

RATIONNEL EN FAVEUR D'UNE COMBINAISON INSULINE BASALE-INCRÉTINE POUR TRAITER LE DIABÈTE DE TYPE 2

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

Résumé : Le diabète de type 2 est caractérisé par un déficit insulinosécrétoire qui ne peut compenser l'insulinorésistance généralement présente. Ce déficit relatif existe à jeun (insulinémie basale insuffisante) et contribue à l'hyperglycémie de fin de nuit; il est encore exacerbé en période post-prandiale où il est alors le principal responsable de l'hyperglycémie suivant les repas. Une approche originale pour corriger ces deux anomalies est de proposer un traitement combinant l'injection d'une insuline basale (généralement au coucher pour contrôler la glycémie à jeun) et l'administration d'un médicament à effet incrétine pour amplifier la réponse insulinosécrétoire en réponse aux trois repas principaux, sans induire d'hypoglycémie. Ce dernier effet peut être obtenu soit en bloquant la dégradation des hormones incrétones par l'administration orale d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptine), soit en injectant un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Ces combinaisons thérapeutiques «insuline basale + incrétine» ont été validées dans divers essais cliniques contrôlés et dans des études observationnelles. Le lixisenatide est le premier agoniste des récepteurs du GLP-1 à être remboursé dans cette indication spécifique en combinaison avec une insuline basale en Belgique.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Gliptine - Glucagon-like peptide-1 - Incrétine - Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 - Insuline*

RATIONALE SUPPORTING BASAL INSULIN-INCRETIN COMBINED THERAPIES IN TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Type 2 diabetes is characterized by an insulin secretory defect that cannot compensate for insulin resistance. Such relative defect is present in the fasting state (insufficient basal insulin levels) and contributes to overnight hyperglycaemia; it is even more pronounced in the postprandial state when it is then the main responsible factor for hyperglycaemia following meals. An original approach to correct these two disturbances is to propose a therapy combining the injection of a basal insulin (most commonly at bedtime to better control fasting glycaemia) and the administration of an incretin-based medication to potentiate insulin response to the three main meals, without inducing hypoglycaemia. This latter effect can be obtained either by blocking the degradation of incretin hormones with an oral inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 (gliptin), or by injecting an agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors. These basal insulin-incretin combined therapies are well validated in various controlled trials and observational studies. Lixisenatide is the first GLP-1 receptor agonist being reimbursed in this specific indication of combination with basal insulin in Belgium.

KEYWORDS : *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor - Gliptin - Glucagon-like peptide-1 - GLP-1 receptor agonist - Incretin - Insulin - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est classiquement considéré comme une maladie complexe (1), généralement associé à un excès de poids, avec deux déficits principaux : un déficit partiel de l'insulinosécrétion et une insulinorésistance (2-4). Dès lors, les thérapeutiques qui ont été proposées pour améliorer le contrôle glycémique des patients DT2 ont tenté de corriger ces deux anomalies, par des médicaments insulinosécréteurs (insulinosécrétagogues, dont principalement les sulfamides ou sulfonylurées et, plus rarement, les glinides) ou des agents insulinosensibilisateurs (metformine et thiazolidinediones ou glitazones) (5).

Plus récemment, un déficit du système incrétine a été mis en évidence dans la physio-

pathologie du DT2 et de nouvelles approches pharmacologiques ciblant notamment le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) ont été développées et commercialisées (6). Elles sont de deux types : (a) des incrétopotentiators (gliptines), en inhibant l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) qui dégrade le GLP-1 et le GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide), deux hormones incrétones intestinales; (b) des incréto mimétiques (agonistes des récepteurs du GLP-1), en administrant des molécules apparentées au GLP-1 résistant à la DPP-4 (7).

Compte tenu de la multitude des déficits contribuant à la physiopathologie du DT2, des combinaisons thérapeutiques paraissent devoir, tôt ou tard, s'imposer pour une prise en charge optimale (2). Dans les dernières recommandations pour le traitement de l'hyperglycémie du DT2, les combinaisons insuline-gliptine et insuline-analogue du GLP-1 sont envisagées dans les diverses combinaisons thérapeutiques proposées après l'échec d'une monothérapie par metformine, voire plus souvent d'une bithérapie orale (8). Cette solution thérapeutique a

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, (2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

déjà été testée avec succès dans plusieurs essais cliniques contrôlés (9, 10). Le but de cet article est, d'abord, d'analyser le rationnel d'un traitement combiné par insuline et incrétine, puis de rapporter les premiers résultats obtenus avec ce type de combinaison dans les essais cliniques contrôlés publiés à ce jour.

