

LE LIRAGLUTIDE 3 MG (SAXENDA®) : UN NOUVEAU MÉDICAMENT DE L'OBÉSITÉ

J.P. Thissen, MD, PhD

Liraglutide 3 mg (SAXENDA®) : a new drug for obesity

Liraglutide, an analog of glucagon-like peptide (GLP)-1, prescribed to date in Type 2 diabetes mellitus at 0.6-1.8mg / day (Victoza®) is now available for the treatment of excess weight at a dose of 3mg/day (Saxenda®). Besides the insulinostimulating properties responsible for its anti-hyperglycemic activity, the drug exerts an anorectic action at the hypothalamus level, thereby promoting weight loss. Liraglutide 3mg is indicated for the treatment of obesity (BMI > 30Kg/m²) or overweight (BMI > 27Kg/m²) in patients with at least one comorbid condition. The agent's exact place in the treatment of obesity, particularly in the long-term, remains to be further specified.

KEY WORDS

Obesity, GLP-1, weight loss, diabetes mellitus, metabolic syndrome

Le Liraglutide, un analogue du Glucagon-Like Peptide (GLP)-1, prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 (0.6-1.8 mg/jour - Victoza®) est désormais disponible pour le traitement de l'excès de poids (3 mg/jour - Saxenda®). En effet, outre ses propriétés insulinostimulantes responsables de son effet anti-hyperglycémiant, il exerce une action anorexigène qui favorise la perte pondérale. Le Liraglutide 3 mg est indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou de la surcharge pondérale (IMC > 27 kg/m²) avec au moins une comorbidité. Sa place dans le traitement de l'obésité, particulièrement à long terme, devra être précisée.

Le Liraglutide, un analogue de l'hormone gastro-intestinale Glucagon-Like Peptide (GLP)-1, prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 à raison de 0.6-1.8 mg/jour (Victoza®) est désormais disponible pour le traitement de l'excès de poids à la posologie de 3 mg/jour (Saxenda®). Les études LEAD réalisées chez des patients diabétiques avaient en effet montré que l'injection de Liraglutide (Victoza®) engendrait une perte de poids conjointement à l'amélioration de la HbA_{1c} (1). La firme NovoNordisk a dès lors entamé un programme de recherche appelé SCALE (2) afin de déterminer l'efficacité et la sécurité du Liraglutide 3 mg dans le traitement de l'obésité et de ses comorbidités.

PHARMACOCINÉTIQUE DU LIRAGLUTIDE

Le Liraglutide possède une structure peptidique composée de 30 acides aminés qui a été modifiée pour le rendre résistant à la dégradation par l'enzyme DPP4. En effet, l'acylation en position 26 sur une lysine permet sa liaison à l'albumine et allonge ainsi son temps de demi-vie dans la circulation à 12h environ. La séquence peptidique du Liraglutide est homologue à 97% à celle du GLP-1 natif humain. Une fois injecté, le Liraglutide est métabolisé dans plusieurs tissus : aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale. Sa métabolisation n'est pas affectée par l'âge, le genre ou l'ethnie. Son efficacité n'est pas affectée par le changement du site d'injection sous-cutanée. Il présente peu de risque d'interactions médicamenteuses (3).

