

L'effet incrétine : une nouvelle cible thérapeutique dans le diabète de type 2

The incretin effect : a new therapeutic target in type 2 diabetes

F. Féry

Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme

RESUME

Les deux hormones incrétines, le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) et le GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide) sont des hormones peptidiques produites par l'intestin lors du passage des nutriments. Elles potentialisent l'effet insulinosécrétoire du glucose, augmentent la synthèse d'insuline et, au moins chez les rongeurs, exercent un effet trophique sur la masse β -cellulaire par inhibition de l'apoptose et stimulation de la prolifération des cellules β . En plus de son effet insulinosécrétoire, le GLP-1 (mais pas le GIP) inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire. La sécrétion de GLP-1 étant considérablement réduite dans le diabète de type 2 mais son action conservée, différentes stratégies pharmacologiques visant à restaurer l'effet incrétine de ce peptide ont été explorées. En raison du fait que le GLP-1 est rapidement dégradé par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), son action est trop courte pour qu'il puisse être utilisé à des fins thérapeutiques. Pour contourner cette difficulté, l'industrie pharmaceutique a développé deux types de stratégies. La première a été de produire des mimétiques du GLP-1 résistant à l'action de la DPP-IV pour lesquels plusieurs essais randomisés contrôlés contre placebo ont démontré leur capacité à améliorer le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2. Le premier agent de ce type, l'exénatide, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2005 pour le traitement du diabète de type 2. D'autres mimétiques possédant une plus longue durée d'action et ne nécessitant qu'une seule injection par jour ou même par semaine, sont actuellement testés en phase 3. Une deuxième approche qui s'est révélée fructueuse, est le développement d'inhibiteurs de la DPP-IV, actifs par voie orale. Plusieurs molécules de cette nouvelle classe médicamenteuse, collectivement appelées gliptines, se sont montrées efficaces comme agents antidiabétiques et dépourvues d'effets secondaires majeurs. La première gliptine a avoir été approuvée par la FDA, la sitagliptine, est déjà disponible aux Etats-Unis. Toutefois, le rapport bénéfice/risque et la place de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 restent encore à définir.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 329-35

ABSTRACT

The two incretin hormones GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) and GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide) are released by the gut in response to nutrient ingestion. Both of them potentiate glucose-induced insulin response, enhance insulin biosynthesis and, at least in rodents, preserve β -cell mass through reduction of apoptosis and stimulation of β -cell proliferation. In addition to its insulinotropic action, GLP-1 (but not GIP) suppresses glucagon secretion, delays gastric emptying and promotes satiety. Since in type 2 diabetes, the secretion of GLP-1 is dramatically reduced whereas its effects are retained, a number of pharmacological strategies aiming at restoring the incretin activity of this peptide have been explored. Because GLP-1 is rapidly degraded by the ubiquitous enzyme, dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) and has a very short-lived action, DPP-IV resistant mimetics have been designed. Several randomized placebo-controlled studies with DPP-IV resistant GLP-1 analogues confirmed their efficacy to improve glycemic control in type 2 diabetic patients. The first one, exenatide, has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2005 for the treatment of type 2 diabetes. Longer-acting mimetics requiring only one injection per day or even per week are currently assessed in phase 3 trials. Another successful approach has been the development of orally active DPP-IV inhibitors which reversibly and selectively block the enzymatic activity. Many small-molecule DPP-IV inhibitors, called gliptins, have been shown to be effective as antihyperglycemic agents and, up to now, devoid of major adverse events. The first drug of this new therapeutic class having received FDA approval, sitagliptin, is now available for the treatment of type 2 diabetes in U.S. However, the efficacy/safety profile of these compounds and their positioning in the therapeutic algorithm of type 2 diabetes remains to be defined.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 329-35

Key words : type 2 diabetes, incretin, Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)

INTRODUCTION

On sait depuis plus de 100 ans que des substances d'origine intestinale, auxquelles des chercheurs belges ont donné le nom d'incrétines¹, peuvent exercer un effet hypoglycémiant² mais il a fallu attendre les années 70-80 pour que ces substances soient identifiées. Il s'agit de deux hormones, le GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*) et le GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) dont les récepteurs respectifs ont été clonés dans les années 90 et le mode d'action abondamment étudié depuis lors. Assez rapidement, une possible utilisation thérapeutique du GLP-1 dans le diabète de type 2 a été évoquée et actuellement deux médicaments à effet " incrétine " sont sur le marché aux Etats-Unis.

