

## Αναστολή της διπεπτυλ-διπεπτιδάσης 4 και επίπεδα του Stromal-Derived Factor-1 Alpha

Α. Κ. Παπαζαφειροπούλου, Α. Τρικκαλινού, Ε. Ξουργιά, Ε. Φουστέρης, Α. Κοκολάκη, Α. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Γζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο παράγοντας SDF-1α (stromal-derived factor-1 alpha) είναι υπόστρωμα των αναστολέων διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4). Παράλληλα έχει αποδειχθεί ότι ο SDF-1α έχει αντιαποπρωτικές και νεφροπροστατευτικές ιδιότητες σε συνδυασμό με θετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η παρατήρηση της επίδρασης της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 στα επίπεδα του SDF-1α σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Το δείγμα αποτελούταν από 32 συμμετέχοντες (16 άνδρες) με ΣΔτ2, με μέση ηλικία  $\pm$ τυπική απόκλιση (standard deviation, SD)  $67,2 \pm 8,3$  έτη, τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)  $6,4 \pm 0,5$  %, δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI)  $29,1 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, διάρκεια ΣΔτ2  $8,5 \pm 4$  έτη, υπό αγωγή με μόνο μετφορμίνη (17 συμμετέχοντες) ή μετφορμίνη και αναστολείς DPP-4 (14 συμμετέχοντες) χωρίς γνωστά καρδιαγγειακά προβλήματα. Η ομάδα υπό αγωγή με συνδυασμό μετφορμίνης και αναστολέων DPP-4 είχε υψηλότερα επίπεδα SDF-1α στο πλάσμα έναντι εκείνης υπό μονοθεραπεία με μετφορμίνη ( $19,6 \pm 4,1$ , έναντι  $6,9 \pm 1,3$  pg/ml αντίστοιχα,  $p=0,01$ ). Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο, BMI, κάπνισμα, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, DDLV, αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, κάθαρση κρεατινίνης, ουρικό οξύ, LDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 και των επιπέδων του SDF-1α ( $\beta=0,91$ ,  $p=0,001$ ) και αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων SDF-1α και διάρκειας ΣΔτ2 ( $\beta=-0,42$ ,  $p=0,05$ ), επιπέδων HDL-χοληστερόλης ( $\beta=-0,46$ ,  $p=0,02$ ) και HbA1c ( $\beta=-0,41$ ,  $p=0,05$ ). Τα αποτελέσματα επιτρέπουν την παρατήρηση ότι η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 έχει θετική επίδραση στα επίπεδα του SDF-1α στην κυκλοφορία.



**Λέξεις ευρετηρίου:** σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, SDF-1α, αναστολείς DPP-4, σιταγλιπτίνη



Παραπομπή

A. Κ. Παπαζαφειροπούλου, Α. Τρικκαλινού, Ε. Ξουργιά, Ε. Φουστέρης, Α. Κοκολάκη, Α. Μελιδώνης. Αναστολή της διπεπτιλ-διπεπτιδάσης 4 και επίπεδα του Stromal-Derived Factor-1 Alpha. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017; 22(3): 274-280

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς της διπεπτιλ-διπεπτιδάσης 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) αναστέλλουν της αποδόμηση των ινκρετινών και επάγουν μέσω των αυξημένων επιπέδων των προαναφερθεισών ορμονών, αύξηση της ποσότητας ινσουλίνης που εκκρίνεται μεταγευματικά [1]. Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία έχει πληθώρα δράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα [2-5]. Παρόλα αυτά, οι πρόσφατες μελέτες για τους DPP-4 αναστολείς και την καρδιαγγειακή ασφάλεια, όπως η μελέτη *TECOS* (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), *EXAMINE* (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin vs Standard of Care) και *SAVOR-TIMI* (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) δεν έδειξαν καρδιοπροστατευτική δράση [6-8].