CORRIGER LA DÉFICIENCE DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

Alors que, dans les années 90, on avait particulièrement insisté sur le rôle de l'insulino-résistance, notamment comme facteur majeur de survenue d'un syndrome métabolique et de complications cardio-vasculaires, il apparaît maintenant que c'est le déficit insulinosécrétoire qui joue le rôle principal dans l'hyperglycémie qui caractérise le DT2 (2-4). La dysfonction de la cellule B est déjà perceptible aux premiers stades de la maladie, dès la présence d'une diminution de la tolérance au glucose. Au moment du diagnostic de DT2, la capacité insulinosécrétoire serait déjà amputée d'environ 50 %. Par la suite, la défaillance de la cellule B s'aggrave avec le temps et est considérée comme le facteur principal de la détérioration du contrôle glycémique imposant une intensification du traitement pharmacologique (2-4). Aussi, tôt ou tard, l'instauration d'une insulinothérapie devra être décidée, avec diverses modalités possibles (11). Dans les recommandations récentes (8), il est proposé d'ajouter une insuline basale dont le but principal est de contrôler la glycémie en dehors des périodes couvrant les repas, c'est-à-dire essentiellement la période nocturne. L'ajustement de la posologie se fait d'ailleurs habituellement en titrant progressivement la dose d'insuline basale en fonction des résultats de la glycémie mesurée à jeun en fin de nuit. Une autre possibilité est de recourir à l'injection d'une insuline prémixée (en une ou deux administrations par jour). Dans ce cas, la composante lente du mélange vise à contrôler les glycémies en dehors des repas, tandis que la composante rapide a pour but de maîtriser au mieux l'hyperglycémie post-prandiale (11).

CORRIGER LES ANOMALIES DU SYSTÈME INCRÉTINE

Le patient avec un DT2 se caractérise par une diminution de l'effet incrétine, c'est-à-dire de l'amplification de la réponse insulinaire lorsque l'hyperglycémie provoquée est induite par une absorption des glucides par l'intestin. Les raisons de ce déficit incrétine dans le DT2 sont

encore mal connues. Il semble cependant qu'il s'agisse d'un déficit secondaire plutôt que d'un déficit intrinsèque (primaire). Les premières études avaient suggéré que le déficit incrétine du patient DT2 était dû à une carence de sécrétion du GLP-1 et à une certaine résistance des cellules B pancréatiques vis-à-vis du GIP. Il semble maintenant que la sécrétion de GLP-1 ne soit pas systématiquement diminuée dans le DT2 (réponse variable selon les patients), mais qu'il existe aussi une certaine résistance à l'action du GLP-1. Quoi qu'il en soit, l'effet incrétine peut être, au moins partiellement, rétabli en augmentant les taux circulants du GLP-1. Ceci peut se faire soit en bloquant la dégradation du GLP-1 endogène en inhibant l'enzyme DPP-4 («incrétinopotentiateurs» : gliptines), soit en injectant un analogue du GLP-1 modifié pour résister à la dégradation par la DPP-4 («incrétinomimétiques» : agonistes des récepteurs du GLP-1) (7). La première approche n'augmente les taux circulants de GLP1 que de façon modérée (en les multipliant par 2 ou 3 dans le sang veineux périphérique), mais accroît également les concentrations de GIP, hormone qui est aussi dégradée par la DPP-4 et qui contribue en partie à l'effet incrétine. La seconde approche est capable d'augmenter les concentrations de la molécule apparentée au GLP-1 de façon plus considérable (selon la dose exogène injectée), mais n'exerce pas d'effet sur le GIP. La correction des anomalies du système incrétine a pour effet principal de limiter l'hyperglycémie post-prandiale, même si une diminution de la glycémie à jeun est également observée (en général, la réduction de la glycémie post-prandiale est environ deux fois plus forte que celle de la glycémie basale). Cet effet dépend de la stimulation de la sécrétion endogène d'insuline en réponse au repas, mais aussi d'une inhibition de la sécrétion de glucagon par le pancréas. De plus, les agonistes des récepteurs du GLP-1 peuvent ralentir la vidange gastrique, effet qui, pour certains d'entre eux, contribue notablement à réduire l'hyperglycémie post-prandiale (voir plus loin) (fig. 1).