Cet enthousiasme est justifié par le fait que malgré l'existence d'une panoplie assez riche de composés actifs pour traiter le diabète de type 2, une majorité des patients finit par échapper aux agents oraux et nécessiter une insulinothérapie. A titre d'exemple, dans la célèbre étude UKPDS³, seuls 35 % des patients initialement contrôlés par metformine ou sulfonylurées étaient encore correctement contrôlés par monothérapie 6 ans après la découverte de leur diabète, et 25 % nécessitaient déjà de l'insuline. Ces données viennent d'être confirmées par l'étude ADOPT qui a testé la durée d'efficacité d'une monothérapie orale chez des patients diabétiques naïfs. Dans cette étude, le pourcentage de patients présentant toujours une HbA_{1c} inférieure à 7 % après 4 ans était compris entre 25 et 40 % selon le type de traitement instauré⁴.

Ceci ne signifie pas que l'action du médicament s'estompe au cours du temps mais reflète simplement l'histoire naturelle de la maladie qui, on le sait bien

maintenant, est caractérisée par une diminution inéluctable de la fonction insulinosécrétoire^{5,6}.

EFFET INCRETINE ET HORMONES INCRETINES (Tableau 1)

L'ingestion d'aliments déclenche une réponse hormonale complexe visant à atténuer les excursions glycémiques postprandiales, dans laquelle la sécrétion d'insuline joue un rôle majeur. Bien que le glucose soit le principal stimulus insulinosécrétoire, deux hormones intestinales, le GIP et le GLP-1, potentialisent l'effet du glucose sur les cellules β -pancréatiques. Ces hormones, dites incrétines, sont sécrétées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments, au niveau du duodénum et du jéjunum proximal pour le GIP (" *upper incretin* ") et de l'iléon distal pour le GLP-1 (" *lower incretin* "). C'est l'action combinée de ces deux hormones intestinales qui explique qu'une élévation identique de la glycémie provoque une riposte insulinosécrétoire plus ample (effet incrétine) quand le glucose a été ingéré que s'il a été administré par voie intraveineuse⁷. La sécrétion des hormones incrétines est proportionnelle au contenu calorique du repas et rend compte de 20 à 70 % de la sécrétion postprandiale d'insuline. Elles exercent leur action à la fois de façon directe, en se liant à des récepteurs spécifiques (couplés à l'adénylate-cyclase) des cellules β -pancréatiques et indirecte, en activant des signaux nerveux impliquant notamment le nerf vague.

L'importance de leur rôle physiologique dans le maintien de l'homéostasie glycémique a été confirmée par la démonstration que des souris, dont le(s) récepteur(s) des incrétines ont été invalidés, développent une intolérance au glucose⁸. De la même

Tableau 1 : Caractéristiques comparées des deux incrétines.

	GIP	GLP-1
Origine	Cellules K du duodénum et du jéjunum proximal	Cellules L de l'iléon distal
Inactivation par	Dipeptidyl-peptidase-IV	Dipeptidyl peptidase-IV
Demi-vie plasmatique	5 à 7 minutes	~ 2 minutes
Action sur		
Sécrétion d'insuline	Stimulation	Stimulation
Sécrétion de glucagon	Pas d'effet	Inhibition
Masse β -cellulaire	Proliférative	Proliférative
Satiété	Pas d'effet	Diminution de l'appétit
Vidange gastrique	Peu d'effet	Ralentissement
Anomalies dans le diabète de type 2		
Sécrétion	Pratiquement normale	Diminuée
Action	Fortement diminuée	Conservée
GIP : <i>Glucose-dependent Insulinotropic Peptide</i> ; GLP-1 : <i>Glucagon Like Peptide-1</i> .		

manière, l'administration d'un antagoniste spécifique du récepteur du GLP-1 provoque une détérioration de la tolérance au glucose chez l'homme⁹.

