

PORÓWNANIE STĘŻENIA WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW BIOCHEMICZNYCH CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW W SUROWICY CHORYCH W RÓŻNYM WIEKU. MARKERY CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ A WIEK

EVALUATION SERUM LEVELS SELECTED BIOCHEMICAL MARKERS OF OSTEOARTHRITIS
IN DEPENDING ON AGE. MARKERS OF OSTEOARTHRITIS AND AGE

Kinga Lis

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. Grażyna Odrowąż-Sypniewska

STRESZCZENIE

Cel pracy. Badanie miało na celu ocenę stężenia w surowicy COMP, IGF-1, YKL-40 u osób chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów biodrowych lub kolanowych o podłożu idiopatycznym, zakwalifikowanych do całkowitej endoprotezoplastyki w odniesieniu do wieku tych osób.

Material i metody. Grupę badaną stanowiło 41 osób w zaawansowanym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów. W surowicy krwi żyłnej oznaczono stężenie COMP, YKL-40 oraz IGF-1. Wszystkie badania laboratoryjne wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA.

Wyniki. 71% wszystkich badanych stanowili pacjenci, którzy przekroczyli 65. rok życia. W surowicy chorych w wieku powyżej 65 lat zaobserwowano znamienne wyższe stężenie glikoproteiny YKL-40, nieznamienne niższe stężenie IGF-1 oraz nieznamienne wyższe stężenie białka COMP niż w surowicy chorych, którzy nie ukończyli 65 lat. U chorych, którzy przekroczyli 65. rok życia zaobserwowano statystycznie istotną korelację dodatnią stężenia COMP oraz statystycznie istotną korelację ujemną stężenia IGF-1 w surowicy z wiekiem.

Wnioski. Przeprowadzone badania sugerują, że postępujący z wiekiem ubytek chrząstki stawowej może wynikać z nasilających się zmian zapalnych, którym towarzyszy spadek aktywności anabolicznej chondrocytów. Zarówno nasilenie reakcji ostrej fazy, jak i spadek stężenia czynników odpowiedzialnych za czynność anaboliczną chrząstki stawowej wydają się być szczególnie istotne po przekroczeniu 65. roku życia.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, COMP, IGF-1, YKL-40.

SUMMARY

Aim of study. The aim of study was the evaluation of level COMP, IGF-1, YKL-40 in serum collected from patients in end-stage hip or knee osteoarthritis.

Materials and methods. 41 end-stage osteoarthritis patients were included in the study. Serum level COMP, YKL-40 and IGF-1 were measured by ELISA technique.

Results. 71% osteoarthritis patients were older than 65 years. Level of YKL-40 was significantly higher in serum patients in age over than 65 years comparison to youngest patients. Concentration of IGF-1 was not significantly lower and level of COMP was not significantly higher in oldest patients serum. Statistically significant positive correlation between COMP serum level and age in group of 65 and more years old patients was observed. Statistically significant negative correlation between IGF-1 serum level and age was observed in the same group.

Conclusions. It seems to be probable that the one of reasons to progression of articular cartilage degradation in older age is caused by inflammation and reduction of chondrocytes anabolic function. Both of this processes seems to be extremely important above 65 years old.

Key words: osteoarthritis, COMP, IGF-1, YKL-40.

WSTĘP

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest schorzeniem bolesnym i niezwykle dokuczliwym dla pacjenta. Powoduje znaczne ograniczenie ruchomości w zajętych stawach, prowadząc stopniowo do upośledzenia sprawności ruchowej chorego [1, 2, 3]. Wiek uważany jest za jeden z głównych czynników ryzyka tej choroby. Zaobserwowano, że występowanie zmian zwyrodnieniowych wzrasta gwałtownie u osób powyżej 40. roku życia [4, 5]. Szacuje się, że w populacji polskiej liczba osób z tymi zmianami sięga około 2 milionów [1]. Zmiany radiologiczne w stawach obserwuje się już u blisko 30% osób między 45 a 60 rokiem życia [1]. Wśród osób chorych, zarówno w Polsce, jak i na Świecie, znaczny odsetek stanowią pacjenci powyżej 65. roku życia, [4, 5, 6].

