

## 2 LES ANALOGUES DU GLP-1

### Le point sur leurs caractéristiques

Le GLP-1 a été découvert dans les années 70. Ses effets spécifiques sur le métabolisme énergétique font de cette glucoincrétine, une molécule particulièrement intéressante dans le contrôle glycémique et pour le traitement

thérapeutique. Les dérivés du GLP-1 sont nombreux ; ils devraient apporter de nouveaux outils thérapeutiques.

Patrice D. Cani\*, Claude Knauf\*\*  
et Rémy Burcelin\*\*\*

Il y a plus d'un siècle, 20 ans avant la découverte de l'insuline par Banting et Best (1922), Bayliss & Starling (1902) puis Moore et al (1906) avaient identifié que l'injection d'un extrait intestinal pouvait contrôler l'hyperglycémie induite à des animaux de laboratoire (1-3). A l'époque, ils concluaient que cet effet était dépendant de l'intégrité du pancréas et pouvait ainsi être utile au traitement du diabète. Bien plus tard, à la fin des années 1960, Perley a démontré que du glucose administré par voie orale stimulait la sécrétion d'insuline bien plus efficacement que lorsqu'il était administré par voie intraveineuse (4). Le concept d'hormone glucoincrétine était né, définissant l'action d'un facteur intestinal sur la stimulation par le glucose de la sécrétion d'insuline. Dans la décennie qui suivie, le *Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) (5) et le *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP 1) (6) furent découverts.

Parmi les glucoincrétines, le GLP-1 est celui pour lequel l'adaptabilité thérapeutique est la meilleure du fait de ses fonctions spécifiques sur le

métabolisme énergétique et de la singularité de ses effets. Ainsi, l'adéquation thérapeutique est la suivante : le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion du glucagon et la production hépatique de glucose (7), ralentit la motilité et la vidange gastrique, diminue la prise alimentaire et l'énergie ingérée (8-11), facilite la détection du glucose par le veine hépatoportale lors de son absorption intestinale (12), et active le système nerveux central pour le contrôle des flux énergétiques (13). L'ensemble de ce tableau fonctionnel a pour but de favoriser le stockage adéquat du glucose dans les tissus et donc de réduire l'augmentation de la glycémie consécutive à la prise alimentaire.

Deux caractéristiques essentielles procurent cependant au GLP-1 un avantage thérapeutique notable. Premièrement, la plupart des effets thérapeutiques du GLP-1 s'exercent en présence d'une hyperglycémie (soit après un repas) et s'arrêtent dès le retour à une glycémie basale. Ainsi, les risques iatrogènes, qui seraient encourus lors d'une insulinothérapie ou autre stratégie visant à augmenter la sécrétion d'insuline d'un diabétique, sont quasi nuls. D'autre part, la sensibilité du diabétique au GLP-1 est conservée au cours du diabète, ce qui rend fonctionnelle une approche thérapeutique (14).

Cependant, en plus des avantages, nous discuterons ici des limitations thérapeutiques du GLP-1, liées à sa structure peptidique et sa physiologie, qui ont permis l'émergence des analogues.

#### DU GLP-1 AUX STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le GLP-1 est issu du clivage tissulaire spécifique d'une prohormone : le proglucagon. Cette dernière est synthétisée par les cellules L présentes dans la partie basse de l'intestin et principalement dans le côlon (15, 16). Le GLP-1 natif subit une série de modifications post traductionnelles donnant lieu à l'hormone biologiquement active : le GLP-1<sub>7-36</sub> amide (17). Celui-ci sera libéré dans la veine porte en réponse à l'ingestion de nutriments énergétiques (glucose/lipide). Une des caractéristiques de cette hormone est sa demi-vie sous forme active qui est très courte. En effet, il existe un régulateur important de son activité biologique, la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). Cette enzyme est capable d'hydrolyser très rapidement le GLP-1 actif (GLP-1<sub>7-36</sub> amide) en peptide inactif (GLP-1<sub>9-36</sub> amide) ce qui lui confère une demi-vie moyenne de 1 à 2 minutes (18).