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TRAITEMENT COMBINÉ

Les complications diabétiques dépendent de l'exposition à la charge glycémique, elle-même fonction de la durée et de l'ampleur de l'hyperglycémie. L'hyperglycémie a deux composantes : la glycémie à jeun (basale) et la glycémie post-prandiale. Toutes deux contribuent à l'augmentation du taux d'hémoglobine gly-

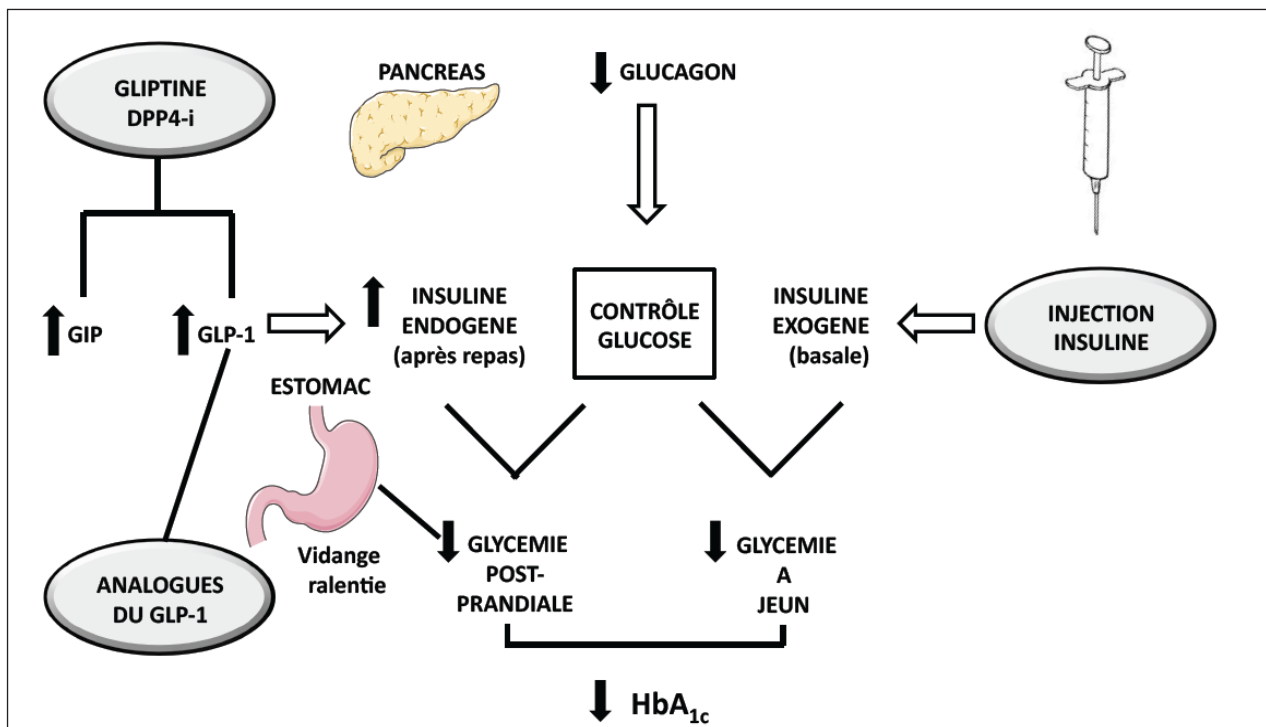


Figure 1. Illustration des effets complémentaires d'un traitement par incrétine, principalement pour contrôler la glycémie post-prandiale, et par insuline basale, essentiellement pour contrôler la glycémie à jeun. DPP4-i : inhibiteur de la DiPeptidyl Peptidase-4. GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1. GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide.

quée (HbA_{1c}) dont on connaît la forte relation avec la survenue des complications, en particulier microangiopathiques, de la maladie diabétique. Comme déjà discuté antérieurement, l'injection d'une insuline basale, à action lente, est particulièrement utile pour contrôler la glycémie à jeun tandis que l'administration d'un médicament à effet incrétine est plus spécifiquement efficace pour cibler l'hyperglycémie post-prandiale. La complémentarité des deux approches thérapeutiques apparaît, dès lors, assez évidente et elle se traduit par un meilleur contrôle du taux d' HbA_{1c} (fig.1) (10).