Très rapidement, il est apparu que cet effet incrétine était considérablement réduit dans le diabète de type 2¹⁰ en raison d'une diminution très importante de l'action insulinosécrétoire du GIP (dont la sécrétion est conservée) et d'une diminution de la sécrétion de GLP-1 (dont l'action est réduite mais préservée)^{11,12}. Il était dès lors tentant d'essayer de stimuler la sécrétion d'insuline par administration de GLP-1 exogène qui, outre son action secrétagogue, exerce une série d'effets potentiellement favorables brièvement décrits ci-dessous pour des patients diabétiques de type 2.

SECRETION, ACTIONS ET METABOLISME DU GLP-1

Sécrétion

Le GLP-1 dérive de la molécule de proglucagon dont le gène est exprimé dans le pancréas, l'intestin et le cerveau mais dont la maturation post-traductionnelle est variable d'un tissu à l'autre. Dans les cellules alpha des îlots de Langerhans, le proglucagon est clivé par l'isoforme 2 de l'enzyme prohormone convertase (PC₂) en glucagon et autres peptides moins connus, alors que dans les cellules intestinales et le cerveau, il est clivé par les isoformes 1 et 3 (PC_{1/3}) ce qui aboutit à la production de GLP-1, de GLP-2 et de glicentine (entéroglucagon). Chez les rongeurs, la glicentine et le GLP-2 exercent un effet trophique sur l'intestin.

Le GLP-1 est sécrété par les cellules L de l'iléon distal sous deux formes, le GLP-1 (7-37) et le GLP-1 (7-36 amide) en réponse à la présence de nutriments (sucres et acides gras) dans la lumière intestinale. La phase précoce de sécrétion de GLP-1 est cependant tellement rapide qu'elle semble médiée par des influx nerveux ou hormonaux plutôt que par contact direct entre les cellules L et les nutriments. L'acétylcholine et d'autres médiateurs neuropeptidiques sont manifestement impliqués dans la sécrétion de GLP-1.

Une interaction directe entre les cellules L et les nutriments intervient dans la phase de sécrétion plus tardive qui est d'ailleurs augmentée dans des situations de transit accéléré telles qu'on les rencontre après chirurgie bariatrique ou gastrectomie. Une hypersécrétion de GLP-1 a d'ailleurs été impliquée dans la pathogénie des hypoglycémies postprandiales survenant classiquement chez les patients gastrectomisés¹³.

Actions

Le récepteur du GLP-1 appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et est largement distribué dans différents tissus pancréatiques et extra-pancréatiques.

Actions sur le pancréas endocrine

Le GLP-1 amplifie la sécrétion d'insuline induite par le glucose¹⁴. Son effet insulinosécrétoire étant dépendant de la glycémie, il est donc très faible à glycémie physiologique et complètement aboli pour des glycémies < 50 mg/dl, ce qui le différencie des sulfonylurées qui conservent leur action en hypoglycémie. Cette propriété est évidemment très intéressante dans une optique thérapeutique dans la mesure où elle confère une protection vis-à-vis des hypoglycémies. Il stimule la sécrétion de somatostatine et inhibe la sécrétion de glucagon, également de façon glucose-dépendante de sorte qu'il n'y a pas de risque d'interférence avec la contre-régulation¹⁴.

En plus de son effet purement sécrétoire, le GLP-1 stimule la synthèse d'insuline par des effets transcriptionnels et post-transcriptionnels et, chez les rongeurs, semble avoir un effet anti-apoptotique^{15,16} et trophique sur la masse β -cellulaire¹⁷.

