

Rola galektyny 3 jako markera diagnostycznego i prognostycznego w kardiologii

The role of galectin 3 as a diagnostic and prognostic marker in cardiology

Przemysław Święcki, Małgorzata Knapp, Anna Lisowska

Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Galektyna 3 (Gal-3) to białko należące do rodziny lektyn. Jest produkowana pod wpływem czynników zapalnych przez różnego rodzaju komórki, między innymi związane bezpośrednio z rozwojem miażdżycy, jak na przykład makrofagi i komórki śródbłonna naczyniowego. Galektyna-3 jest biomarkerem związanym z zapaleniem i włóknieniem mięśnia sercowego u chorych z niewydolnością serca. Związek Gal-3 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego pozwala sądzić, że jest ona również obiecującym parametrem w ocenie rozwoju miażdżycy. Dotychczasowe badania sugerują, że może być przydatnym markerem w diagnostyce oraz ocenie rokowania zarówno w chorobie niedokrwiennej serca, jak i niewydolności serca.

Słowa kluczowe: galektyna 3, miażdżycy, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, choroba niedokrwiennej serca, niewydolność serca

Folia Cardiologica 2018; 13, 1: 29–34

Wstęp

Galektyna 3 (Gal-3, *galectin-3*) należy do grupy białek lektynowych wiążących beta-galaktozydazy. Jest wytwarzana przez aktywowane makrofagi i komórki śródbłonna pod wpływem czynników zapalnych. Jednym z głównych mechanizmów jej działania jest stymulacja proliferacji sercowych fibroblastów do wytwarzania kolagenu, co może prowadzić do patologicznego remodelingu mięśnia sercowego. W licznych badaniach wykazano, że stężenia Gal-3 są znacznie podwyższone u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (CHF, *chronic heart failure*) [1] i chorobą niedokrwiennej serca (IHD, *ischaemic heart disease*) [2]. Ponadto niektórzy badacze zaobserwowali, że może być ona czynnikiem rokowniczym w tej grupie pacjentów [3]. W ostatnich kilku latach badacze próbowali także ustalić jej związek z uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Galektyna 3

Galektyna 3 jest jedną z 15 izoform i najczęściej badanym białkiem lektynowym u ssaków [4]. Znana jest również jako Mac-2, CBP-35, RL29 lub eBP. Galektyna 3 bierze udział w aktywacji komórek i chemotaksji, procesach wzrostu i różnicowania komórek oraz apoptozie [4]. Wykazano, że uczestniczy ona w procesach nowotworowych, zapalenia i włóknienia

Ludzka Gal-3 ma masę cząsteczkową 35 kDa, kodowana jest przez pojedynczy gen – *LGALS3* zlokalizowany na chromosomie 14 w pozycji q21-q22 [5]. Cząsteczka Gal-3 wykazuje budowę domenową. Można w niej wyróżnić dwie domeny: N-końcową, zawierającą miejsce fosforylacji, oraz C-końcową, w obrębie której występuje sekwencja rozpoznająca węglowodany (CRD, *conserved carbohydrate-recognition-binding domain*) [5].

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Lisowska Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15–276 Białystok, e-mail: anlila@poczta.onet.pl

Podobnie jak inne galektyny, Gal-3 nie ma sekwencji sygnałowej, w związku z tym jest zlokalizowana głównie w cytoplazmie [6]. Ekspresję Gal-3 wykazano w wielu typach komórek, między innymi w neutrofilach, makrofagach, komórkach tucznych, fibroblastach, osteoklastach, komórkach nowotworowych. W tkankach Gal-3 najobficiej występuje w płucach, śledzionie, żołądku, okrężnicy, nadnerczach, macicy i jajnikach. Podwyższone stężenia stwierdzono w wielu stanach patologicznych przebiegających z włóknieniem, jak na przykład marskość wątroby, włóknienie płuc, zapalenie trzustki i niewydolność nerek [6]. Galektyna 3 wykazuje także wiele właściwości auto- i parakrynych, między innymi aktywuje neutrofile i limfocyty T, reguluje adhezję międzykomórkową, angiogenezę, wzrost i różnicowanie komórek oraz apoptozę.

Jednym z głównych szlaków jej działania jest wpływ na procesy włóknienia. Zwiększone wydzielanie Gal-3 stymuluje uwalnianie różnych mediatorów, między innymi transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor* β) i interleukin IL-1 (*interleukin 1*), IL-2 (*interleukin 2*) oraz nasila proliferację sercowych fibroblastów. Pobudzone fibroblasty syntetyzują białka macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM, *extracellular matrix*), zwłaszcza kolagen. Galektyna 3 stymuluje syntezę kolagenu, zwłaszcza typu I, przyczyniając się tym samym do zaburzenia homeostazy macierzy pozakomórkowej. Utrata równowagi między zawartością kolagenu typu I i III prowadzi do upośledzenia zarówno funkcji skurczowej, jak i rozkurczowej mięśnia sercowego i przyczynia się do progresji niewydolności serca [7].