Il existe d'autres avantages à une thérapie combinée insuline-incrétine (10). L'insulinothérapie chez le patient DT2 a comme inconvénient de favoriser un gain de poids dommageable chez une personne qui présente généralement déjà un excès pondéral. Par ailleurs, l'insulinothérapie expose le patient DT2 à un risque accru d'hypoglycémies et ce, d'autant plus que de fortes doses d'insuline doivent être utilisées pour surmonter l'insulinorésistance (11). L'étude 4T a bien montré que le risque de prendre du poids et de présenter des hypoglycémies est moindre avec une insuline basale qu'avec des injections d'insuline pré-mixée (combinant une insuline à effet retard et une insuline à effet rapide), mais avec aussi

une moindre diminution du taux d' HbA_{1c} , en raison d'une moins bonne maîtrise des hyperglycémies post-prandiales (12, 13). Les médicaments ciblant le GLP-1 offrent, de ce point de vue, deux avantages non négligeables (6). Tout d'abord, elles n'occasionnent pas de prise de poids (gliptines), et, au contraire, elles provoquent un certain amaigrissement (agonistes des récepteurs du GLP-1). Ensuite, ces médicaments, les inhibiteurs de la DPP-4 comme les analogues du GLP-1, n'occasionnent pas d'hypoglycémies par eux-mêmes; à l'inverse, ils pourraient réduire le risque d'hypoglycémie en permettant une réduction des doses d'insuline, voire en stimulant la réponse du glucagon lors d'une hypoglycémie induite par l'insuline (14).

Le rationnel d'une combinaison insuline basale – médicament incrétine apparaît donc assez évident d'un point de vue physiopathologique (10). Le choix entre une gliptine et un analogue du GLP-1 est fonction de diverses caractéristiques cliniques et les arguments en faveur de l'une ou l'autre approche sont sensiblement les mêmes, que le DT2 soit traité par insuline ou non (15).

RÉSULTATS AVEC UNE COMBINAISON INSULINE - GLIPTINE

Plusieurs essais cliniques contrôlés *versus* placebo ont étudié les effets de l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 chez des patients DT2 traités par insuline (le plus souvent insuline glargine, Lantus®), avec un suivi d'au moins 24 semaines (16) (tableau I). Ces études ont concerné les différentes gliptines déjà ou bientôt commercialisées : la sitagliptine (Januvia®) (17), la vildagliptine (Galvus®) (18, 19), la saxagliptine (Onglyza®) (20), la linagliptine (Trajenta®) (21) et l'alogliptine (Nesina®) (22). Une diminution systématique du taux d'HbA_{1c} a été observée, entre 0,3 et 0,7 % par rapport au placebo selon les études. Cet effet apparaît légèrement moindre que dans les études ayant testé une gliptine chez des patients DT2 traités par régime seul ou par metformine (réduction habituellement observée de 0,7-0,9%) (23). Comme dans les autres essais cliniques, l'ajout de la gliptine est plus efficace pour réduire la glycémie post-prandiale que la glycémie à jeun. Une étude japonaise, avec mesure en continu de la concentration de glucose, a montré que l'ajout de la sitagliptine à une insulinothérapie basale réduit significativement les fluctuations glycémiques induites par les repas (24). L'addition d'un inhibiteur de la DPP-4 à l'insuline basale n'entraîne pas de différences significatives en ce qui concerne le poids corporel ou l'incidence des hypoglycémies par comparaison à l'ajout d'un placebo, ce qui confirme les résultats déjà rapportés dans les autres essais cliniques (23). Les doses d'insuline, selon le

protocole pré-établi, devaient restées inchangées sauf en cas d'hypoglycémies où elles pouvaient être réduites. Dans ces conditions, une légère diminution a tout de même été observée dans les différents groupes traités par gliptines. D'autres études ont comparé l'ajout d'une gliptine avec une titration de la dose d'insuline basale et ont montré la nécessité d'augmenter cette dose d'au moins 25 % sans encore parvenir à obtenir le même niveau de contrôle du taux d'HbA_{1c} que celui obtenu avec l'addition d'une gliptine (25). Enfin, certains essais ont concerné une population de patients avec une insuffisance rénale traités le plus souvent (mais pas exclusivement) avec de l'insuline. La seule étude chez des patients avec insuffisance rénale sévère uniquement traités par insuline concerne la vildagliptine, à la dose de 50 mg une fois par jour (26); elle a rapporté des résultats assez comparables à ceux décrits ci-dessus et résumés dans le tableau I.

