

Potencjalne znaczenie diagnostyczne lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą

Potential diagnostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Aleksandra Radosz, Anna Obuchowicz

STRESZCZENIE

Rola lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL) stanowi przedmiot badań w wielu dziedzinach medycyny. Jest to białko zewnątrzkomórkowe wydzielane przez komórki przewodu pokarmowego, układu oddechowego, komórki cewek nerkowych oraz układu immunologicznego. Bierze udział w ostrych i przewlekłych procesach zapalnych oraz onkogenezie. Zyskało w nefrologii pozycję kandydata na „nowy” marker uszkodzenia nerek. Na podstawie doniesień naukowych z innych dziedzin, jak: chirurgia, onkologia czy diabetologia można stwierdzić, że przydatność diagnostyczna, a także rokownicza tego białka może potencjalnie obejmować wiele jednostek chorobowych.

SŁOWA KLUCZOWE

lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą, przydatność diagnostyczna, dorośli, dzieci

ABSTRACT

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) has been the subject of studies in various medical fields. It belongs to extracellular proteins, is secreted by such cells as respiratory and intestinal epithelial cells, cells of the immune system and tubuli cells in the kidneys. NGAL is engaged in acute and chronic inflammatory processes and oncogenesis. It is a candidate to become the new marker of kidney injury, however, based on numerous studies in different medical areas like surgery, oncology or diabetology the diagnostic and also prognostic significance of NGAL may include more than only kidney disorders.

KEY WORDS

neutrophil gelatinase-associated lipocalin, diagnostic significance, adults, children

Katedra i Oddział Kliniczny Pediatrii
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Anna Obuchowicz
Katedra i Oddział Kliniczny Pediatrii
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Batorego 15
41-902 Bytom
tel. +48 32 786 14 98
e-mail: pedbyt@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 1, 61–66
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

Lipokaliny są grupą zewnątrzkomórkowych, bardzo zróżnicowanych pod względem budowy i funkcji białek [1]. Uczestniczą m.in. w regulacji odpowiedzi immunologicznej, regulacji wzrostu i metabolizmu komórek, transporcie żelaza, syntezie prostaglandyn [2]. Do tej heterogennej grupy należą m.in.: białko wiążące retinol, syntaza prostaglandyny D, α -1-mikroglobulina, lipokalina neutrofilowa.

Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), zwana również siderokaliną lub lipokaliną 2 (LCN-2), została po raz pierwszy wyodrębniona na początku lat 90. ubiegłego wieku z ludzkich neutrofilów, jako cząsteczka związana z żelatynazą neutrofilową [3]. Jest ona białkiem o masie cząsteczkowej 25kDa, zbudowanym ze 178 aminokwasów. Wszystkie jej funkcje oraz mechanizm działania nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. Wykazano, że NGAL należy do białek ostrej fazy (wiążąc się z metaloproteinazą 9 podtrzymuje jej działanie proteolityczne), bierze udział w procesach apoptozy. Trwa dyskusja, czy jej stężenie wzrasta w odpowiedzi na bodźce indukujące apoptozę jako mechanizm obronny komórek, czy też pełni ona funkcję niezbędnej składowej kolejnych etapów prowadzących do śmierci komórek [2]. Wydzielanie NGAL ma miejsce w hepatocytach, w komórkach cewek nerkowych, komórkach układu immunologicznego, przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Wykazuje właściwości bakteriostatyczne – poprzez zmniejszanie wychwytu żelaza przez niektóre bakterie hamuje ich namnażanie [4]. Zastosowanie w medycynie znajduje oznaczanie stężenia NGAL przede wszystkim w surowicy i w moczu.