Ένα υπόστρωμα των αναστολέων DPP-4 είναι ο παράγοντας **SDF-1α (stromal derived factor-1α)** [9]. Ο συγκεκριμένος παράγοντας είναι μία κυτοκίνη που ενεργοποιεί τα EPCs (endothelial progenitor cells) με αντι-αποπτωτικές, νεφροπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες [9, 10]. Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει τις αντι-αποπτωτικές ιδιότητες του SDF-1α τόσο σε παγκρεατικά β-κύτταρα [11] όσο και σε ισχαιμική νεφρική βλάβη σε ποντίκια [12]. Ο SDF-1α ενισχύει θετικά την αγγειογένεση που ξεκινά μετά από οξεία

ισχαιμία μέσω της ενεργοποίησης βλαστικών κυττάρων από τον μυελό των οστών [13]. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham Heart Study έδειξαν συσχέτιση μεταξύ επιπέδων SDF-1α και πολλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου [14].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η επίδραση της θεραπείας με έναν αναστολέα DPP-4, τη σιταγλιπτίνη στα επίπεδα του SDF-1α σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Το δείγμα αποτελούταν από άτομα με ΣΔτ2 υπό αγωγή με μετφορμίνη είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης σε σταθερή δόση (1,5g/μέρα μετφορμίνη, 100 mg σιταγλιπτίνη) για τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Κύρια κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ύπαρξη διαβήτη τύπου 1, διαβητική μακροαγγειοπάθεια (οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κλινικά σημαντική περιφερική αρτηριακή νόσος, διαβητικό πόδι) τους τελευταίους 6 μήνες. Το τελικό δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 17 ασθενείς στην ομάδα της μονοθεραπείας με μετφορμίνη (ομάδα Α) και 15 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με το συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης (ομάδα Β).

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υπεβλήθησαν σε πλήρη κλινική εξέταση, ενώ,

παράλληλα, ελήφθη δείγμα αίματος σε κατάσταση νηστείας για υπολογισμό: HbA1c (Variant tm II TURBO HbA1c kit 2.0; BIO-RAD laboratories, Inc., Hercules, California, USA), γλυκόζης αίματος, ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (Shinyang Diagnostics, Seoul, Korea), κρεατινίνης (Jaffe method; Roche Crea, Roche Diagnostic, Basel, Switzerland), χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτείνες χοληστερόλη (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) (RANDOX direct LDL cholesterol kit; Randox Laboratories Ltd, Crumlin, UK), υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτείνες χοληστερόλη (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) (HDL-C plus-Gen.3; Roche Diagnostic), υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP-latex(II)X2; latex-enhanced turbidometric immunoassay; Denka Seiken Co., Ltd., Tokyo, Japan), και SDF-1α (SDF-1a; enzyme-linked immunosorbent assay kits; R&D System, Minneapolis, Minnesota, USA). Επίσης έγινε μέτρηση αλβουμίνης και κρεατινίνης στα ούρα (immunoturbidimetric assay, ALBT2; Roche, Basel, Switzerland; and Jaffe method, CREJ2; Roche, respectively) προς υπολογισμό του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης. Το eGFR υπολογίστηκε με τη μέθοδο Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι τιμές των αριθμητικών παραμέτρων εξετάστηκαν ως προς την κανονικότητα με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Όλες οι παράμετροι φάνηκε να αποκλίνουν από την κανονικότητα, συνεπώς, η ανάλυση προχώρησε με χρήση μη παραμετρικών

στατιστικών μεθόδων. Η δοκιμασία Mann-Whitney U-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση αριθμητικών τιμών μεταξύ δύο ομάδων, ενώ, η δοκιμασία Kruskal-Wallis H-test για τη σύγκριση αριθμητικών τιμών μεταξύ τριών ομάδων. Η σύγκριση των κλινικών κατηγορικών μεταβλητών διενεργήθηκε με τη χρήση Pearson  $\chi^2$  στατιστικού μοντέλου. Η επιρροή των επί εξέταση μεταβλητών στα επίπεδα SDF-1α εξετάστηκε με πολλαπλή παλινδρομη ανάλυση. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p < 0,05$ . Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το λογισμικό πακέτο SPSS (SPSS 20.0, Chicago, IL, USA).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελούταν από 32 συμμετέχοντες (16 άνδρες) με ΣΔτ2, μέσης ηλικίας ( $\pm$ SD)  $67,2 \pm 8,3$  έτη, HbA1c  $6,4 \pm 0,5\%$ , ΔΜΣ  $29,1 \pm 4,9$  Kg/m<sup>2</sup>, με διάρκεια ΣΔτ2  $8,5 \pm 4,0$  έτη. Το 61,3% των συμμετεχόντων είχαν αρτηριακή υπέρταση, το 77,4% δυσλιπιδαιμία ενώ το 12,9% ήταν τη στιγμή της μελέτης, καπνιστές.

