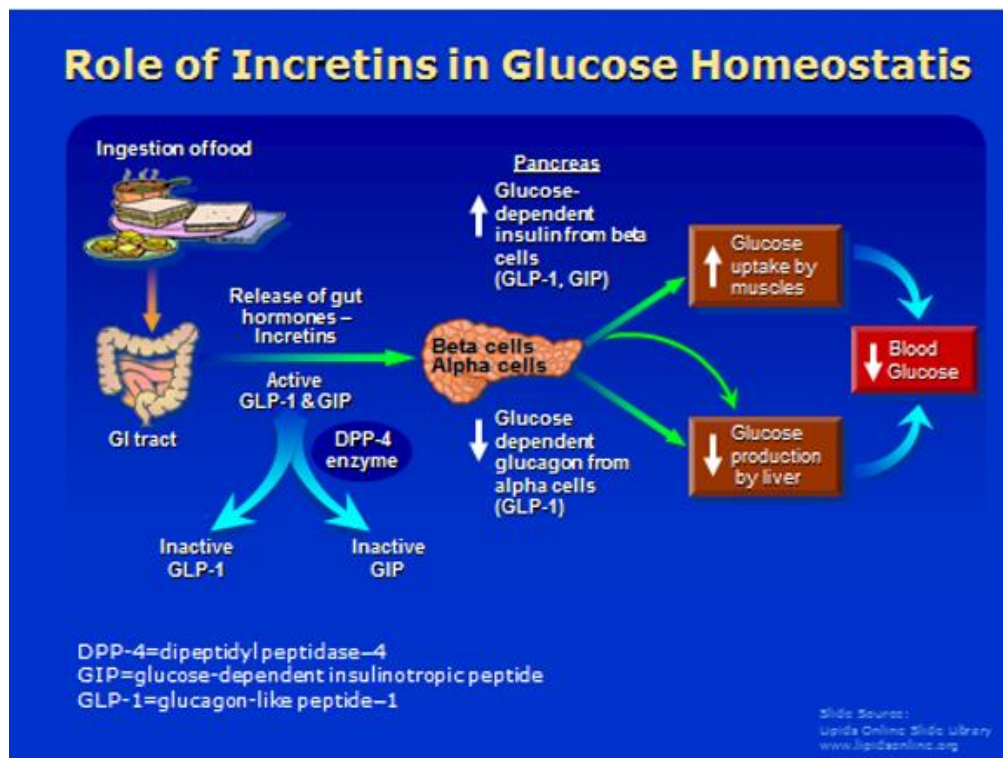


Gliptines = DPP-4-inhibitoren

WERKINGSMECHANISME

De gliptines remmen het **DPP-4** (dipeptidylpeptidase-4), een enzym dat betrokken is bij het inactiveren van de **incretinehormonen GLP-1** en **GIP** (glucagonachtig peptide1 en glucoseafhankelijk insulintroop polypeptide). Deze hormonen worden snel afgebroken door het enzym DPP-4. Beide incretinehormonen zijn betrokken bij de fysiologische regulatie van de glucosehomeostase. Incretinen worden gedurende de dag op een laag basisniveau afgegeven en de spiegels stijgen direct na de maaltijd.

- ✓ GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en afscheiding van **insuline** vanuit β -cellen in de alvleesklier in aanwezigheid van normale en verhoogde bloedglucosegehalten.
- ✓ Daarnaast verlaagt GLP-1 ook de **glucagon**afscheiding uit α -cellen in de alvleesklier, wat leidt tot een daling van de glucose-output in de lever.



Lagere glucagonconcentraties, samen met hogere insulineconcentraties, leiden tot een verminderde productie van glucose in de lever, waardoor de glucoseconcentraties in het bloed afnemen. De effecten van GLP-1 en GIP zijn glucoseafhankelijk, zodat bij lage glucoseconcentraties in het bloed er geen stimulering van de insulineafgifte en onderdrukking van de glucagonuitscheiding door GLP-1 wordt waargenomen. Voor zowel GLP-1 als GIP wordt de stimulering van de insulineafgifte versterkt als het glucose boven normale concentraties komt. Daarnaast verstoort GLP-1 de normale glucagonreactie op hypoglykemie niet. De activiteit van GLP-1 en GIP wordt beperkt door het DPP-4-enzym, dat de incretinehormonen snel hydrolyseert in onwerkzame producten.

De gliptines binden zeer effectief en reversibel aan DPP-4 en dit leidt dus tot een langdurige toename en een verlenging van actieve incretinegehalten. Dit veroorzaakt een **glucose-afhankelijke verhoging** van de insulineafscheiding en verlaging van de glucagonafscheiding wanneer de glucosewaarden hoog zijn en leidt dus tot een algemene verbetering van de glucosehomeostase.