EFFICACITÉ DU LIRAGLUTIDE 3 mg SUR LA PERTE DE POIDS

Les études SCALE ont évalué l'efficacité du Liraglutide 3 mg en association avec un traitement hygiéno-diététique comportant un déficit calorique (500 kcal/jour) et une augmentation d'activité physique (plus de 150 minutes/semaine). Cinq études totalisant près de 6 000 patients adultes avec un BMI > 27 kg/m² ont testé l'administration de Liraglutide 3 mg pour une durée maximale de deux ans (2, 4-8). Dans une étude pilote (n=564) réalisée chez des sujets obèses non-diabétiques, la perte de poids à 20 semaines a été de 7.2 kg sous Liraglutide 3 mg contre seulement 2.8 kg sous placebo (4). La perte de poids a été dose-dépendante, allant de 4.8 kg avec la dose de 1.2 mg à 7.2 kg avec la dose de 3 mg. Trois quart des patients recevant Liraglutide 3 mg pendant 20 semaines ont perdu plus de 5% de leur poids et 28% plus de 10%. Lorsque l'étude a été prolongée jusqu'à deux ans, la perte de poids est demeurée 5.8 kg plus importante sous Liraglutide 2.4/3.0 mg que sous placebo (7). L'étude SCALE-Obesity & Prediabetes (n= 3 731), réalisée pendant 56 semaines chez des sujets obèses dont 61% étaient prédiabétiques, a montré une perte de poids sous Liraglutide 3 mg de 8.4 kg contre 2.8 kg sous placebo (2). De façon similaire, l'étude SCALE-Diabetes (n=1 361), réalisée pendant 56 semaines, cette fois chez des sujets diabétiques de type 2, a mis en évidence une perte de poids sous traitement de 6.4 kg contre 2.2 kg sous placebo (8). Lorsque des patients non-diabétiques ayant obtenu en 4-12 semaines une perte de 5% de poids avec un régime hypocalorique ont été placés sous Liraglutide 3 mg (étude SCALE-Maintenance, n=422), la perte de poids cumulée a atteint 12 kg à 56 semaines dans le groupe Liraglutide (5). Enfin, dans une population de sujets obèses avec syndrome d'apnées du sommeil, la perte de poids a atteint 6.7 kg sous Liraglutide 3 mg vs 1.9 kg sous placebo après 32 semaines (étude SCALE-Sleep Apnea, n=359) (6). Dans toutes ces études, la perte de poids a été significativement plus élevée sous Liraglutide 3 mg que sous placebo et le nombre de patients atteignant une perte de poids de 5 et 10 % plus élevé. Des études de composition corporelle ont permis de montrer que la perte de poids résulte majoritairement de la réduction de la masse grasse et accessoirement d'une réduction de la masse maigre (7, 9). Ainsi, après 20 semaines de traitement, la perte de masse grasse est de 15% tandis que la perte de masse maigre seulement de 2% (7). Comme la perte de poids s'accompagne d'une réduction du périmètre abdominal, il est fort probable qu'elle soit associée à une diminution de la masse grasse viscérale.

MÉCANISMES D'ACTION DU LIRAGLUTIDE 3 mg DANS LA PERTE DE POIDS

Le Liraglutide 3 mg favorise la perte de poids essentiellement en modifiant le comportement alimentaire sans stimuler la dépense énergétique (10). En effet, l'injection de Liraglutide 3 mg augmente le score postprandial de rassasiement et de plénitude tout en diminuant les scores

de faim et de consommation alimentaire attendue, ce qui s'accompagne d'une réduction de la prise alimentaire. Même si le Liraglutide 3 mg retarde la vidange gastrique, cet effet demeure modeste et s'atténue rapidement avec le temps, contribuant dès lors très peu à la perte de poids (10). Plusieurs travaux chez l'animal montrent que l'action du Liraglutide sur l'appétit est médiée par la stimulation du récepteur du GLP-1 (GLP-1R) situé dans l'hypothalamus, en particulier au niveau du noyau arqué (11). Cette action stimule les neurones POMC/CART anorexigènes tout en inhibant les neurones NPY/AgRP orexigènes (12, 13). En contraste, les récepteurs du GLP-1 présents au niveau du nerf vague et du tronc cérébral (noyau du tractus solitaire et area postrema) ne semblent pas impliqués dans l'effet anorexigène/satiétogène du Liraglutide. Chez l'homme, la présence du GLP-1R a été démontrée au niveau de l'hypothalamus et du cortex pariétal (14). L'imagerie cérébrale fonctionnelle a permis de montrer que le Liraglutide diminue l'activation du cortex pariétal en réponse à la vue d'aliments à haute palatabilité. Cette action pourrait contribuer à réduire l'envie d'aliments à haute palatabilité qui sont souvent à haute densité calorique. En outre, le Liraglutide diminue l'activation de certaines régions cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense.