Τα άτομα της ομάδας Β εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα SDF-1α από αυτά της ομάδας Α ( $19,6 \pm 4,1$  έναντι  $6,9 \pm 1,3$  pg/ml, αντίστοιχα,  $p = 0,01$ ). Στο πληθυσμό της μελέτης, έπειτα από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, κάθαρση κρεατινίνης, ουρικό οξύ, LDL-C και τριγλυκερίδια, η πολυπαραγοντική παλινδρομη ανάλυση έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων SDF-1α και θεραπείας με σιταγλιπτίνη ( $\beta = 0,91$ ,  $p = 0,001$ ), και αρνητική συσχέτιση

μεταξύ επιπέδων SDF-1α και διάρκειας ΣΔτ2 (beta=-0,42, p=0,05), επιπέδων HDL-C (beta=-0,46, p=0,02) και HbA1c (beta=-0,41, p=0,05).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συσχέτισαν τη θεραπεία με σιταγλιπτίνη με καθαρά θετική επίδραση στα επίπεδα του SDF-1α. Παρά τα συγκεκριμένα ευρήματα, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα του SDF-1α [15-22]. Μία μικρή κλινική μελέτη έδειξε πως η σιταγλιπτίνη αύξανε σημαντικά τόσο τα βλαστοκύτταρα όσο και τα επίπεδα του SDF-1α [9] ενώ δύο ακόμα πειραματικές μελέτες επιβεβαίωσαν τη θετική επίδραση της σιταγλιπτίνης στον SDF-1α [15, 16]. Σε μία άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του SDF-1α έπειτα από θεραπεία τεσσάρων ημερών με λιναγλιπτίνη [17]. Αντίθετα, σε ένα μοντέλο καρκινογένεσης παχέος εντέρου, η μακροχρόνια χορήγηση

σιταγλιπτίνης δεν επηρέασε τα επίπεδα του SDF-1α στο πλάσμα [18]. Η προσθήκη αλογλιπτίνης σε θεραπεία με ανταγωνιστή υποδοχέα αγγειοτενσίνης II τύπου I, φάνηκε να καθυστερεί την έναρξη και την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, κυρίως μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες στους νεφρούς [19]. Σε δύο άλλες, σύγχρονες μελέτες η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του SDF-1α στο πλάσμα [20, 21]. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, μία άλλη ομάδα ερευνητών [22] συσχέτισε τη σιταγλιπτίνη με μείωση των επιπέδων SDF-1α σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη.

Συνοψίζοντας, η θεραπεία με σιταγλιπτίνη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα του SDF-1α στο πλάσμα. Παρόλα αυτά, υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες που να εξετάζουν την επιρροή της αναστολής του DPP-4 στα επίπεδα του SDF-1α, όπως και τη σημασία αυτής της σχέσης στις διάφορες καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔτ2.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335-43.
2. Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H477-92.
3. Kim HS, Shin JA, Lee SH, Kim ES, Cho JH, Son HY, et al. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 810-6.
4. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, et al. Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2014; 63: 957-67.

5. Koren S, Shemesh-Bar L, Tirosh A, Peleg RK, Berman S, Hamad RA, et al. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 561-7.
6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013, 369:1317-26
7. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013, 369:1327-235
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373: 232-42
9. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, Menegazzo L, Frison V, de Kreutzenberg S et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha. *Diabetes Care* 2010; 33: 1607-9.
10. Proost P, Struyf S, Schols D, Durinx C, Wuyts A, et al. Processing by CD26/dipeptidyl-peptidase IV reduces the chemotactic and anti-HIV-1 activity of stromal-cell-derived factor-1alpha. *FEBS Lett* 1998; 432: 73-6.
11. Yano T, Liu Z, Donovan J, Thomas MK, Habener JF. Stromal cell derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 attenuates diabetes in mice and promotes pancreatic beta-cell survival by activation of the prosurvival kinase Akt. *Diabetes* 2007; 56: 2946-57.
12. Stokman G, Stroo I, Claessen N, Teske GJ, Florquin S, et al. SDF-1 provides morphological and functional protection against renal ischaemia/reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 5: 3852-9.
13. Fadini GP, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and vascular repair by mobilization of endogenous stem cells in diabetes and beyond. *Atherosclerosis* 2013; 229: 23-9.
14. Subramanian S, Liu C, Aviv A, Ho JE, Courchesne P, Muntendam P, et al. Stromal cell-derived factor 1 as a biomarker of heart failure and mortality risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2100-5.
15. Huang CY, Shih CM, Tsao NW, Lin YW, Huang PH, Wu SC et al . Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1506-19.