CEL PRACY

Badanie miało na celu ocenę stężenia w surowicy krwi oligomerycznego białka macierzy chrząstki (COMP) jako wskaźnika degradacji chrząstki stawowej, insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) jako mediatora czynności anabolicznej chrząstki oraz glikoproteiny ludzkiej chrząstki-40 (YKL-40) jako wskaźnika stanu zapalnego w stawach u osób chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów biodrowych lub kolanowych o podłożu idiopatycznym, zakwalifikowanych do całkowitej endoprotezoplastyki ze względu na wiek.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu uczestniczyło 41 osób, w tym 27 kobiet i 14 mężczyzn, w wieku od 52 do 81 lat. U 32 chorych zmiany zwyrodnieniowe zlokalizowano w stawach biodrowych, a u 9 w stawach kolanowych. Wszystkich pacjentów zakwalifikowano do wszczęcia całkowitej protezy stawu biodrowego lub kolanowego z powodu pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawów.

Grupę badaną podzielono pod względem wieku na dwie podgrupy, jako granicę podziału przyjęto ukończony 65. rok życia.

Materiał badany stanowiła surowica krwi żyłnej. Krew została pobrana z żyły łokciowej, w warunkach standardowych, na czczo, między godziną 7.00 a 9.00 rano, do suchych szklanych probówek zamkniętego, próżniowego systemu pobierania krwi. Próbkę krwi odwirowano po całkowitym wykrzepieniu w sposób

standardowy, przez 15 minut przy szybkości 3000 obrotów na minutę w temperaturze pokojowej. Następnie po odwirowaniu oddzielono surowicę od skrzepu krwinek. Oddzielona surowica została zamrożona w temperaturze -70°C . W tych warunkach surowicę przechowywano do czasu wykonania oznaczeń.

W materiale badanym oznaczono stężenie oligomerycznego białka macierzy chrząstki (COMP), stężenie ludzkiej glikoproteiny YKL-40 oraz stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1).

Badania laboratoryjne zostały wykonane w jednej serii techniką ELISA, przy użyciu komercyjnych zestawów testowych. Stężenie białka COMP oznaczono testem COMP-ELISA (Ana Mar), stężenie YKL-40 testem Chondrex ELISA (Metra Biosystems), a stężenie IGF-1 testem Octeia Human IGF-1 ELISA (IDS).

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej przy pomocy testu t-Studenta oraz korelacji liniowej Pearsona. Za statystycznie istotne przyjęto $p \leq 0,05$.

WYNIKI

Analiza statystyczna wykazała, że stężenie każdego spośród oznaczonych markerów biochemicznych oraz wiek pacjentów były niezależne od rodzaju zajętego stawu i płci osób badanych.

Osoby, które przekroczyły 65. rok życia stanowiły 71% wszystkich badanych. W surowicy osób, które ukończyły 65 lat, zaobserwowano znamienne wyższe stężenie glikoproteiny YKL-40 oraz nieznamienne wyższe stężenie COMP (tab. 1) niż w surowicy osób młodszych.

Średni poziom YKL-40 w surowicy osób w wieku poniżej 65 lat nie przekroczył górnej granicy wartości prawidłowych, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (93 ng/ml dla kobiet, 125 ng/ml dla mężczyzn), podczas gdy u osób starszych niż 65 lat był on znacznie wyższy od górnej granicy normy u obojga płci (tab. 1).

Stężenie oligomerycznego białka macierzy chrząstki chorych w wieku powyżej 65 lat było nieznamienne wyższe niż u chorych, którzy nie przekroczyli 65. roku życia. W obydwu grupach wiekowych poziom tego białka nie przekroczył górnej granicy zakresu wartości referencyjnych (15,1 U/l), był jednak wyższy od wartości średniej opisywanej dla populacji dorosłych ludzi zdrowych (10,4 U/l) (tab. 1). U 55% pacjentów w wieku powyżej 65 lat stężenie COMP w surowicy było wyższe niż 10,4 U/l i wynosiło średnio $17,76 \pm 6,85$ U/l. W grupie osób młodszych niż 65 lat stężenie COMP przekraczające 10,4 U/l, wynoszące średnio $17,41 \pm 6,1$ U/l, zaobserwowano jedynie u 38% chorych.

Stężenie IGF-1 w surowicy chorych z obydwu grup wiekowych było niższe od dolnej granicy zakresu wartości referencyjnych (82 $\mu\text{g/l}$). Zaobserwowano również, że w surowicy badanych osób, które przekroczyły 65. rok życia stężenie tego czynnika wzrostu było nieznacznie niższe niż w surowicy osób młodszych (tab. 1). U 62% pacjentów starszych niż 65 lat stężenie IGF-1 w surowicy było niższe od 82 $\mu\text{g/l}$ i wynosiło średnio $62,26 \pm 17,4 \mu\text{g/l}$. W grupie osób, które nie ukończyły 65. roku życia stężenie IGF-1 niższe od 82 $\mu\text{g/l}$, wynoszące średnio 63,23 $\pm 15,47 \mu\text{g/l}$, zaobserwowano u 58% chorych.