Effets extra-pancréatiques

Au niveau digestif, le GLP-1 inhibe la sécrétion acide des cellules pariétales de l'estomac et ralentit la vidange gastrique de façon dose-dépendante. Ces deux effets, déjà très significatifs à concentrations physiologiques, dépendent de l'intégrité du nerf vague.

Enfin, des injections intra-cérébrales de GLP-1 inhibent très efficacement la prise alimentaire chez le rat¹⁸ et, quoique plus difficilement interprétables car plus indirectes, les données disponibles suggèrent qu'il pourrait aussi avoir un effet anorexigène dans l'espèce humaine¹⁹.

Métabolisme

Le GLP-1, comme le GIP et une série d'autres peptides sont rapidement transformés en métabolites inactifs par une peptidase ubiquitaire, la *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV), présente dans divers tissus et dans la circulation. Elle clive les peptides possédant un résidu alanine ou proline en avant-dernière position de l'extrémité N-terminale. Cette dégradation est tellement rapide qu'on estime qu'à peine 10 % du GLP-1 sécrété parvient finalement jusqu'au pancréas. Ceci suggère que le GLP-1 agit aussi, et peut-être surtout, de manière indirecte. Cette action s'exercerait par l'intermédiaire de détecteurs situés dans la région hépatoportale qui activeraient des afférences vagales se projetant sur l'hypothalamus, ce dernier retransmettant ensuite l'information aux organes cibles²⁰.

EFFICACITE DU GLP-1 DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Dès 1993, l'équipe de Holst avait montré qu'une perfusion intraveineuse de GLP-1 était capable de normaliser en quelques heures la glycémie de patients diabétiques insuffisamment contrôlés par un traitement

oral maximal²¹. Ces données *princeps* ont été largement confirmées depuis lors par d'autres groupes qui ont pu maintenir un effet favorable pendant 6 semaines en utilisant la voie sous-cutanée²². Malgré ces résultats très encourageants, il n'était pas envisageable d'utiliser le GLP-1 en pratique clinique compte tenu du fait qu'il doit être administré en perfusion continue en raison de sa demi-vie plasmatique extrêmement courte.

Cette difficulté a heureusement pu être surmontée de façon inattendue par la découverte, dans le venin d'un lézard venimeux, d'un peptide naturel (baptisé exendine-4) résistant à l'action de la DPP-IV et possédant une action agoniste complète sur le récepteur du GLP-1²³. Très rapidement, ce peptide a été synthétisé en vue d'une utilisation clinique, et d'autres stratégies pharmacologiques plus classiques ont été mises en œuvre pour allonger l'action du GLP-1 lui-même. Actuellement, une série de substances à effet incrétine ont été synthétisées dont certaines sont déjà disponibles dans le commerce aux Etats-Unis.

LES MOLECULES A EFFET INCRETINE

Il est classique de diviser les substances à effet incrétine en deux grandes classes : les mimétiques et les inhibiteurs de la DPP-IV (Tableau 2).

Les mimétiques

Parmi les mimétiques, la molécule qui a été, et de loin, la plus étudiée jusqu'à présent est l'exénatide qui est la version synthétique de l'exendine-4. Ce peptide de 39 acides aminés partage 53 % d'homologie de séquence avec le GLP-1 et exerce une action agoniste complète sur son récepteur. Il est résistant à

l'action de la DPP-IV et est éliminé plus lentement que le GLP-1 par voie rénale ce qui lui confère une demi-vie plasmatique de 60 à 90 minutes.

Trois études de 30 semaines chacune ont montré que l'adjonction de 2 injections SC de 5 à 10 µg d'exénatide par jour améliorait significativement le contrôle glycémique de patients diabétiques insuffisamment contrôlés par monothérapie^{24,25} ou par bithérapie orale²⁶. Fait remarquable, cette amélioration du contrôle glycémique s'est accompagnée d'une légère perte de poids. Ces études sont très concordantes rapportant, en moyenne, une chute de l'HbA_{1c} d'environ 1 % et une perte de poids de 1 à 2 kg.