EFFETS DU LIRAGLUTIDE 3 mg SUR LES COMORBIDITÉS DE L'OBÉSITÉ

Sans surprise, le Liraglutide 3 mg améliore la tolérance glucidique des sujets obèses. Chez les patients prédiabétiques (étude pilote), le Liraglutide 3 mg réduit la prévalence du prédiabète de 96 % à 20 semaines (4) et de 54% à 56 semaines (7). Cette observation a été confirmée dans une large population (SCALE Obesity-Prediabetes)(2). Parallèlement, le Liraglutide 3 mg réduit de 71% l'incidence du diabète sucré chez des sujets obèses. Chez des sujets diabétiques sous traitement hypoglycémiant oral, le Liraglutide 3 mg améliore l'HbA1c de 1.3% contre 0.3% sous placebo, avec une réduction plus importante des médications antidiabétiques chez les patients sous Liraglutide 3 mg que chez ceux sous placebo (8). La proportion de patients atteignant une HbA1c inférieure à 7% est de 69% sous Liraglutide 3 mg contre seulement 27% sous placebo. L'hypertension artérielle s'améliore significativement sous Liraglutide 3 mg. L'effet est retrouvé dans la plupart des études et persiste jusqu'à deux ans de traitement. Ainsi, dans la plus large étude SCALE, la réduction de la pression artérielle systolique est de 4.2 mmHg vs 1.5 mmHg dans le groupe placebo. Un effet similaire est retrouvé pour la pression artérielle diastolique qui est réduite de 2.6 vs 1.9 mmHg dans le groupe placebo (2). Cet effet hypotenseur peut résulter de la perte de poids, mais pourrait aussi être dû à l'effet natriurétique du Liraglutide (15). Parallèlement à la perte de poids, le Liraglutide réduit l'indice d'apnées/hypopnées chez le sujet obèse avec un syndrome d'apnées du sommeil (6). Cet indice, au départ à 49 événements/heure, tombe à 37 après 32 semaines sous Liraglutide

3 mg et seulement à 44 sous placebo. L'amélioration de l'indice d'hypopnées/apnées est corrélée à l'ampleur de la perte de poids. L'amélioration du profil lipidique est discrète et inconstante sous Liraglutide 3 mg. Lorsqu'elle est présente, elle est favorable avec une réduction des triglycérides et du LDL-cholestérol parallèlement à une augmentation du HDL-cholestérol (5, 8). Bien que le Liraglutide n'ait pas été testé à la posologie de 3 mg dans la stéato-hépatite, l'étude LEAN a montré que le Liraglutide 1.8 mg induit au bout de 48 semaines la régression des lésions histologiques de stéato-hépatite chez 39 % des patients contre seulement 9% dans le groupe placebo (16). Certaines études ont rapporté l'effet du Liraglutide 3 mg sur d'autres paramètres du risque cardio-vasculaire (adiponectine, hsCRP, fibrinogène, microalbuminurie, PAI-1,...). Ces paramètres sont le plus souvent améliorés par le traitement avec Liraglutide (2, 8). L'administration de Liraglutide 3 mg améliore aussi la qualité de vie, telle qu'évaluée par les indices « IWQOL-Lite (« Impact of Weight on Quality of Life-Lite »), SF-36 (« Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Status Survey ») et TRIM-Weight (« Treatment Related Impact Measure-Weight »)(2).