Publikacje na temat NGAL obejmują prace z wielu dziedzin medycyny, w największej liczbie z nefrologii, kardiologii, onkologii i diabetologii, najmniej dotyczy wieku rozwojowego. Biorąc jednak pod uwagę wyniki badań przeprowadzonych u osób dorosłych można sądzić, że oznaczanie stężenia NGAL znajdzie również zastosowanie w pediatrii. Autorki dokonały przeglądu doniesień dotyczących potencjalnej możliwości wykorzystania oznaczania stężenia NGAL w postępowaniu diagnostycznym, a także jego przydatności rokowniczej w różnych jednostkach chorobowych.

Nefrologia

Dostępne „stare” laboratoryjne markery funkcji nerek (stężenie mocznika, kreatyniny oraz współczynnik przesączania kłębuszkowego, *glomerular filtration rate*) nie zawsze wykazują wystarczającą czułość i swoistość. Skłania to do poszukiwań lepszych biochemicznych wskaźników, które zastąpiłyby aktualnie wykorzystywane lub w połączeniu z nimi poszerzyłyby możliwości diagnostyczne upośledzenia funkcji nerek. Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą

wyduje się spełniać takie oczekiwania. Jako białko wydzielane w odpowiedzi na niedokrwienie nerek już po 2 godzinach od wystąpienia bodźca uszkodzającego, ma szansę stać się „nerkową troponiną” [5]. Stężenie NGAL w surowicy uznawane jest za wskaźnik „morfologiczny”, gdyż w przeciwieństwie do stężenia kreatyniny (która jest markerem czynności nerek) odzwierciedla uszkodzenie cewek nerkowych [5,6].

Jednym z najczęściej poruszanych zagadnień dotyczących klinicznej przydatności NGAL jest wczesna diagnostyka ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury* – AKI) o różnej etiologii. Problem ten jest istotny w wielu dziedzinach medycyny. Lipokalina neutrofilowa wydzielana jest do moczu przez komórki nabłonka ramienia wstępującego pętli Henlego oraz cewek zbiorczych. Wykazuje działanie nefroprotektoryjne, hamuje apoptozę komórek cewek nerkowych [7]. Bierze udział w różnicowaniu i dojrzewaniu komórek mezenchymalnych w kierunku komórek nabłonkowych cewek nerkowych, stąd jej stężenie wzrasta w stanach, w których dochodzi do uszkodzenia cewek nerkowych, jak niedokrwienie nerek i posocznica [8] oraz ostre uszkodzenie cewek nerkowych bezpośrednio po transplantacji nerki [9]. Omawiane białko okazuje się przydatne do identyfikacji grup pacjentów z AKI lub zagrożonych jego wystąpieniem. Wczesne rozpoznanie i podjęcie właściwego leczenia może przyczynić się do ograniczenia liczby pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego.

Grupą pacjentów, która może odnieść szczególne korzyści z monitorowania stężenia NGAL, są pacjenci hospitalizowani w oddziałach intensywnej terapii medycznej, gdzie niewydolność nerek często wikła przebieg leczenia, a dotychczas stosowane metody diagnostyczne zbyt późno wskazują na jej wystąpienie [10].

W 2009 r. Haase i wsp. [11] dokonali metaanalizy, której przedmiotem było podsumowanie przydatności oznaczania NGAL u pacjentów zagrożonych AKI: po operacjach kardiochirurgicznych, w trakcie leczenia na oddziałach intensywnej terapii, po podaniu środków kontrastowych. Na podstawie systematycznego przeglądu wyników 19 badań obejmujących ponad 2500 pacjentów stwierdzono dodatnią wartość predykcyjną stężeń NGAL w zakresie 100–270 ng/ml, z wyższą wartością u dorosłych (170 ng/ml) niż u dzieci (100–135 ng/ml). Uznano, że najbardziej wiarygodne jest oznaczanie stężeń NGAL przy użyciu standaryzowanych zestawów odczynników. Jako wartość predykcyjną dla AKI można wówczas przyjąć stężenie NGAL powyżej 150 ng/ml. Wskazano ponadto na większą wartość predykcyjną stężenia NGAL w AKI u dzieci [11].