Pendant la phase d'extension ouverte d'une de ces études, l'exénatide a été poursuivi pendant 82 semaines sans perte d'effet, dans la majorité des cas²⁷.

Dans une autre étude réalisée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par bithérapie orale, l'adjonction de deux injections SC d'exénatide s'est avérée aussi efficace sur l'HbA_{1c} qu'une injection d'insuline retard, avec un effet plus prononcé que l'insuline sur les glycémies postprandiales mais moins prononcé sur la glycémie à jeun²⁸. Le grand avantage de l'exénatide par rapport à l'insuline est que sa dose ne doit pas être adaptée et qu'il n'y a pas lieu de craindre des hypoglycémies puisqu'il est totalement inactif quand la glycémie s'abaisse à moins de 65 mg/dl¹⁴. Ses principaux effets secondaires sont d'ordre digestif : nausées dans 30 à 60 % des cas et vomissements dans 5 à 20 % des cas. Ces symptômes, vraisemblablement liés au ralentissement de la vidange gastrique, s'atténuent

Tableau 2 : Caractéristiques des médicaments à effet incrétine.

	Mimétiques		Inhibiteurs de la DPP-IV
	Exenatide	Liraglutide	Gliptines
Administration	2 injections/j	1 injection/j	<i>per os</i>
Effet insulinosécrétoire	++	++	+
Inhibition de la sécrétion de glucagon	++	++	+
Ralentissement de la vidange gastrique	+++	±	-
Nausées - Vomissements	40-50 %	< 10 %	< 5 %
Perte de poids	++	+	-
Effet anti-apoptotique sur les cellules β*	oui	oui	oui
Effets prolifératifs sur la masse β-cellulaire*	oui	oui	oui
Réduction de la glycémie à jeun	±	++	+
Réduction de l'HbA _{1c}	0,8 - 1,5 %	0,8 - 1,5 %	0,6 - 1,2 %
Production d'anticorps	++	-	-

DPP-IV : *dipeptidyl peptidase-IV*.
* Effets démontrés uniquement *in vitro* sur des cultures de cellules β et *in vivo* et chez les rongeurs.

avec le temps. Un autre problème est l'apparition, après quelques semaines de traitement, d'anticorps chez 40 à 50 % des patients. Dans la majorité des cas, ces anticorps n'ont pas de conséquence thérapeutique mais chez environ 5 % des patients qui développent des titres élevés, l'efficacité thérapeutique s'atténue.

L'exénatide, commercialisé sous le nom de Byetta®, a été approuvé par la FDA en avril 2005 et par l'EMA en septembre 2006 comme traitement adjuvant à une monothérapie insuffisamment efficace dans le diabète de type 2.

Deux stratégies visant à prolonger l'action du GLP-1 et de l'exénatide sont actuellement en cours d'investigation.

La première consiste à coupler la molécule de GLP-1 (dont la séquence a été légèrement modifiée) à un acide gras de façon à ce qu'il se lie à l'albumine. Ce procédé permet de prolonger la demi-vie du GLP-1 en retardant son absorption à partir du site d'injection SC et en ralentissant sa dégradation par la DPP-IV et son excrétion rénale. La demi-vie de cette molécule, appelée liraglutide, est d'environ 12 heures ce qui permet d'obtenir une concentration adéquate de GLP-1 pendant 24 heures par une seule injection SC.

La deuxième consiste à enrober la molécule d'exénatide dans une matrice polymérique pour ralentir son absorption. Cet exénatide-LAR (*Long Acting Release*) permet d'obtenir un taux stable d'exénatide avec 1 seule injection par semaine.

