle de sulfamidés hypoglycémiant à action plus brève.

Remerciements

L'excellente aide secrétariale de Mme C. Demesmaeker mérite d'être soulignée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Malaisse WJ : Stimulation of insulin release by non-sulfonylurea hypoglycemic agents : the meglitinide family. *Horm Metab Res* 1995 ; 27 : 263-6
2. Geisen K, Hitzel V, Ökonomieopoulos R et al : Inhibition of ³H-glibenclamide binding to sulfonylurea receptors by oral antidiabetics. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1958 ; 35 : 702-12
3. Lins L, Brasseur R, Malaisse WJ : Conformational analysis of non-sulfonylurea hypoglycaemic agents of the meglitinide family. *Biochem Pharmacol* 1995 ; 50 : 1879-84
4. Garrino M-G, Meissner H-P, Henquin J-C : The non-sulfonylurea moiety of gliquidone mimics the effects of the parent molecule on pancreatic B-cells. *Eur J Pharmacol* 1986 ; 124 : 309-16
5. Garcia-Martinez JA, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I et al : Insulinotropic action of the non-sulfonylurea moiety of gliquidone in anaesthetized rats. *Med Sci Res* 1997 ; 25 : 807-9
6. Bakkali Nadi A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ : Ionophoretic activity of meglitinide analogues. *Diab Res* 1994 ; 27 : 61-71
7. Lins L, Brasseur R, Malaisse WJ : Conformation analysis of the calcium complexes formed by meglitinide analogues. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol* 1995 ; 90 : 153-64
8. Bakkali Nadi A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ : Ionophoretic properties of the non-sulfonylurea hypoglycaemic agents A-4166 and KAD-1229. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol* 1995 ; 88 : 339-47
9. Malaisse WJ, Malaisse-Lagae F : Uptake of tritiated mitiglinide by pancreatic pieces and islets. *Diab Res* 2000 ; 35 : 51-9
10. Malaisse WJ, Dard-Brunelle B : Binding of tritiated S21403 to an artificial phospholipids bilayer. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol* 1999 ; 103 : 268-74
11. Malaisse WJ, Sato F : Insulinotropic action of (2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolylcarbonyl)propionate. I. Secretory and cationic aspects. *Gen Pharmac* 1995 ; 26 : 1313-8
12. Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ : Fate of ³H- and ¹⁴C-labelled A-4166 in pancreatic islets. *Acta Diabetol* 1996 ; 33 : 298-300