Oceniono pozytywnie wykorzystywanie oznaczania stężenia NGAL do oceny nefrotoksyczności środków cieniujących stosowanych w diagnostyce radiologicznej [12] oraz nefrotoksyczności niektórych leków, np. cisplatyny [13].

Wobec nefroprotekcynnego działania NGAL, prowadzi się badania na zwierzętach nad leczniczym zastosowaniem syntetycznej lipokaliny 2 w ostrym uszkodzeniu nerek wywołanym ich niedokrwieniem [14]. Badania u ludzi dotyczą przede wszystkim przydatności NGAL w ocenie ostrego uszkodzenia nerek, ale także w diagnostyce progresji przewlekłych chorób nerek, np. nefropatii zaporowej [15], nefropatii IgA [16] lub progresji uszkodzenia nerek w przebiegu chorób ogólnoustrojowych, jak cukrzyca [6], nadciśnienie tętnicze [17] czy toczeń rumieniowaty [18]. Wyniki badań są obiecujące – sugerują, że NGAL może być wykorzystywana jako wcześniejszy i bardziej czuły niż dotychczasowe (stężenie kreatyniny, GFR, albuminuria) marker pogarszania się wydolności nerek, niezależnie od jej przyczyny [7]. Podkreśla się przydatność diagnostyczną oznaczania stężenia NGAL, zwłaszcza w połączeniu z innymi markerami, takimi jak: cystatyna C, KIM 1-*kidney injury molecule-1*, IL-18 [19].

Chirurgia, kardiologia, kardiochirurgia

Sukces terapeutyczny leczenia chirurgicznego związany jest w znacznym stopniu z brakiem poważnych powikłań pooperacyjnych. Do takich należy ostre uszkodzenie nerek, w przebiegu którego – zależnie od rodzaju operacji – śmiertelność dotyczy 17–60% chorych [20]. Zabiegi kardiochirurgiczne obciążone są dużym ryzykiem zgonu, często związanego z powikłaniami w postaci AKI, zwłaszcza u pacjentów obciążonych cukrzycą czy nadciśnieniem tętniczym. Stąd duże zainteresowanie kardiologów i kardiochirurgów badaniami nad nowymi markerami uszkodzenia nerek. Wiele prac z dziedziny kardiologii obejmuje zagadnienia podwyższonych stężeń NGAL w surowicy, towarzyszących zabiegom kardiochirurgicznym z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego [21], a także zabiegom pomostowania i rewaskularyzacji naczyń wieńcowych [22]. Wzrost stężenia lipokaliny 2 wyprzedza wzrost stężenia kreatyniny o 24–48 godzin. Wyniki badań wskazują na możliwość wykorzystania oznaczania NGAL w monitorowaniu uszkodzenia nerek pacjentów po tych zabiegach i szybkiego wdrażania działań chroniących nerki przed postępującym uszkodzeniem [22].

Oznaczanie stężenia NGAL w surowicy może być również przydatne w diagnostyce uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Pozwala bowiem zidentyfikować grupy pacjentów zagrożonych wczesnym pogorszeniem funkcji nerek w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej i wdrożyć u nich odpowiednie postępowanie [23]. Stwierdzono podwyższone stężenia NGAL w moczu pacjentów z hipertrofią lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego pierwotnego [24]. Istnieją doniesienia na temat udziału lipokaliny 2 w przebudowie naczyń krwionośnych

w przebiegu miażdżycy [25], opisywano także znaczne prognostyczne oceny stężenia NGAL w moczu i w surowicy w zespole sercowo-nerkowym [26] czy w ocenie ostrego uszkodzenia nerek u osób z ostrą zastoinową niewydolnością serca [27]. Stwierdzono dodatnią korelację wyższego stężenia lipokaliny 2 z gorszym rokowaniem w tej grupie pacjentów [28]: u pacjentów, u których w chwili przyjęcia stwierdzano stężenie NGAL w surowicy powyżej 140 ng/ml, siedmiokrotnie częściej dochodziło do rozwinięcia pogorszenia funkcji nerek, aż do ich niewydolności. W długotrwałej obserwacji wykazano krótsze okresy przeżycia chorych z ostrą zastoinową niewydolnością serca z wyjściowo wyższym stężeniem NGAL (powyżej 215 ng/ml) [27].