Quelques études préliminaires ayant testé l'efficacité du liraglutide²⁹ ou de l'exénatide-LAR³⁰ chez des patients diabétiques de type 2 montrent des résultats très encourageants avec une réduction de l'HbA_{1c} et une perte de poids comparables à celles obtenues sous deux injections d'exénatide par jour mais avec moins d'effets digestifs.

Les inhibiteurs de la DPP-IV

Une autre voie explorée pour augmenter l'effet incrétine est de ralentir la dégradation du GLP-1 endogène. C'est ainsi que plusieurs petites molécules capables d'inhiber l'activité de la DPP-IV ont été développées. Ces molécules, collectivement appelées gliptines, sont généralement bien tolérées et ont l'immense avantage d'être actives *per os*. En raison de l'immense marché potentiel de cette nouvelle classe thérapeutique, pratiquement toutes les compagnies pharmaceutiques ont une gliptine dans leur *pipeline*. Une première molécule, la sitagliptine (Januvia® - Merck) a été approuvée par la FDA en octobre 2006 et est d'ores et déjà commercialisée aux USA. Une deuxième molécule, la vildagliptine (Galvus® - Novartis) a fait l'objet de plusieurs études mais n'a pas encore été approuvée par la FDA. Enfin, des études sont en cours pour la denagliptine (Redona® - GSK), la saxagliptine (AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb) et

l'alogliptine (Takeda).

Les inhibiteurs de la DPP-IV reproduisent la plupart des effets du GLP-1 : stimulation de la sécrétion d'insuline, inhibition de la sécrétion de glucagon, effet protecteur sur la masse β -cellulaire. En revanche, ils ont peu d'effet sur la vidange gastrique et n'induisent pas de nausées³¹. Au plan thérapeutique, ils semblent légèrement moins efficaces que les mimétiques sur le contrôle glycémique et auraient un effet neutre sur le poids³¹. Jusqu'à présent, aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté mais, compte tenu du fait que la DPP-IV intervient dans la dégradation de nombreux peptides et joue un rôle dans le système immunitaire (la DPP-IV étant exprimée à la surface des lymphocytes), il convient de rester vigilant.

CONCLUSIONS

Le diabète de type 2 est une affection évolutive dont la rapidité d'aggravation au cours du temps est variable d'un individu à l'autre. Les études longitudinales réalisées chez les indiens Pimas⁶ et chez les patients de l'étude UKPDS⁵ ont clairement démontré que la dysfonction β -pancréatique était le principal déterminant de cette aggravation. Il existe quelques arguments dans la littérature pour penser que cette perte de la capacité insulinosécrétoire pourrait, au moins dans la phase précoce de la maladie, être ralentie par une réduction de la sollicitation exercée sur les cellules β . C'est ainsi qu'un groupe suédois, fervent défenseur du " *β -cell rest* " a montré qu'une insulinothérapie précoce mettant les cellules β au repos préservait mieux la fonction insulinosécrétoire qu'un traitement aux sulfonyles qui, au contraire, les stimulent³². Ce concept est également étayé par l'étude ADOPT dans laquelle les deux agents insulinosensibilisateurs (metformine et rosiglitazone) se sont révélés supérieurs au secrétagogue (glibenclamide) pour maintenir un bon contrôle glycémique à long terme⁴. Malgré le fait que les molécules à effet incrétine ont un effet stimulant sur la sécrétion d'insuline, il est possible qu'en raison de leurs propriétés anti-apoptotique et proliférative sur les cellules β , elles puissent ralentir la détérioration de l'insulinosécrétion et préserver la masse β -pancréatique¹⁵⁻¹⁷. Il faut néanmoins rester prudent car, à ce jour, ces effets trophiques ont été observés *in vivo* uniquement chez les rongeurs dont la capacité de réplication des cellules β est nettement plus élevée que dans l'espèce humaine.