Cette enzyme est présente dans les cellules de la lame basale de l'intestin et dans les capillaires mésentériques,

\*Chargé de Recherches FNRS, Université catholique de Louvain, Unité PMNT7369, Bruxelles, Belgique.  
\*\*UMR 5018 CNRS-UPS, IFR 31, Université Paul Sabatier, Toulouse.  
\*\*\* UMR 5018 CNRS-UPS, IFR 31, Université Paul Sabatier, Toulouse. Directeur de Recherches INSERM.  
Correspondance RB

(soit directement au site de production intestinal) (19). Cette observation suggère un rôle très local de cette hormone. Nos travaux ont mis en évidence le rôle du GLP-1 sur le contrôle de la détection du glucose par la veine hépatoportale (12). Le GLP-1<sub>9-36</sub>amide est non seulement inactif sur la sécrétion d'insuline mais pourrait également agir en tant qu'antagoniste ou agoniste partiel du récepteur au GLP-1 (20). Dès lors, deux stratégies ont été mises en place pour éviter l'inactivation rapide du GLP-1. La première consiste à prévenir le clivage du GLP-1<sub>7-36</sub> par la DPP-IV et ainsi contribuer au maintien des taux de GLP-1 actif circulant. L'autre stratégie est de développer des peptides agonistes du récepteur au GLP-1 (analogues du GLP-1), qui ne sont pas, ou très faiblement, substrats pour la DPP-IV (21). Associée à cette stratégie, les laboratoires pharmaceutiques ont mis au point des peptides dont le temps de libération de la forme active dans le sang est fortement prolongée. Ainsi, couplée à des analogues du GLP-1 résistants à la DPP-IV une libération prolongée

de ces peptides assurerait un effet thérapeutique sur le long terme évitant ainsi des injections quotidiennes multiples ou perfusions continues.

### AGONISTES DU RÉCEPTEUR AU GLP-1 RÉSISTANTS À L'ACTION DE LA DPP-IV

Les analogues du GLP-1 résistants au clivage par la DPP-IV ont habituellement une structure identique au GLP-1. Certains d'entre eux, possèdent une ou plusieurs modifications de leur structure, il s'agit soit d'une substitution d'acides aminés soit d'une conformation de structures du peptide qui réduit, de ce fait, l'affinité de l'analogue pour l'enzyme. Actuellement, plusieurs analogues GLP-1 sont en cours d'études cliniques (Tab. 1).

#### ■ L'exendine 4 (Exenatide, Byetta®)

La première stratégie simpliste, permettant d'augmenter la demie vie du peptide, a été de substituer des acides aminés du peptide natif, prévenant ainsi la dégradation par la DPP-IV. Comme

attendu, la demie vie dans l'organisme n'était augmentée que de quelques minutes, la dégradation étant dès lors essentiellement assurée par le rein. D'autres développements ont permis de contourner cette difficulté.

Parmi les molécules assez résistantes à la clairance rénale figure actuellement, le meilleur agoniste du récepteur au GLP-1, l'exendine 4 (actuellement rebaptisé exenatide du nom de sa forme synthétique). Il a été isolé de la salive du lézard *Heloderma suspectum* (monstre de Gila). L'acide aminé en position deux est substitué par une glycine (tandis que le GLP-1 possède une alanine), ce qui confère à l'exendine 4 sa résistance à la DPP-IV (23, 24). L'injection sous cutanée de 10 µg a ainsi des effets biologiques pendant 5-7 heures (25).

L'exenatide et le GLP-1 ont des activités glucorégulatrices communes. En plus de la sécrétion dépendante du glucose de l'insuline, du ralentissement de la vidange gastrique et de son effet satiétogène, l'exenatide restaure la

Tableau 1 – GLP-1 mimétiques en développement. (adapté de [22])