Bien que les différents inhibiteurs de la DPP-4 présentent des caractéristiques pharmacocinétiques assez différentes (27), les effets cliniques observés sur les glycémies sont assez comparables (23). Certaines études suggèrent que la vildagliptine, en deux prises par jour, pourrait mieux contrôler les glycémies post-prandiales que d'autres inhibiteurs de la DPP-4, ce qui pourrait représenter un certain avantage en adjonction à une insuline basale (28). Cependant, le niveau de preuve reste assez faible en raison d'un manque relatif de données comparatives directes entre les différentes gliptines, notamment dans la population concernée des patients DT2 traités par une insuline basale.

TABLEAU I. ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS *VERSUS* PLACEBO AYANT ÉTUDIÉ LES EFFETS DE L'AJOUT D'UN INHIBITEUR DE LA DPP-4 (GLIPTINE) CHEZ DES PATIENTS DT2 TRAITÉS PAR INSULINE BASALE AVEC UNE HbA_{1c} MOYENNE À L'INCLUSION DE L'ORDRE DE 8-8,5 %. SEULES LES ÉTUDES OÙ LA DOSE D'INSULINE EST MAINTENUE PLUS OU MOINS CONSTANTE SONT REPRISES ICI. Δ : DIFFÉRENCE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Traitement	Durée (semaines)	n Gliptine/Placebo	ΔHbA _{1c} (%)	Δ Poids (kg)	Δ Hypoglycémie (%)	Δ Dose d'insuline (U/jour)
Sitagliptine 100 mg Visboll et al 2010 (17)	24	322/319	-0,6	0	+8	-1,7
Vildagliptine 2x 50 mg Fonseca et al 2007 (18) Kothny et al 2013 (19)	24	144/152	-0,3	+0,7	-35 (*)	-3,0
	24	228/221	-0,7	+0,5	+1,2	-0,9
Saxagliptine 5 mg Barnett et al 2012 (20)	24	304/151	-0,41	+0,2	-1,5	-3,3
Linagliptine 5 mg Yki-Järvinen et al 2012 (21)	52	631/630	-0,53	+0,3	-1,5	-1,6
Alogliptine 25 mg Rosenstock et al 2009 (22)	26	129/130	-0,58	0	+3	-0,8

(*) RÉSULTAT CALCULÉ PAR LE RAPPORT DES INCIDENCES RESPECTIVES EXPRIMÉES EN INCIDENT/ANNÉE/PATIENT ET NON PAR LA DIFFÉRENCE DES POURCENTAGES DE PATIENTS AVEC HYPOGLYCÉMIE DANS LES DEUX GROUPES COMME DANS LES AUTRES ÉTUDES.

D'une façon générale, il serait intéressant de pouvoir disposer d'études analysant les effets de la combinaison insuline-gliptine à plus long terme (les seuls essais contrôlés disponibles sont limités, en effet, à 24-26 semaines, avec une seule étude de 52 semaines) (tableau I).

RÉSULTATS AVEC UNE COMBINAISON INSULINE - AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Comme décrit ci-dessus, l'ajout d'une gliptine à une insuline basale réduit le taux d'HbA_{1c} de façon relativement modérée (même si cette diminution reste intéressante sur le plan clinique, d'autant plus qu'elle ne s'accompagne pas d'un risque accru d'hypoglycémie) et n'entraîne pas de réduction pondérale significative. On pourrait donc légitimement s'orienter vers une combinaison insuline basale plus une injection d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, de façon à avoir un effet plus marqué sur le contrôle glycémique, tout en favorisant une perte de poids (15). Plusieurs essais cliniques contrôlés *versus* placebo ont étudié les effets de l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez des patients DT2 traités par insuline (le plus souvent insuline glargine). Ils ont fait l'objet de plusieurs revues systématiques récentes (29-31). Les essais les plus pertinents, avec un suivi d'au moins 24 semaines, concernent l'exénatide (Byetta®) en bi-injections quotidiennes (32) et le lixisénatide (Lyxumia®) en une injection par jour (33). Le lixisénatide a été évalué dans deux protocoles complémentaires, soit en addition à l'insuline basale selon un protocole classique contrôlé *versus* placebo (34), soit après une première phase de titration avec l'insuline glargine seule (35). L'ajout d'un analogue du GLP-1 entraîne une réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,3-0,88 %, une diminution du poids corporel de 0,5 à 3 kg et une légère