Un dernier point qui mérite d'être mentionné est qu'en 2006³³, une association robuste a été rapportée entre le risque de diabète de type 2 et un polymorphisme du gène d'un facteur de transcription (*transcription factor 7-like 2* = TCF7L2) qui, précisément, joue un rôle critique dans le contrôle de la sécrétion de GLP-1³⁴. On attend donc avec impatience de savoir si le phénotype des patients porteurs du variant à risque est différent de celui des autres diabétiques de type 2 et/ou s'ils répondront mieux aux incrétines.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zunz E, La Barre J : Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancreas. Relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. Arch Int Physiol Biochim 1929 ; 31 : 20-44
2. Moore B, Edie ES, Abram JH : On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. Biochem J 1906 ; 1 : 28-38
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group : United Kingdom Prospective Diabetes Study 24 : A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med 1998 ; 128 : 165-75
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *et al.* for the ADOPT Study Group : Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2427-43
5. U.K. Prospective Diabetes Study Group : U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes : a progressive disease. Diabetes 1995 ; 44 : 1249-58
6. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE : The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999 ; 104 : 787-94
7. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG *et al.* : Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab 1986 ; 63 : 492-8
8. Preitner F, Ibberson M, Franklin I *et al.* : Gluco-incretins control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors. J Clin Invest 2004 ; 113 : 635-45
9. Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Göke B, Katschinski M : Exendin (9-39) amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in humans. J Clin Invest 1998 ; 101 : 1421-30
10. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W : Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986 ; 29 : 46-52
11. Tofft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S *et al.* : Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide 1 in Type 2 Diabetic Patients. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3717-23
12. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W : Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1993 ; 91 : 301-7
13. Miholic J, Orskov C, Holst JJ, Kotzerke J, Meyer HJ : Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 1361-70
14. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K *et al.* : Effects of Glucagon-Like Peptide 1 on Counterregulatory Hormone Responses, Cognitive Functions, and Insulin Secretion during Hyperinsulinemic, Stepped Hypoglycemic Clamp Experiments in Healthy Volunteers. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 1239-46
15. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M : Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity. Diabetologia 2004 ; 47 : 806-15
16. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B *et al.* : Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology 2003 ; 144 : 5149-58
17. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S : Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. Diabetes 1999 ; 48 : 2270-6
18. Turton MD, O'Shea D, Gunn I *et al.* : A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. Nature 1996 ; 379 : 69-72
19. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP *et al.* : A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 4382-9
20. Burcelin R, DaCosta A, Drucker D, Thorens B : Glucose competence of the hepatoporal vein sensor requires the presence of an activated GLP-1 receptor. Diabetes 2001 ; 50 : 1720-8
21. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W : Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patient. Diabetologia 1993 ; 36 : 741-4
22. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ : Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes : a parallel-group study. Lancet 2002 ; 359 : 824-30
23. Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C : Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. Diabetes 1993 ; 42 : 1678-82
24. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD for the Exenatide-113 Clinical Study Group : Effects of Exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 : 2628-35
25. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD : 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 : 1092-100
26. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J *et al.* : Effects of Exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005 ; 28 : 1083-91
27. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL *et al.* : Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2006 ; 8 : 419-28
28. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG - GWAA Study Group : Exenatide *versus* insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes : a randomized trial. Ann Intern Med 2005 ; 143 : 559-69
29. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T *et al.* : Liraglutide, a long-acting human GLP-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Care In Press, published on line March 19, 2007
30. Kim DD, MacConell L, Zhuang D *et al.* : Effects of once-weekly dosing of a Long-Acting Release formulation of Exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care In Press, published on line March 12, 2007
31. Drucker DJ, Nauck MA : The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006 ; 368 : 1696-705
32. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I *et al.* : Beneficial effects of insulin *versus* sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes Care 26 : 2231-7

33. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I *et al.* : Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 320-3
34. Yi F, Brubaker PL, Jin T : TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 1457-64

Correspondance et tirés à part :

F. FERY
Hôpital Erasme
Service d'Endocrinologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 9 mai 2007 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2007.