Composés	Structure	Demi-vie chez l'humain	Principes	Phases cliniques et doses
Exenatide (AC2993)	Exendin 4	4-5 h	Séquence des acides aminés de l'Exendine 4	Phase III, 2/jour
Liraglutide (NN2211)	γ-L-Glutamyl (N-α-hexa-decanoyl)-Lys <sup>26</sup> Arg <sup>34</sup> -GLP-1(7-37)	11-15 h	Auto-association et liaison à l'albumine	Phase II terminée, 1/jour
CJC-1131	D-Ala <sup>8</sup> Lys <sup>37</sup> [2-[2-[2-maleimido propionamido(ethoxy)ethoxy]acetamide-GLP-1(7-37)]	10-12 jours	Conjugaison covalente à l'albumine	Phase I/II, 1/jour
ZP-10	-	-	Exendine 4 avec stabilisateur en C-terminal	Phase I/II, dose aigue seulement
Albugon	-	-	Protéine de fusion avec l'albumine	Pré-clinique
BIM-51077	-	-	GLP-1 stabilisé enzymatiquement	Pré-clinique
-	[2-Sulfo-9-fluorenyl methoxycarbonyl] <sub>3</sub> exendin 4	-	Prodrogue de l'Exendine 4	Pré-clinique

première phase de sécrétion de l'insuline et favorise la prolifération des cellules  $\beta$  ainsi que la néogenèse d'îlot (26).

Une étude clinique de phase III menée pendant 30 semaines sur 1 500 patients a démontré que traiter des sujets diabétiques de type 2 recevant une combinaison d'exenatide et de metformine et/ou de sulfonilurés (exenatide 5  $\mu\text{g}$  ou 10  $\mu\text{g}$  deux fois par jour) ont réduit de manière significative l'HbA1c, la glycémie à jeun et le profil glycémique mesuré lors d'un test de tolérance au glucose (27, 28). De plus, une perte de poids de 1,6 à 2,8 kg a pu être observée dans le groupe des patients recevant 10  $\mu\text{g}$  d'exenatide.

L'exenatide est bien toléré avec seulement comme effets indésirables de légères nausées qui diminuent cependant lors du traitement continu. Par ailleurs, les seuls épisodes d'hypoglycémies rapportés dépendaient du traitement conjoint avec les sulfonilurés (29).

L'exenatide est approuvé par la FDA (Byetta®) pour la thérapie du diabète en combinaison avec le metformine et les sulfonilurés et ce depuis avril 2005. Les réactions immunologiques qui pourraient être associées à ce peptide exogène ne semblent pas modifier les effets thérapeutiques ou induire d'effets secondaires toxiques.

### ■ Liraglutide (NN2211)

C'est l'ajout d'un acide gras (une chaîne acylée) au GLP-1 natif, qui permet au peptide le liraglutide (Novo Nordisk) de se lier à l'albumine, tout en réduisant l'accès au NH<sub>2</sub>-terminal pour la DPP-IV, cela permet en plus d'échapper à la filtration rénale. Le liraglutide s'avère être un homologue du GLP-1 endogène à 97 % mais avec une demi vie de 10 h, donnant de ce fait la possibilité au composé d'être administré une seule fois par jour tout en gardant une activité suffisante tout au long de la journée (30). Plus

ieurs positions de l'acide gras sur la molécule de GLP-1 pouvaient être réalisées avec des groupements s'étendant de C12 à C18, mais c'est l' $\alpha$ -I-glutamoyl (N- $\alpha$ -hexadecanoyl) - Lys<sup>26</sup>Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (7-37) qui a été préférées, dans lequel, en plus de la chaîne de 16 carbones, la lysine en position 34 a été remplacée par une arginine (30).

Le liraglutide s'est avéré avoir des effets équivalents au GLP-1 en terme d'activation de son récepteur in vitro et être efficace tant en administration aiguë que chronique chez des souris obèses et diabétiques (db/db et ob/ob) (31).

Le liraglutide exerce des actions glucorégulatrices multiples, telles que :

- une réduction de l'hyperglycémie via la stimulation de la sécrétion d'insuline,
- la suppression de la sécrétion inadéquate de glucagon,
- le ralentissement de la vidange gastrique,
- et l'amélioration de la masse et la fonction de la cellule  $\beta$  (32).

Un traitement de quatre semaines avec du liraglutide chez des jeunes porcs rendus diabétiques montre des effets prononcés sur la fonction des cellules  $\beta$  et  $\alpha$ , ainsi qu'une amélioration de la glycémie et un ralentissement de la vidange gastrique (33).