Diabetologia

Badanie stężenia NGAL może być wykorzystane w diagnostyce nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [29] [6]. Koreluje ono ze stężeniem kreatyniny, albumin w moczu oraz GFR. Wzrost stężenia tego markera w moczu wyprzedza jednak zmiany pozostałych wymienionych i pozwala na wcześniejsze wykrycie powikłań nerkowych cukrzycy [30]. Autorzy pracy dotyczącej zachowania się NGAL u pacjentów z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 zwrócili uwagę, że stężenie NGAL w surowicy tych pacjentów może być bardziej przydatne we wczesnym wykrywaniu nefropatii, a stężenie NGAL w moczu – w ocenie progresji choroby (korelowało dodatnio ze stężeniami w surowicy cystatyny C i kreatyniny, a ujemnie z wartością GFR). W badanej przez autorów grupie pacjentów stężenie NGAL w moczu wzrastało wraz z nasilaniem się albuminurii (od $1,56 \pm 1,89$ do $7,22 \pm 5,94$ $\mu\text{g/l}$), przy jednoczesnym obniżaniu się stężeń w surowicy (od $22,59 \pm 45,7$ do $4,32 \pm 3,89$ $\mu\text{g/l}$) [6].

Onkologia

W najnowszych doniesieniach wiele miejsca poświęca się badaniom nad rolą NGAL w onkogenezie oraz nad możliwościami wykorzystania tego białka w diagnostyce i leczeniu nowotworów. Obecny stan wiedzy nie pozwala jeszcze na umieszczenie oznaczania NGAL w aktualnych standardach onkologicznych, niemniej jednak wyniki dostępnych badań sugerują, że wkrótce może ono zająć istotne miejsce w onkologii, nie tylko jako przedmiot badań naukowych [31].

Wyniki badań na modelach zwierzęcych sugerują zwiększenie ekspresji tego białka w komórkach nowotworowych, indukujące apoptozę zdrowych komórek i umożliwiające wzrost masy guza oraz zwiększające ryzyko przerzutów. Obserwacje takie dotyczą m.in. raka piersi [32] i przewlekłej białaczki szpikowej [33]. Wykorzystanie przeciwciał przeciw NGAL w terapii

nowotworów piersi może zapobiec przerzutom odległym [34]. Istnieją również doniesienia, których autorzy wykazują antynowotworowe właściwości NGAL. W przypadku nisko zróżnicowanego raka trzustki udowodniono, że lipokalina 2 bierze udział w hamowaniu angiogenezy w guzie oraz zmniejszaniu zdolności komórek raka do naciekania [35]. Podwyższone stężenie NGAL w surowicy związane jest z gorszym rokowaniem w przypadku raka przełyku i żołądka [36,37]. Podejmowane są próby oznaczania kompleksu metyloproteinazy 9 i NGAL w moczu jako potencjalnego markera guzów mózgu [38].

Gastroenterologia, pulmonologia

Omawiane białko znajduje się również w kręgu zainteresowań gastroenterologów. Przykładami jednostek chorobowych, w których przedmiotem badań jest udział NGAL w procesie zapalnym i onkogenezie [39,40], są nieswoiste zapalenia jelit, zapalenie trzustki oraz nowotwory przewodu pokarmowego. Badania te stanowią próbę określenia przydatności NGAL jako markera rokowniczego [41,42]. W komórkach nabłonka jelita grubego zmienione zapalnie, zarówno na podłożu nowotworzenia, jak i w przebiegu

nieswoistych zapaleń, wzrasta ekspresja genu dla NGAL. W badaniach *in vivo* u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit stwierdzono podwyższone stężenie NGAL w moczu, odzwierciedlające stopień aktywności choroby [43].