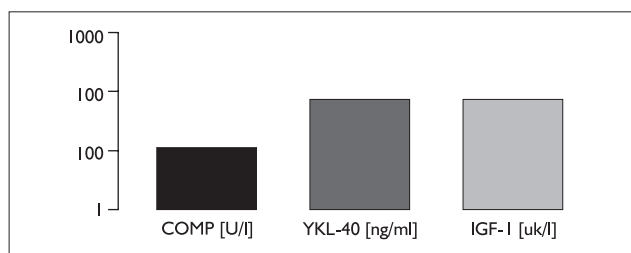
W grupie badanych, którzy nie przekroczyli 65. roku życia nie zaobserwowano znamiennej korelacji pomiędzy badanymi parametrami. U chorych, którzy ukończyli 65 lat zaobserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia oligomerycznego białka macierzy chrząstki w surowicy ($R=0,42$; $p < 0,05$) oraz spadek stężenia IGF-1 wraz z wiekiem ($R=-0,47$; $p \leq 0,05$).

U osób powyżej 65. roku życia zaobserwowano, że wysokiemu stężeniu YKL-40 towarzyszy niższe stężenie IGF-1 i wyższe stężenie białka COMP (rys. 1) w stosunku do proporcji obserwowanych u osób młodszych niż 65 lat (rys. 2).

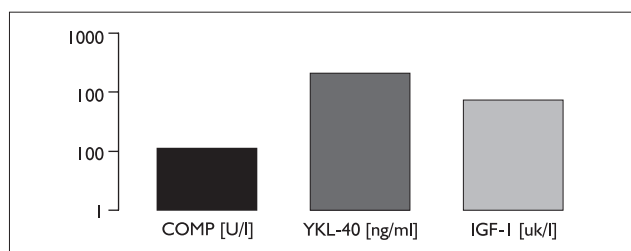
Tabela 1. Wiek osób badanych oraz stężenia oznaczonych parametrów biochemicznych w surowicy krwi

	badani w wieku < 65 lat		badani w wieku ≥ 65 lat		p
	n		n		
	12		29		
	średnia	SD	średnia	SD	
wiek [lata]	58	5	72	5	-
COMP [U/l]	11,5	6,5	13,1	7,4	ns*
YKL-40 [ng/ml]	73,7	51,9	214,0	246,4	0,05
IGF-1 [$\mu\text{g/l}$]	72,8	16,6	66,9	18,7	ns*

legenda: ns* – nieistotne statystycznie



Rys. 1. Stężenia badanych parametrów w surowicy pacjentów w wieku poniżej 65 lat przedstawione w skali logarytmicznej



Rys. 2. Stężenia badanych parametrów w surowicy pacjentów w wieku powyżej 65 lat przedstawione w skali logarytmicznej

OMÓWIENIE

Chorobę zwyrodnieniową stawów uważa się za chorobę związaną z wiekiem. Jednak do czasów współczesnych nie została określona konkretna przyczyna rozwoju zmian zwyrodnieniowych, będąca skutkiem starzenia się organizmu. Pod uwagę brane są zarówno procesy mechaniczne, rozumiane jako proste zużywanie się elementów stawowych, jak i zaburzenia równowagi zachodzących naturalnie procesów biochemicznych, prowadzące do zachwiania homeostazy wewnątrzstawowej [7]. Uważa się, że zachodząca z wiekiem utrata elastyczności tkanek, zmiana napięcia mięśni oraz zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, którym często towarzyszy nasilenie stanów ostrej fazy, a także zaburzenia metaboliczne prowadzą do wielu związanych z wiekiem chorób, w tym osteoporozy, cukrzycy czy też choroby zwyrodnieniowej stawów [7].

Według badań Lanyon i wsp. [8] predyspozycje do rozwoju zmian zwyrodnieniowych wzrastają wraz ze starzeniem się organizmu. Szacuje się, że 60–90% przypadków choroby zwyrodnieniowej stawów w populacji dotyczy osób powyżej 65. roku życia [1, 9, 10, 11], co można zaobserwować również w omawianych badaniach, gdzie odsetek chorych, którzy ukończyli 65 lat wynosił aż 71%. Jordan i wsp. [5], a także Dawson i wsp. [4] donoszą, że choć liczba osób, u których stwierdza się chorobę zwyrodnieniową stawów między 30 a 65 rokiem życia wzrasta nawet 10-krotnie w stosunku do osób młodszych, to jednak najbardziej dynamiczny wzrost zdiagnozowanych przypadków choroby zwyrodnieniowej obserwuje się między 65 a 79 rokiem życia.