Lors d'une étude préliminaire, la réponse de la cellule  $\beta$  (démontrée notamment par une augmentation de l'insulinémie, du C-peptide) des sujets diabétiques de type 2 recevant une dose unique de liraglutide a été restaurée pour être comparable à celle des sujets non-diabétiques (34).

Dans une étude préliminaire de trois mois, le liraglutide administré quotidiennement (0,45-0,75 mg/jour) a permis de baisser la glycémie de façon identique à la sulfonilurée glimepiride. Le ratio pro-insuline / insuline (une autre mesure de la fonction  $\beta$ ) témoigne d'une amélioration signifi-

cative du groupe recevant 0,75 mg de liraglutide par jour comparé au placebo. Une tendance à la baisse de poids a été observée et le risque d'hypoglycémie est très faible. Peu d'effets secondaires ont été rapportés (un léger mal de tête et des troubles gastro-intestinaux). Ces troubles ont été résolus chez les 2/3 des patients entre 1 et 3 jours. A ce jour, aucune réaction immunitaire de formation d'anticorps contre le liraglutide n'a été détectée après 12 semaines d'essai.

Cet analogue du GLP-1 a montré également un profil pharmacocinétique favorable (35, 36).

### ■ CJC-1131

Ce troisième agoniste du récepteur au GLP-1 et résistant à l'action de la DPP-IV a été développé par ConjuChem. Il se compose de molécules de d-Alanine en position 8-substituée et d'un lien avec une partie réactive (acide maleimidopropionique) en C-terminal du peptide (37). Le complexe GLP-1-albumine permet de conserver les activités physiologiques du GLP-1, et confère en plus une résistance accrue face à l'enzyme DPP-IV (38). Après injection, le CJC-1131 se conjugue de façon covalente à la molécule d'albumine et acquiert de ce fait sa demi vie. Le CJC-1131 abaisse la glycémie chez les souris diabétiques, et cet effet persiste jusqu'à 1 semaine après arrêt du traitement (38). Chez des patients diabétiques de type 2, les essais cliniques ont démontré que administrer le CJC-1131 pendant 14 jours à une dose de 2,4 ou 8  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{jour}$  ou pendant 20 jours avec 12  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{jour}$  entraîne une diminution de la glycémie et du poids corporel de façon variable.

Une nausée passagère était l'effet secondaire le plus fréquent.

Aucune réaction immunitaire défavorable n'a pu être associée après exposition au conjugué (39).

### ■ Autres GLP-1 analogues

Human Genome Science a développé une protéine de fusion entre un ana-

logue du GLP-1 et l'albumine appelé Albugon. Cet analogue possède des effets identiques au GLP-1 en terme de diminution de la glycémie et ralentissement de la vidange gastrique. Chez les souris gluco-intolérantes et les rats diabétiques, une seule injection permet de quasi normaliser les taux de glucose pendant 24 h ; sa demi vie est estimée à 3 jours chez les singes. D'autres sociétés tentent de mettre au point d'autres analogues c'est le cas de Zealand avec le ZP10, d'Ipsen avec le BIM-51077 et de Theratechnologies et beaucoup d'autres (30).

### LIMITATIONS ET INCONVÉNIENTS DES ANALOGUES GLP-1

Le problème principal des analogues

du GLP-1 reste incontestablement la voie d'administration. En effet, il n'existe pas réellement de formes galéniques orales qui permettent une biodisponibilité du composé. Les molécules doivent donc être injectées en sous-cutanée ou en intraveineuse, ce qui évidemment complique fortement leur utilisation. D'autre part, la stabilité chimique des analogues est limitée lorsqu'ils sont en solution ; une température et des variations de pH favorisent la racémisation, l'hydrolyse des liens peptidiques, la déamidation et même l'oxydation de certains acides aminés sensibles. Des auteurs rapportent cependant que le liraglutide et l'exenatide sont stables (40). Même si, actuellement, le développement d'anticorps dirigés contre les analogues du GLP-1 sont potentiel-

lement non encore démontré, le traitement chronique à grande échelle pourra peut être révéler des aspects fonctionnels ou effets secondaires non suspectés.