W przebiegu ciężkiego ostrego zapalenia trzustki zaobserwowano wyższe stężenia lipokaliny 2 we krwi niż u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki o przebiegu łagodnym. Wczesne zakwalifikowanie chorych do właściwej grupy znajduje odzwierciedlenie w wyborze odpowiedniej strategii leczniczej, podyktowanej znacznie gorszym rokowaniem w grupie pacjentów o ciężkim przebiegu choroby [42].

Właściwości antybakteryjne oraz współdziałanie z metaloproteinazami skłania do uwzględnienia NGAL w badaniach nad patomechanizmem zmian w drogach ddechowych w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Podwyższone stężenie tego białka ma nie tylko ochronny wpływ na drogi oddechowe (jako czynnik ograniczający wzrost bakterii, często odpowiedzialnych za zaostrzenia POChP), ale także okazuje się przyczyniać do przebudowy tkanki płucnej, odpowiedzialnej za postępujące ograniczenie wydolności oddechowej pacjentów z POChP [44].

Tabela I. Wartości stężeń NGAL w surowicy i w moczu pacjentów w różnych stanach klinicznych
Table I. Serum and urine NGAL levels in patients with various pathologies

Jednostka chorobowa	Stężenie NGAL w grupach pacjentów				Stężenie NGAL w grupie kontrolnej	
	mocz		surowica			
Ostra niewydolność nerek [10]	nie badano		\bar{x} 355	min.–max. 166–1322 ng/ml	\bar{x} 80	min.–max. 55,5–85,5 ng/ml
Wstrząs septyczny [10]	nie badano		\bar{x} 302	min.–max. 151–570 ng/ml		
Schyłkowa przewlekła niewydolność nerek [9]	nie badano		\bar{x} 453	min.–max. 382–595 ng/ml	nie badano	
Ostra niewydolność krążenia zagrożona AKI [27]	nie badano		\bar{x} 194	min.–max. 150–292 ng/ml	nie badano	
Nefropatia w cukrzycy typu 2 [6]	\bar{x} 13,38	\pm SD \pm 21,65 μ g/l	\bar{x} 4,48	\pm SD \pm 3,13 μ g/l	nie badano	
Zakażenia dróg moczowych dzieci [48]	\bar{x} 91,02 ng/ml		nie badano		\bar{x} 14,29 ng/ml	
Stężenie predykcyjne dla AKI (metaanaliza różnych stanów klinicznych) [11]	nie badano		100–270 ng/ml		nie badano	
<i>osoby dorosłe</i>	nie badano		100–135 ng/ml		nie badano	
<i>dzieci</i>	nie badano		100–135 ng/ml		nie badano	
Ostre uszkodzenie nerek po podaniu środków kontrastowych [12]	\bar{x} 135	\pm SD \pm 32 ng/ml	\bar{x} 151	\pm SD \pm 34 ng/ml	\bar{x} 11,6	\pm SD \pm 2 ng/ml
POChP [44]	nie badano		\bar{x} 75,1	\pm SD \pm 31,8 ng/ml	\bar{x} 56,5	\pm SD \pm 22,0 ng/ml
						surowica 36 \pm 4 ng/ml

Pediatrics

Badania dotyczące populacji wieku rozwojowego nie są tak liczne, jak obejmujące populację dorosłych. Tematyka prac dotyczy problemów medycznych z opisanych wcześniej dziedzin. Różnice związane są m.in. z inną częstością występowania niektórych chorób w populacji dzieci i młodzieży. Na przykład prace z zakresu onkologii pediatricznej dotyczą chorych z guzami mózgu [45], a nie z nowotworami nabłonkowymi. Prace diabetologiczne obejmują pacjentów z cukrzycą typu 1 [46]. Zachwieja i wsp. podkreślają, że oznaczanie stężenia NGAL w surowicy dzieci chorych na cukrzycę może być badaniem bardziej czułym niż oznaczenie mikroalbuminurii [47]. Należy jednak zaznaczyć, że oznaczanie mikroalbuminurii jest obecnie uwzględnione w standardzie postępowania diagnostycznego, a czułość NGAL jako markera nefropatii wymaga dalszych badań.