réduction des besoins en insuline (- 1 à -7 U/jour), mais avec une augmentation modérée des épisodes d'hypoglycémie (sans gravité cependant) (tableau II). Deux études concernent le liraglutide (Victoza®), mais elles ont adopté un protocole sensiblement différent, ne permettant pas la comparaison avec les autres essais (36) : dans l'une, l'insuline basale détémir a été ajoutée à un traitement par metformine plus liraglutide (37), dans l'autre, de plus courte durée et de moindre envergure, l'ajout du liraglutide a été comparé à une titration forcée de l'insulinothérapie (38). Ces études, comme d'autres du même type avec l'exénatide (29-31), confirment les résultats favorables de la combinaison insuline plus agoniste des récepteurs du GLP-1. Par ailleurs, dans l'ensemble, ces données obtenues dans des essais cliniques contrôlés randomisés (de durée limitée à un maximum de 30 semaines) ont été validées dans des études observationnelles plus prolongées en vie réelle (29-31).

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 se distinguent par une durée d'action différente et par un impact plus ou moins prononcé sur la vidange gastrique et donc sur le contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale (39, 40). L'exénatide dans sa formulation classique (deux injections par jour) (41) et le lixisénatide (une injection par jour) (42) paraissent avoir la meilleure action de contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale, notamment par un effet plus marqué sur le ralentissement de la vidange gastrique. Compte tenu du rationnel développé plus haut et au vu des éléments disponibles (fondés essentiellement sur des comparaisons indirectes), ces deux analogues du GLP-1 paraissent donc les mieux indiqués pour une combinaison avec l'insuline basale actuellement (39, 40).

TABLEAU II. ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS *VERSUS* PLACEBO AYANT ÉTUDIÉ LES EFFETS DE L'AJOUT D'UN AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 CHEZ DES PATIENTS DT2 TRAITÉS PAR INSULINE BASALE AVEC UNE HbA_{1c} MOYENNE À L'INCLUSION DE L'ORDRE DE 8-8,5 %. SEULES LES ÉTUDES OÙ LA DOSE D'INSULINE EST MAINTENUE PLUS OU MOINS CONSTANTE SONT REPRISSES ICI. Δ : DIFFÉRENCE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Traitement	Durée (semaines)	n GLP-1 analogue/Placebo	ΔHbA _{1c} (%)	Δ Poids (kg)	Δ Hypoglycémie (%)	Δ Dose d'insuline (U/jour)
Exénatide 2 x 10 µg Buse et al 2011 (32)	30	138/123	-0,69	-2,7	+16 (*)	-7
Lixisénatide 1 x 20 µg Seino et al 2012 (33)	24	154/157	-0,88	-0,5	+19	-1,3
Riddle et al 2013 (34)	24	328/167	-0,40	-1,3	+6	-3,7
Riddle et al 2013 (35)	24	223/223	-0,31	-0,9	+8,5	-2,2

(*) RÉSULTAT CALCULÉ PAR LE RAPPORT DES INCIDENCES RESPECTIVES EXPRIMÉES EN INCIDENT/ANNÉE/PATIENT ET NON PAR LA DIFFÉRENCE DES POURCENTAGES DE PATIENTS AVEC HYPOGLYCÉMIE DANS LES DEUX GROUPES COMME DANS LES AUTRES ÉTUDES.

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Parmi les indications officiellement reconnues par l'agence européenne du médicament (EMA), les gliptines ou les analogues du GLP-1 ont la combinaison à l'insuline basale dans le cas du traitement du DT2. En Belgique, le remboursement de cette combinaison n'est pas encore accordé. Seul le lixisénatide (Lyxumia®) vient d'obtenir le remboursement dans cette indication spécifique. D'autres combinaisons «incrétine-insuline basale» devraient, sans doute, être remboursées dans un avenir plus ou moins proche.