EFFETS SECONDAIRES DU LIRAGLUTIDE 3 mg

Le profil de sécurité du Liraglutide a été établi depuis plusieurs années dans le traitement du diabète sucré. Les études SCALE (3 mg) dans l'obésité n'ont pas mis en évidence de nouveaux effets secondaires par rapport à ceux décrits dans les études LEAD (0.6-1.8 mg) dans le diabète sucré. Les effets secondaires sont plus fréquents sous Liraglutide 3 mg que sous placebo (2). Cette différence est surtout marquée pour les effets secondaires digestifs, en particulier les nausées, et moins fréquemment, la diarrhée, la constipation et les vomissements. Cependant, ces effets secondaires sont le plus souvent d'intensité légère à modérée et surtout transitoires (4-8 semaines). Ils ont été néanmoins la principale raison de l'arrêt du traitement dans les études SCALE. La perte de poids sous Liraglutide 3 mg a été plus marquée chez les patients qui ont présenté des nausées ou/et des vomissements (17). Par contre, l'amélioration de la qualité de vie sous Liraglutide 3 mg ne semble pas avoir été affectée par la présence de ces effets secondaires digestifs. Les lithiases biliaires, sous forme de coliques hépatiques et de cholécystites, ont été plus fréquentes sous Liraglutide 3 mg (3 vs. 1.4 événements pour une exposition de 100 patient-années) que sous placebo. Il est difficile de savoir si ces lithiases résultent de la perte de poids ou de l'action du Liraglutide en tant que tel. En effet, la perte de poids a été plus importante chez les patients qui ont développés des lithiases biliaires (2). Une légère augmentation de la fréquence cardiaque (de 2 à 4 battements/minute) a été régulièrement retrouvée avec le Liraglutide 3 mg, comme avec les autres analogues du GLP-1, y compris le Liraglutide 0.6-1.8 mg (18). La sécurité cardio-vasculaire du Liraglutide chez des sujets diabétiques à risque vient d'être démontrée dans le cadre de l'étude LEADER (19). Le risque de pancréatite aiguë est augmenté sous Liraglutide 3 mg. Le risque apparaît

faible (0.3% vs 0.1%) et la relation de cause à effet difficile à préciser (20,21). Dans la plus grande étude SCALE, la pancréatite était secondaire à une lithiase biliaire dans 50% des cas (2). Cette complication doit être distinguée de l'augmentation asymptomatique des taux d'amylase et de lipase qui ne sont d'ailleurs pas prédictifs de pancréatite aiguë. Une augmentation du risque d'hypoglycémie a été notée, en particulier chez les patients diabétiques traités par d'autres antidiabétiques. Aucune élévation de la calcitonine n'a été mise en évidence dans les études SCALE.

INDICATIONS ET UTILISATION DU LIRAGLUTIDE 3 mg

Le Liraglutide 3 mg est indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou de la surcharge pondérale (IMC > 27 kg/m²) avec au moins un facteur de comorbidité comme le prédiabète, le diabète sucré de type 2, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le syndrome des apnées du sommeil. Il est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Il n'a pas été évalué chez de sujets de moins de 18 ans et les données sont limitées au-delà de 75 ans.

Le Liraglutide 3 mg est commercialisé sous forme de stylo prêt à l'injection. Le stylo contient 18 mg de Liraglutide dans 3 ml, soit un traitement de 6 jours. La dose initiale est de 0.6mg/jour avec une augmentation graduelle à raison de 0.6 mg/semaine pour atteindre 3mg/jour afin de limiter les effets secondaires digestifs (21). Comme clairement indiqué par les études, son efficacité n'est démontrée qu'en association avec une réduction de l'apport calorique et un programme d'activité physique. La posologie ne doit pas être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée (GFR > 30ml/min)(22), mais il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (GFR < 30ml/min), d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV NYHA).

QUESTIONS POUR LE FUTUR ET RECOMMANDATIONS

Comme pour le seul autre médicament disponible contre l'obésité, à savoir l'Orlistat, aucun remboursement n'est prévu à ce stade pour le Liraglutide 3 mg en Belgique. Sa place dans la pharmacopée de l'obésité reste à préciser, d'autant que l'obésité s'apparente à une maladie chronique, et nécessite dès lors un traitement de longue durée. Des études de pharmaco-économie devront donc évaluer son rapport coût-bénéfice. Sur la base des études disponibles, quelques recommandations peuvent néanmoins être proposées. Le Liraglutide 3 mg ne peut être proposé que chez les patients qui acceptent d'adhérer à un programme hygiéno-diététique, car c'est seulement dans ces conditions que son efficacité a été démontrée. Plus encore, les plus grands bénéficiaires en termes de perte pondérale seront les patients qui auront perdu 5% de leur poids en moins de trois mois grâce