13. Reinmann F, Proks P, Ashcroft FM : Effects of mitglinide (S21403) on Kir6.2/SUR2A and Kir6.2/SUR2B types of ATP-sensitive potassium channel. *Br J Pharmacol* 2001 ; 132: 1542-8
14. Fuhendorff J, Rorsman P, Kofod H et al : Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998 ; 47 : 345-51
15. Hu S, Wang S, Fanelli B et al : Pancreatic β -cell K_{ATP} channel activity and membrane-binding studies with nateglinide : a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 ; 293 : 444-52
16. Mogami H, Shibata N, Nobusawa R et al : Inhibition of ATP-sensitive K^+ channel by a non-sulfonylurea compound KAD-1229 in pancreatic β line, MIN 6 cell. *Eur J Pharmacol* 1994 ; 269 : 293-8
17. Gromada J, Dissing S, Kodof H et al : Effects of the hypoglycaemic drugs repaglinide and glibenclamide on ATP-sensitive potassium-channels and cytosolic calcium levels in β TC3 cells and rat pancreatic beta cells. *Diabetologia* 1995 ; 38 ; 1025-32
18. Hu S, Wang S, Dunnig BE : Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide : study on cardiovascular and β -cell K_{ATP} channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 291 : 1372-9
19. Malaisse WJ : Insulinotropic action of meglitinide analogues : modulation by an activator of ATP-sensitive K^+ channels and high extracellular K^+ concentrations. *Pharmacol Res* 1995 ; 32 : 111-4
20. Jijakli H, Ulusoy S, Malaisse WJ : Dissociation between the potency and reversibility of the insulinotropic action of two meglitinide analogues. *Pharmacol Res* 1996 ; 34 : 105-8
21. Jijakli H, Ulusoy S, Malaisse WJ : Dynamics of the cationic and secretory responses to A-4166 in perfused pancreatic islets. *Fund Clin Pharm* 1997 ; 11 : 300-4
22. Ulusoy S, Malaisse WJ : Effect of the meglitinide analogue KAD-1229 on ^{45}Ca outflow and insulin release in pancreatic islets. *Diab Res* 1966 ; 31 : 27-31
23. Fujitani S, Yada T : A novel D-phenylalanine-derivative hypoglycemic agent A-4166 increases cytosolic free Ca^{2+} in rat pancreatic β -cells by stimulating Ca^{2+} influx. *Endocrinology* 1999 ; 134 : 1395-400
24. Louchami K, Jijakli H, Sener A et al : Effect of repaglinide upon nutrient metabolism, biosynthetic activity, cationic fluxes and insulin release in rat pancreatic islets. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol* 1998 ; 99 : 155-68
25. Malaisse WJ, Sener A : Effect of N-[(*trans*-4-isopropylcyclohexyl)-carbonyl]-D-phenylalanine on nutrient catabolism in rat pancreatic islets. *Gen Pharmac* 1998 ; 31 : 451-4
26. Viñambres C, Villanueva-Peñacarrillo ML, Valverde I et al : Repaglinide preserves nutrient-stimulated biosynthetic activity in rat pancreatic islets. *Pharmacol Res* 1996 ; 34 : 83-5
27. Viñambres C, Garcia-Martinez JA, Villanueva-Peñacarrillo ML et al : Preservation of nutrient-stimulated biosynthetic activity in pancreatic islets exposed to a meglitinide analogue. *Med Sci Res* 1995 ; 23 : 779-80
28. Jijakli H, Malaisse WJ : Preservation of protein biosynthesis in rat pancreatic islets exposed to A-4166. *Med Sci Res* 1997 ; 25 : 813-7
29. Bakkali Nadi A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ : Insulinotropic action of meglitinide analogs : concentrations-response relationship and nutrient dependency. *Diab Res* 1994 ; 27 : 81-7
30. Louchami K, Ladrière L, Jijakli H et al : Effect of repaglinide upon insulin secretion in islets from rats infused for two days with a hypertonic solution of D-glucose. *Endocrine* 1998 ; 8 : 247-50
31. Garcia-Martinez JA, Viñambres C, Villanueva-Peñacarrillo ML et al : Comparison en synergism between the insulinotropic action of succinic acid monomethyl ester and N-[(*trans*-4-isopropylcyclohexyl)-carbonyl]-D-phenylalanine. *Med Sci Res* 1995 ; 23 : 777-8
32. Laghmich A, Ladrière L, Dannacher H et al : New esters of succinic acid and mixed molecules formed by such esters and a meglitinide analog : study of their insulinotropic potential. *Pharmacol Res* 2000 ; 41 : 543-54
33. Ladrière L, Björkling F, Malaisse WJ : Stimulation of insulin release in hereditarily diabetic rats by mixed molecules formed of nateglinide and a succinic acid ester. *Int J Mol Med* 2000 ; 5 : 63-5
34. Leclercq-Meyer V, Ladrière L, Fuhendorff J et al : Stimulation of insulin and somatostatin release by two meglitinide analogs. *Endocrine* 1997 ; 7 : 311-7
35. Ladrière L, Malaisse-Lagae F, Fuhendorff J et al : Repaglinide, glibenclamide and glimepiride administration to normal and hereditarily diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1997 ; 335 : 227-34
36. Laghmich A, Ladrière L, Malaisse-Lagae F et al : Long-term effects of glibenclamide and nateglinide upon pancreatic islet function in normal and diabetic rats. *Pharmacol Res* 1999 ; 40 : 475-82
37. Courtois P, Jijakli H, Ladrière L et al : Pharmacodynamics, insulinotropic action and hypoglycemic effect of nateglinide and glibenclamide in normal and diabetic rats. *Int J Mol Med* 2002, in press
38. Malaisse WJ : Meglitinide analogs : new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treatments in Endocrinology* 2003, in press
39. Juhl CB, Pørksen N, Hollingdal M et al : Repaglinide acutely amplifies pulsatile insulin secretion by augmentation of burst mass with no effect on burst frequency. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 675-81
40. Ampudia-Blasco FJ, Heinemann L, Bender R et al : Comparative dose-related time-action profiles of glibenclamide and a new non-sulphonylurea drug, AG-EE 623 ZW, during euglycaemic clamp in healthy subjects. *Diabetologia* 1994 ; 37 : 703-7
41. Owens DR, Luzio SD, Ismail I et al : Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 518-23
42. Strange P, Schwartz SL, Graf RJ et al : Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationship of repaglinide in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 1999 ; 1 : 247-56
43. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC et al : A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 789-94
44. Kalbag JB, Water YH, Nedelman JR et al : Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers : comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 73-7
45. Whitelaw DC, Clark PM, Smith JM et al : Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 ; 17 : 225-9
46. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S et al : Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 202-7
47. Keilson L, Mather S, Walter YH et al : Synergistic effects of

nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus.

J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1081-6

48. Walter YH, Spratt DI, Garreffa S et al : Mealtime glucose regulation by nateglinide in type-2 diabetes mellitus.
Eur J Clin Pharmacol 2000 ; 56 : 129-33
49. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR et al : Nateglinide, but not glyburide, selectively enhances early insulin release and more efficiently controls post-meal glucose excursions with less total insulin exposure [abstract]. Diabetes 2000 ; 49 Suppl. 1 : A111
50. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO et al : Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. Diabetes Care 2000 ; 23 : 349-53
51. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M et al : Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes.
Diabetes Care 2000 ; 23 : 1660-5
52. Martin D, Bouzom F, Merdjan H : Building of a physiologically based mathematical model for dynamics of an antidiabetic agent. In : Third International Symposium " Measurements and kinetics of in vivo drug effects. Advances in simultaneous pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling ". Noordwijkerhout, Netherlands, 1988 ; 168-70
53. Yamada N, Shieta Y, Kaneko T et al : Hypoglycemic effects and safety of a novel rapid-acting insulinotropic agent, KAD-1229, for NIDDM [abstract]. Diabetes 1996 ; 45 (Suppl 2) : 74A

Correspondance et tirés à part :

W.J. MALAISSE
Laboratoire d'Hormonologie Expérimentale
Faculté de Médecine, U.L.B.
Route de Lennik 808 CP 626
1070 Bruxelles

Travail reçu le 25 novembre 2002 ; accepté dans sa version définitive le 13 janvier 2003.