CONCLUSION

Le DT2 est une maladie à la physiopathologie complexe, évolutive dans le temps essentiellement en raison de l'épuisement progressif de la fonction insulinosécrétoire. Outre la préservation de la cellule B, un objectif majeur, tôt ou tard dans l'histoire naturelle de la maladie, est donc d'essayer de compenser au mieux l'insulinosécrétion défaillante. Celle-ci présente déjà un déficit relatif à l'état basal, mais qui devient encore plus évident en phase post-prandiale. Une façon élégante de compenser ces deux déficits est de combiner l'injection d'une insuline basale au coucher, dont la dose devra être titrée pour maîtriser la glycémie à jeun, et un médicament à effet incrétine pour amplifier la réponse insulinosécrétoire résiduelle après les repas, sans induire de risque notable d'hypoglycémie. Le lixisénatide, nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, est le premier médicament à effet incrétine à bénéficier du remboursement, en Belgique, dans cette indication pour le traitement du DT2.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : voyage au cœur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 326-331.
- DeFronzo RA.— Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, **58**, 773-795.
- Scheen AJ.— De l'obésité au diabète ou histoire naturelle des anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline. *Rev Méd Liège*, 1992, **47**, 325-337.
- Fery F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Méd Liège*, 2005, **60**, 361-368.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Méd Liège*, 2007, **62** (N° spécial), 40-46.
- Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Méd Liège*, 2007, **62**, 217-221.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentioteurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884, 1886-1888.
- Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 623-631.
- Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, et al.— Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients : a systematic review. *Current Vasc Pharmacol*, 2012, Jun 22. [Epub ahead of print]
- Vora J.— Combining incretin-based therapies with insulin : realizing the potential in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, **36** Suppl 2, S226-232.
- Philips JC, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Méd Liège*, 2005, **60**, 419-423.
- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.— Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1716-1730.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.— Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1736-1747.
- Ahren B, Schweizer A, Dejager S, et al.— Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 1236-1243.
- Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, Apr 6. pii : S0003-4266(13)00018-8. doi: 10.1016/j.ando.2012.06.002. [Epub ahead of print].
- Charbonnel B, Schweizer A, Dejager S.— Combination therapy with DPP-4 inhibitors and insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : what is the evidence? *Hosp Pract*, 2013, **41**, 93-107.
- Vilboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al.— Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 167-177.
- Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al.— Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, **50**, 1148-1155.
- Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al.— Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 252-257.
- Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, et al.— Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin*, 2012, **28**, 513-523.
- Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, et al.— Long-term safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes : a 52-week randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*, 2012, **55**, S9, Abstract 6.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et al.— Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 1145-1152.

23. Scheen AJ.— DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes : a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*, 2012, **38**, 89-101.
24. Mori Y, Taniguchi Y, Miyazaki S, et al.— Effects of add-on treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*, 2013, **15**, 237-240.
25. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al.— Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes : CSI study. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 795-802.
26. Lukashovich V, Schweizer A, Foley JE, et al.— Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, **9**, 21-28.
27. Scheen AJ.— Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 648-658.
28. Schweizer A, Foley JE, Kothny W, et al.— Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's effect in combination with insulin. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, **9**, 57-64.
29. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR.— Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, **5**, 165-174.
30. Balena R, Hensley IE, Miller S, et al.— Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 485-502.
31. Holst JJ, Vilsboll T.— Combining GLP-1 receptor agonists with insulin : therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 3-14.
32. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al.— Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2011, **154**, 103-112.
33. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al.— Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 910-917.
34. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al.— Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin : a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2489-2496.
35. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al.— Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine : a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2497-2503.
36. Barnett AH.— The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus : guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 304-314.
37. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al.— Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1c targets. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 1446-1454.
38. Li CJ, Li J, Zhang QM, et al.— Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, **11**, 142.
39. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, et al.— GLP-1 based therapies : differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 675-688.
40. Owens DR, Monnier L, Bolli GB.— Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 2013, in press.
41. Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, et al.— Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes : clinical studies and practical approaches to therapy. *Int J Clin Pract*, 2012, **66**, 1147-1157.
42. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL.— Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*, 2013, **30**, 81-101.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.