### CONCLUSION

La découverte des glucoincrétines a ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques très prometteuses car basées sur le principe de la dépendance au glucose, la limitation des effets secondaires et la pléiotropie des effets anti-hyperglycémiques. Les résultats des études cliniques de

#### MOTS-CLÉS :

**GLP-1, Hormone, Glucoincrétines, Thérapeutique, Diabète, Obésité**

## Bibliographie

1. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902 ; 28 : 325-53.
2. Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts. 1922. *J Lab Clin Med* 1990 ; 115 : 254-72.
3. Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J* 1906 ; 1 : 28-38.
4. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967 ; 46 : 1954-62.
5. Brown JC. Candidate hormones of the gut. 3. Gastric inhibitory polypeptide (GIP). *Gastroenterology* 1974 ; 67 : 733-4.
6. Holst JJ. Extraction, gel filtration pattern, and receptor binding of porcine gastrointestinal glucagon-like immunoreactivity. *Diabetologia* 1977 ; 13 : 159-69.
7. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand* 1997 ; 160 : 413-22.
8. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 515-20.
9. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : R1541-4.
10. Naslund E, Barkeling B, King N et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 ; 23 : 304-11.
11. Naslund E, Bogefors J, Skogar S et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : R910-16.
12. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1720-8.
13. Knauf C, Cani PD, Perrin C et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3554-63.
14. Holst JJ, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 612-5.
15. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB et al. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 11880-9.
16. Orskov C, Holst JJ. Radio-immunoassays for glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2). *Scand J Clin Lab Invest* 1987 ; 47 : 165-74.
17. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 531-44.
18. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999 ; 85 : 9-24.
19. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Human colon produces fully processed glucagon-like peptide-1 (7-36) amide. *FEBS Lett* 1995 ; 372 : 269-72.
20. De Meester I, Lambeir AM, Proost P, Scharpe S. Dipeptidyl peptidase IV substrates. An update on in vitro peptide hydrolysis by human DPP-IV. *Adv Exp Med Biol* 2003 ; 524 : 3-17.
21. Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004 ; 36 : 867-76.
22. Arulmozhi DK, Portha B. GLP-1 based therapy for type 2 diabetes. *Eur J Pharm Sci* 2006 ; 28 : 96-108.
23. Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Long-lasting antidiabetic effect of a dipeptidyl peptidase IV-resistant analog of glucagon-like peptide-1. *Metabolism* 1999 ; 48 : 252-8.
24. Deacon CF, Knudsen LB, Madsen K et al. Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 271-8.
25. Kolterman OG, Kim DD, Shen L et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005 ; 62 : 173-81.
26. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004 ; 117 : 77-88.
27. Buse JB, Henry RR, Han J et al. 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.
28. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients

with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1092-100.

**29.** Nielsen LL. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today* 2005 ; 10 : 703-10.

**30.** Knudsen LB. Glucagon-like peptide-1: the basis of a new class of treatment for type 2 diabetes. *J Med Chem* 2004 ; 47 : 4128-34.

**31.** Rolin B, Larsen MO, Gottfredsen CF et al. The long-acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 ; 283 : E745-52.

**32.** Sturis J, Gottfredsen CF, Romer J et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics. *Br J Pharmacol* 2003 ; 140 : 123-32.

**33.** Ribel U, Larsen MO, Rolin B et al. NN2211: a long-acting glucagon-like peptide-1 derivative with anti-diabetic effects in glucose-intolerant pigs. *Eur J Pharmacol* 2002 ; 451 : 217-25.

**34.** Chang AM, Jakobsen G, Sturis J et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1786-91.

**35.** Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutide, a long-

acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1915-21.

**36.** Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1335-42.

**37.** Giannoukakis N (2003) CJC-1131. *ConjuChem. Curr Opin Investig Drugs* 2003 ; 4 : 1245-9.

**38.** Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* 2003 ; 52 : 751-9.

**39.** Wen S. Lack of immunogenicity of CJC1311, a long acting GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 53, p.A151-(Abstract). 2004. Ref Type: Generic

**40.** Nauck MA, Meier JJ, Creutzfeldt W. Incretins and their analogues as new antidiabetic drugs. *Drug News Perspect* 2003 ; 16 : 413-22.