Uważa się, że z wiekiem nasileniu ulegają procesy zapalne, a odpowiedź reakcji ostrej fazy zachodzi znacznie gwałtowniej. Glikoproteina YKL-40 uważana jest przez wielu badaczy za specyficzny wskaźnik przebiegającego w stawach zapalenia [12, 13]. Co więcej, w późnym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów poziom tej glikoproteiny porównywalny jest do obserwowanego w reumatoidalnym zapaleniu stawów [12, 13, 14]. Pierwsze badania nad YKL-40 [12, 13] sugerowały brak związku stężenia tej glikoproteiny w surowicy z wiekiem osób badanych. Jednak według późniejszych doniesień Conrozier i wsp. [15] oraz Matsumoto i wsp. [16] stężenie YKL-40 w surowicy znacząco rośnie wraz z wiekiem zarówno u chorych, jak i u zdrowych osób. Podobnie w niniejszej pracy wykazano, że osoby, które przekroczyły 65. rok życia miały znacznie wyższy poziom YKL-40 w surowicy niż osoby młodsze. Prawdopodobnie u osób starszych dochodzi do nasilenia procesu zapalnego w stawach, co może przyspieszać degradację chrząstki stawowej.

Na skutek zmian zwyrodnieniowych zachodzących w stawach chrząstka stawowa ulega stopniowej degradacji i zanikowi. Uszkodzeniu jej struktury towarzyszy uwalnianie specyficznych białek do płynu stawowego. Białka pochodzące z macierzy chrząstki, w tym COMP, mają zdolność dyfundowania z płynu stawowego do krwi [17, 18, 19]. Stężenie COMP w surowicy wydaje się odzwierciedlać nasilenie przemian metabolicznych chrząstki stawowej wraz z towarzyszącą degradacją jej macierzy [20, 21, 22, 23].

W badaniach Clark i wsp. [21] zauważono, że osoby starsze niż 64 lata miały znamienne wyższe stężenie COMP w surowicy niż osoby w wieku 45–64 lata. Przebieg krzywych zależności stężenia COMP w surowicy od wieku u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów był podobny do obserwowanego u osób zdrowych [21]. W wyniku badań przeprowadzonych w dyskutowanej pracy zaobserwowano, że stężenie COMP w surowicy koreluje z wiekiem badanych osób jedynie w przypadku tych chorych, którzy przekroczyli 65. rok życia, co sugeruje postępujący z wiekiem ubytek macierzy chrząstki stawowej u osób starszych. Należy jednak mieć na uwadze, że osoby badane były w zaawansowanym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów, gdzie ubytek chrząstki jest znaczny, a często nie ma jej wcale [2]. Białko COMP natomiast znacząco rośnie przede wszystkim we wczesnych stadiach choroby zwyrodnieniowej, z czasem osiągając pewien stały poziom, zależny od stopnia utraty macierzy chrząstki. Zdarza się, że w późnym stadium zmian zwyrodnieniowych obserwuje się nawet spadek stężenia COMP w surowicy [24]. Różnice w stężeniu tego białka zależne od wieku mogą się zacierać u osób w bardzo zaawansowanym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów, szczególnie gdy zmianom tym towarzyszy proces zapalny. W przypadku wystąpienia odpowiedzi zapalnej, co zaobserwowano w badaniu u osób starszych niż 65 lat, u których stężenie YKL-40 było wysokie, niejednokrotnie dochodzi do fragmentacji cząsteczki COMP [25]. Obserwuje się wówczas obraz podobny, jak ma to miejsce w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów [26]. Być może z tego powodu zaobserwowany wyższy poziom COMP w surowicy osób po 65. roku życia nie różnił się od obserwowanego w surowicy osób w wieku poniżej 65 lat w sposób statystycznie istotny.