16. Shih CM, Chen YH, Lin YW, Tsao NW, Wu SC, Kao YT et al. MK-0626, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves neovascularization by increasing both the number of circulating endothelial progenitor cells and endothelial nitric oxide synthetase expression. *Curr Med Chem* 2014; 21: 2012-22.
17. Fadini GP, Bonora BM, Cappellari R, Menegazzo L, Vedovato M, Iori E, et al. Acute effects of linagliptin on progenitor cells, monocyte phenotypes, and soluble mediators in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 748-56.
18. Yorifuji N, Inoue T, Iguchi M, Fujiwara K, Kakimoto K, Nouda S et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin suppresses mouse colon tumorigenesis in type 2 diabetic mice. *Oncol Rep* 2016; 35: 676-82.
19. Fujita H, Tani ai H, Murayama H, Ohshiro H, Hayashi H, Sato S et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 $\alpha$  in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr J* 2014; 61: 159-66.
20. Dei Cas A, Spigoni V, Cito M, Aldigeri R, Ridolfi V, Marchesi E, et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 27.
21. Park KS, Kwak S, Cho YM, Park KS, Jang HC, Kim SY, et al. Vildagliptin reduces plasma stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  in patients with type 2 diabetes compared with glimepiride. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 218-26.
22. Aso Y, Jojima T, Iijima T, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, increases the number of circulating CD34(+)CXCR4(+) cells in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2015; 50: 659-64.

## *Inhibition of Dipeptidyl-Peptidase-4 and Stromal-Derived Factor-1 Alpha Levels*

**A. K. Papazafiropoulou, A. Trikkalinou, E. Xourgia, E. Fousteris, A. Kokolaki, A. Melidonis**

Diabetes Center and First Department of Internal Medicine, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

### ABSTRACT

Recent studies have shown that stromal derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) is a substrate of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. It has, also, been shown that SDF-1 $\alpha$  shares antiapoptotic as well as nephroprotective properties and it has a beneficial effect in the cardiovascular system. Therefore, the aim of the present study was to estimate the effect of the treatment with DPP-4 inhibitors to SDF-1 $\alpha$  levels in subjects with type 2 diabetes (T2D). 32 participants (16 males) with T2D, mean age ( $\pm$ SD) 67.2 $\pm$ 8.3 years, HbA1c 6.4 $\pm$ 0.5%, body-mass index (BMI) 29.1 $\pm$ 4.9 Kg/m<sup>2</sup>, duration of diabetes 8.5 $\pm$ 4.0 years receiving antidiabetic treatment with metformin only (17 participants) or metformin plus DPP-4 inhibitors (14 participants) without known cardiovascular disease were enrolled into the study. Study participants receiving metformin plus DPP-4 inhibitors had higher plasma levels of SDF-1 $\alpha$  compared to participants on metformin therapy only (19.6 $\pm$ 4.1 versus 6.9 $\pm$ 1.3 pg/ml, respectively,  $p=0.01$ ). Multivariate regression analysis (backward), after controlling for age, sex, BMI, smoking, history of arterial hypertension and dyslipidemia, DDLV, white blood cells count, C-reactive protein, creatinine clearance, uric acid, LDL-cholesterol and triglycerides, showed that SDF-1 $\alpha$  levels were positive related with treatment with DPP-4 inhibitors (beta=0.91,  $p=0.001$ ), and negative with duration of T2D (beta=-0.42,  $p=0.05$ ), HDL-cholesterol levels (beta=-0.46,  $p=0.02$ ) and HbA1c (beta=-0.41,  $p=0.05$ ). The results of the present study showed that treatment with DPP-4 inhibitors has a favorable effect to SDF-1 $\alpha$  levels.



**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, SDF-1 $\alpha$ , DPP-4 inhibitors, sitagliptin



Citation

**A. K. Papazafiropoulou, A. Trikkalinou, E. Xourgia, E. Fousteris, A. Kokolaki, A. Melidonis. Inhibition of Dipeptidyl-Peptidase-4 and Stromal-Derived Factor-1 Alpha Levels. Scientific Chronicles 2017; 22(3): 274-280**

Συγγραφείας επικοινωνίας

**A. Παπαζαφειροπούλου, MD MSc PhD, E-mail addresses: [pathan@ath.forthnet.gr](mailto:pathan@ath.forthnet.gr)**