Yilman i wsp. [48] wykazali istotnie statystycznie wyższe stężenia NGAL w moczu dzieci z rozpoznaniem zakażeniem dróg moczowych, zwłaszcza wysokie u pacjentów, u których na podstawie scyntygrafii nerek potwierdzono uszkodzenie miąższu nerek.

Badania kardiologiczne dotyczą m.in. udziału NGAL w powstawaniu zmian w naczyniach wieńcowych w przebiegu choroby Kawasaki. Zdaniem autorów, utrzymujące się w osoczu pacjentów z chorobą Kawa-

saki podwyższone stężenia NGAL i elastazy neutrofilowej po 3 miesiącach od początku choroby, świadczą o przedłużonej aktywacji układu neutrofilów – dłuższej niż dotychczas przewidywano [49]. Opisano udział NGAL w powstawaniu zmian w układzie oddechowym o charakterze dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych przedwcześnie, a także wzrost stężenia tego białka u noworodków z przetrwałym przewodem tętniczym [50].

PODSUMOWANIE

Dane przedstawione na podstawie przeglądu piśmiennictwa wskazują na złożoną biologiczną rolę NGAL. Przemawiają też za potencjalną przydatnością kliniczną oznaczania stężenia tego białka w licznych jednostkach chorobowych, co jednak wymaga kontynuacji badań, a zwłaszcza opracowania wartości referencyjnych, które umożliwią właściwą interpretację wyników. Przykładowe wartości stężeń NGAL uzyskane przez autorów wybranych prac cytowanych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli I. Zróżnicowana forma ich prezentacji w poszczególnych pracach dowodzi konieczności kontynuowania badań nad niewątpliwie ważną rolą NGAL w różnych jednostkach chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Flower D.R. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J.* 1996; 318: 1–14.
2. Tong Z., Wu X., Ovcharenko D., Zhu J., Chen C.S., Kehrer J.P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem. J.* 2005; 391: 441–448.
3. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengeløv H., Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 10425–10432.
4. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y. i wsp. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 407–413.
5. Schmidt-Ott K.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury – where do we stand today? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 762–764.
6. Yang Y.H., He X.J., Chen S.R., Wang L., Li E.M., Xu L.Y. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009; 36: 45–51.
7. Mitsnefes M.M., Kathman T.S., Mishra J. i wsp. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 101–108.
8. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and netrin-1: are they effectively improving the clinical management of sepsis-induced acute kidney injury (AKI)? *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2011; Suppl 2: 15–17.
9. Bataille A., Abbas S., Semoun O. i wsp. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation* 2011; 92: 1024–1030.
10. Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q. i wsp. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 1297–1303.
11. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1012–1024.
12. Hirsch R., Dent C., Pfrim H. i wsp. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 2089–2095.
13. Gaspari F., Cravedi P., Mandalà M. i wsp. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin. Pract.* 2010; 115: c154–c160.
14. Mishra J., Mori K., Ma Q. i wsp. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3073–3082.
15. Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W., Zoch-Zwierz W., Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 579–586.
16. Ding H., He Y., Li K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin. Immunol.* 2007; 123: 227–234.
17. Blumczynski A., Sołtysiak J., Lipkowska K. i wsp. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? *Blood Press* 2012; 21: 233–239.
18. Hinze C.H., Suzuki M., Klein-Gitelman M. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin anticipates the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2772–2781.
19. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 203–212.
20. Bourgeois E., Bataille A., Jacob L. Perioperative modifications in kidney function. *Presse Med.* 2009; 38: 1621–1629.
21. Cai L., Borowiec J., Xu S., Han W., Venge P. Assays of urine levels of HNL/NGAL in patients undergoing cardiac surgery and the impact of antibody configuration on their clinical performances. *Clin. Chim. Acta* 2009; 403: 121–125.

22. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Poniowski B., Malyszko J.S., Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2009; 31: 910–919.
23. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J.S., Pawlak K., Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology* 2008; 13: 153–156.
24. Leoncini G., Mussap M., Viazzi F. i wsp. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 1951–1956.
25. Bolignano D., Coppolino G., Lacquaniti A., Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40: 273–276.
26. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31: 72–80.
27. Aghel A., Shrestha K., Mullens W., Borowski A., Tang W.H. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2010; 16: 49–54.
28. Alvelos M., Lourenço P., Dias C. i wsp. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2011 Aug 26.
29. Thraill K.M., Moreau C.S., Cockrell G.E. i wsp. Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus; *Endocrine* 2010; 37: 336–343.
30. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32: 91–98.
31. Bolignano D., Donato V., Lacquaniti A. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: a new protein enters the scene. *Cancer Lett* 2010; 288: 10–16.
32. Wang L., Li H., Wang J. i wsp. C/EBP ζ targets to neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a repressor for metastasis of MDA-MB-231 cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1813: 1803–1813.
33. Leng X., Lin H., Ding T. i wsp. Lipocalin 2 is required for BCR-ABL-induced tumorigenesis. *Oncogene* 2008; 27: 6110–6119.
34. Leng X., Ding T., Lin H. i wsp. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res.* 2009; 69: 8579–8584.
35. Tong Z., Kunnumakkara A.B., Wang H. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2008; 68: 6100–6108.
36. Du Z.P., Lv Z., Wu B.L. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptor: independent prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 2011; 64: 69–74.
37. Wang H.J., He X.J., Ma Y.Y. i wsp. Expressions of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gastric cancer: a potential biomarker for prognosis and an ancillary diagnostic test. *Anat. Rec.* 2010; 293: 1855–1863.
38. Barresi V., Tuccari G., Barresi G. NGAL immunohistochemical expression in brain primary and metastatic tumors. *Clin. Neuropathol.* 2010; 29: 317–322.
39. Oikonomou K.A., Kapsoritakis A.N., Theodoridou C. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 519–530.
40. Bousserouel S., Kauntz H., Gossé F. i wsp. Identification of gene expression profiles correlated to tumor progression in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Int. J. Oncol.* 2010; 36: 1485–1490.
41. Cernaro V., Bolignano D., Donato V. i wsp. NGAL is a precocious marker of therapeutic response. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17: 844–849.
42. Chakraborty S., Kaur S., Muddana V. i wsp. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2050–2059.
43. Manfredi M.A., Zurakowski D., Rufo P.A., Walker T.R., Fox V.L., Moses M.A. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14: 1091–1096.
44. Eagan T.M., Damás J.K., Ueland T. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest* 2010; 138: 888–895.
45. Smith E.R., Zurakowski D., Saad A., Scott R.M., Moses M.A. Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 2378–2386.
46. McKittrick I.B., Bogaert Y., Nadeau K. i wsp. Urinary matrix metalloproteinase activities: biomarkers for plaque angiogenesis and nephropathy in diabetes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; 301: 326–333.
47. Zachwieja J., Soltysiak J., Fichna P. i wsp. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1445–1451.
48. Yilmaz A., Sevketoglu E., Gedikbasi A. i wsp. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2387–2392.
49. Biezeveld M.H., van Mierlo G., Lutter R. i wsp. Sustained activation of neutrophils in the course of Kawasaki disease: an association with matrix metalloproteinases. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141: 183–188.
50. Capoluongo E., Vento G., Lulli P. i wsp. Epithelial lining fluid neutrophil-gelatinase-associated lipocalin levels in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia and patency of ductus arteriosus. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21: 173–179.