Zaobserwowano, że postępującemu ubytkowi chrząstki, u chorych którzy ukończyli 65 lat, towarzyszy znamienny spadek stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) w surowicy. Uważa się, że warunkach fizjologicznych, poziom IGF-1 u dorosłych osób zdrowych znacząco spada wraz z wiekiem [27]. Według Denko i wsp. [28] istotne obniżenie stężenia IGF-1 w surowicy, przy towarzyszącym mu wzroście poziomu białek wiążących IGF-1 (IGFBP),

w stosunku do obserwowanego u osób zdrowych, lokuje chorobę zwyrodnieniową stawów w grupie chorób metabolicznych. Również w omawianym badaniu zaobserwowano spadek stężenia IGF-1 w surowicy poniżej wartości referencyjnych zarówno w grupie osób, które przekroczyły 65. rok życia, jak i w surowicy osób młodszych. Niemniej jednak poziom tego czynnika wzrostowego u osób starszych był niższy od obserwowanego u tych chorych, którzy nie przekroczyli jeszcze 65 lat. Także odsetek chorych z obniżonym stężeniem IGF-1 w surowicy był wyższy wśród pacjentów w wieku 65 lat i więcej. Ponadto w grupie osób starszych poziom IGF-1 znamienne spadał wraz z wiekiem, czego nie zaobserwowano u młodszych pacjentów.

WNIOSKI

Przeprowadzone badania sugerują, że postępujący z wiekiem ubytek chrząstki stawowej może wynikać z rozwijających się zmian zapalnych, którym towarzyszy spadek aktywności anabolicznej chondrocytów. Zarówno pojawienie się reakcji ostrej fazy, jak i spadek stężenia czynników odpowiedzialnych za czynność anaboliczną chrząstki stawowej, wydają się w sposób szczególny sprzyjać rozwojowi zmian zwyrodnieniowych w stawach po przekroczeniu 65. roku życia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Grodzka D. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Primum Non Nocere*. Biuletyn Bydgoskiej Izby Lekarskiej 2004; 1: 5.
- [2] Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350: 503–508.
- [3] Friedrich MJ. Steps toward understanding, alleviating osteoarthritis will help aging population. *JAMA* 1999; 282(11): 1023–1025.
- [4] Dawson J, Fitzpatrick R, Fletcher J et al. Osteoarthritis affecting the hip and knee. Health Care Needs Assessment. The epidemiologically based needs assessment reviews. [<http://hcna.radcliffe-oxford.com/osteoarthritisframe.htm>]
- [5] Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 635–646.
- [6] Chitnavis J, Sinsheimer JS et al. End-stage coxarthrosis and gonarthrosis. Etiology, clinical patterns and radiological features of idiopathic osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 612–619.

- [7] Kappeler L, Epelbaum J. Biological aspects of longevity and ageing. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; 53: 235–241.
- [8] Lanyon P, Muir K, Doherty S et al. Age and sex differences in hip joint space among asymptomatic subjects without structural change: implications for epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1041–1046.
- [9] Buckwalter JA, Martin JA. Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 150–167.
- [10] Salter DM. Degenerative joint disease. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8: 11–18.
- [11] Yamamoto T, Yamaguchi T, Lee KB et al. A clinicopathologic study of osteonecrosis in the osteoarthritic hip. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 303–308.
- [12] Harvey S, Weisman M, O'Dell J et al. Chondrex: new marker of joint disease. *Clin Chem* 1998; 44: 509–516.
- [13] Johansen JS, Hvolris J, Hansen M et al. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 553–559.
- [14] Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 203–214.
- [15] Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P et al. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 828–831.
- [16] Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 655–660.
- [17] Mansson B, Carey D, Alini M et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995; 95: 1071–1077.
- [18] Roughley PJ, El-Maadawy S. The use of biochemical markers of bone and cartilage metabolism to monitor osteoarthritis-dreams and reality. *J Rheumatol* 2003; 30: 910–912.
- [19] Young-Min SA, Cawston TE, Griffiths ID. Markers of joint destruction: principles, problems, and potential. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 545–548.
- [20] Bruyere O, Collette JH, Ethgen O et al. Biochemical markers of bone and cartilage remodeling in prediction of longterm progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1043–1050.
- [21] Clark AG, Jordan JM, Vilim V et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2356–2364.
- [22] Sharif M, Saxne T, Shepstone L et al. Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 306–310.
- [23] Vilim V, Olejarova M, Machacek S et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 707–713.
- [24] Kuhne SA, Neidhart M, Everson MP et al. Persistent high serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in a subgroup of patients with traumatic knee injury. *Rheumatol Int* 1998; 18: 21–25.
- [25] Dickinson SC, Vankemmelbeke MN, Buttle DJ et al. Cleavage of cartilage oligomeric matrix protein (thrombospondin-5) by matrix metalloproteinases and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs. *Matrix Biol* 2003; 22: 267–278.
- [26] Neidhart M, Hauser N, Paulsson M et al. Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1151–1160.
- [27] Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997; 18: 801–831.
- [28] Denko CW, Malemud CJ. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 24–34.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Kinga Lis
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
e-mail: kzlis@gazeta.pl
tel. 604 732 271