à un programme hygiéno-diététique avant d'entamer le Liraglutide 3 mg. En outre, si le patient n'a pas perdu 5% de son poids après trois mois de traitement avec du Liraglutide à la posologie de 3 mg, le traitement devra être interrompu pour inefficacité relative. Chez les patients avec obésité morbide, la perte de poids semble relativement plus faible (2), suggérant que les meilleurs candidats pour ce traitement devrait avoir un BMI entre 27 et 40 kg/m². Enfin, il est permis d'imaginer un traitement limité dans le temps pour des patients chez qui une perte de poids est impérieuse dans la perspective d'un geste chirurgical (orthopédie, notamment).

CONCLUSIONS

Prescrit depuis plusieurs années dans le traitement du diabète sucré de type 2 pour son action stimulante sur la sécrétion d'insuline, le Liraglutide est proposé depuis peu dans le traitement de l'obésité, en raison de son action anorexigène. Un programme d'investigations (SCALE) a permis de démontrer son efficacité et son innocuité dans l'obésité et ses comorbidités. Pour ces raisons, il a reçu l'approbation de mise sur le marché. Sa place dans le traitement de l'obésité, particulièrement à long terme, devra être précisée.

Tableau 1. Résumé des études cliniques qui ont évalué l'efficacité du Liraglutide 3 mg dans l'excès pondéral

Nom de l'étude	Population	Nombre de sujets (Lira vs placebo)	Durée (semaines)	Perte de poids (kg)	Pourcentage de patient perdant > 5% sous Liraglutide 3 mg	Pourcentage de patient perdant > 10% sous Liraglutide 3 mg
Etude pilote (4)	IMC ≥ 30 non-diabétiques	93 vs 98	20	7.2 vs 2.8	76	28
Etude pilote étendue (7)	IMC ≥ 30 non-diabétiques	93 vs 98	52	7.8 vs 2.0	73	37
SCALE Maintenance (5)	IMC ≥ 27 + HTA/dyslipidémie ou IMC ≥ 30 mais non diabétiques	212 vs 210	56	6.0 vs 0.1	51	26
SCALE Obesity & Prediabetes (2)	IMC ≥ 27 + HTA/dyslipidémie ou IMC ≥ 30 mais non diabétiques	2487 vs 1244	56	8.4 vs 2.8	63	33
SCALE Diabetes (8)	IMC ≥ 27 + diabète sucré	423 vs 212	56	6.4 vs 2.2	54	25
SCALE Sleep Apnea (6)	IMC ≥ 30 + SAS avec IAH ≥ 30	180 vs 179	32	6.7 vs 1.9	46	23

IMC : indice de masse corporelle

SAS : syndrome d'apnées du sommeil

IAH : indice d'apnées/hypopnées

RÉFÉRENCES

1. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015;373(1):11-22.
3. Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, Jensen CB. Liraglutide 3.0 mg for Weight Management: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacokinetics*. 2016.
4. Astrup A, Rossner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374(9701):1606-16.
5. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(11):1443-51.
6. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016.
7. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(6):843-54.
8. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99.
9. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, During M, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11(12):1163-72.
10. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaa EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(6):784-93.
11. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310(10):R885-95.
12. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest* 2014;124(6):2456-63.
13. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124(10):4473-88.
14. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59(5):954-65.
15. Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, Logan A, Zinman B, Drucker DJ. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):132-9.
16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-90.
17. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rossner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(5):689-97.
18. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26-37.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016. In press.
20. Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2015;38(6):1058-66.
21. Scott LJ. Liraglutide: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2015;75(8):899-910.
22. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39(2):222-30.

Correspondance

Pr. JEAN-PAUL THISSEN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Université Catholique de Louvain

Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques
Secteur des Sciences de la Santé
B-1200 Bruxelles