Galektyna 3 a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Galektyna 3 może być użytecznym biomarkerem miażdżycy, a zwłaszcza procesu destabilizacji blaszek miażdżycowych. Jej stężenia wykazują dodatnią korelację z liczbą i uwypokowaniem blaszek miażdżycowych, między innymi w opuszcce tętnicy szyjnej [8]. Zaobserwowano, że osoby z miażdżycą obwodową miały wyższe stężenia Gal-3. Także chorzy z udarem niedokrwiennym mózgu w przebiegu miażdżycy dużych tętnic mają wyższe stężenia Gal-3, a to wiąże się z gorszym rokowaniem w ostrej fazie udaru [9]. Prawdopodobnie inhibicja Gal-3 powoduje regresję miażdżycy, co może być nową strategią terapii.

Wykazano, że podwyższone stężenia Gal-3 w osoczu wiążą się z wyższym ryzykiem śmiertelności ogólnej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i niewydolności serca [10].

Zaburzenia gospodarki lipidowej są uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Badacze zauważyli, że u młodych chorych (< 40. rż.) po przebytych zawale serca stężenie Gal-3 koreluje ze stężeniem cholesterolu frakcji nie-HDL (*high-density lipoprotein*) i frakcji HDL [11]. Zaobserwowano również, że u chorych na cukrzycę typu 2 wartości Gal-3 były wyższe niż u osób zdrowych [12].

Odkryto również, że w grupie chorych z niewydolnością serca, zarówno ostrą (AHF, *acute heart failure*), jak i CHF, wyższe stężenia Gal-3 wiązały się z wyższymi wartościami parametrów niewydolności nerek (cystatyny C i kwasu moczowego oraz obniżonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*]) [13].

Galektyna 3 a CHF

Niewydolność serca jest jednym z coraz większych problemów współczesnej kardiologii. Mimo znaczącego postępu w tej dziedzinie medycyny, rokowanie u chorych z CHF pozostaje poważne. Dostępne są liczne badania dotyczące związku Gal-3 z niewydolnością serca. Jest ona uważana za marker włóknienia i przebudowy miokardium w CHF. Zaobserwowano, że u pacjentów z CHF stężenia Gal-3 są znacząco wyższe niż u osób zdrowych [1]. Znalezione zależności między stężeniem Gal-3 a ryzykiem zgonu (w tym wewnątrzszpitalnego) lub ponownej hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby u pacjentów z CHF [3]. Zaobserwowano, że chorzy z CHF i stężeniem Gal-3 większym niż 25,9 ng/ml mają skłonność do szybszego postępu niewydolności serca, wcześniejszej hospitalizacji i zgonu [14]. W innym badaniu stwierdzono, że stężenia Gal-3 przekraczające 21 ng/ml u pacjentów z CHF korelują ze zwiększoną śmiertelnością w ciągu 26 miesięcy [15]. Ponadto stwierdzono dodatnią korelację Gal-3 z klasą czynnościową według *New York Heart Association* (NYHA) [13] oraz odwrotną zależność z frakcją wyrzutową lewej komory [1, 16]. Zaobserwowano również związek między stężeniem Gal-3 a innymi parametrami echokardiograficznymi związanymi z remodelingiem serca, jak na przykład wymiarem lewego przedsionka i końcoworozkurczowym wymiarem lewej komory (LVEDD, *left ventricular end diastolic diameter*) [16]. Inni badacze jednak nie potwierdzili takiej zależności – stężenie Gal-3 nie korelowało z echokardiograficznymi parametrami służącymi ocenie funkcjonowania i struktury mięśnia sercowego (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*], wskaźnik masy lewej komory [LVMI, *left ventricular mass index*], LVEDD, E/e' oraz strain) [17, 18]. W przeciwieństwie do innych biomarkerów w CHF, jak na przykład N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), stężenie Gal-3 jest niezależne od stanu hemodynamicznego pacjenta, jego przewodnienia, wieku, płci, funkcji nerek i rytmu dobowego [19]. Inni autorzy stwierdzili natomiast istotną zależność wartości predykcyjnej Gal-3 od funkcji nerek – przy GFR mniejszym lub równym 60 ml/min/1,73 m² rola tego białka znacząco się zmniejsza [20]. Stwierdzono bezpośredni związek między stężeniem Gal-3 a mikroalbuminurią. Sugeruje to możliwą rolę Gal-3 w progresji zespołu sercowo-nerkowego u pacjentów z CHF.

Zaobserwowano, że Gal-3 ma większą specyficzność niż NT-proBNP w predykcji CHF, ale niższą czułość

[16]. Wykazano, że pacjenci z CHF i wyższym stężeniem Gal-3 uzyskują większe korzyści z implantacji układu resynchronizującego z funkcją defibrylacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy defibrillator*) [21].

Badano również wpływ leków na stężenie Gal-3 w grupie pacjentów z niewydolnością serca. Dowiedziono, że chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) i podwyższonym do ponad 20 ng/ml stężeniem Gal-3 nie odnoszą korzyści z włączenia i intensyfikacji terapii spironolaktonem [22]. W innym badaniu natomiast zaobserwowano korzystny wpływ spironolaktonu u pacjentów z wyższymi wartościami Gal-3, którzy mieli lepsze rokowanie [23]. Badano również wpływ statyn. Okazało się, że chorzy z CHF o etiologii niedokrwiennej, u których stężenia Gal-3 są niskie (< 19 ng/ml), mogą odnieść korzyść z leczenia rosuwastatyną. Terapia zmniejszyła częstość zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [24]. U chorych z wysokim stężeniem Gal-3 leczonych walsartanem nie stwierdzono zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF. Korzyści z terapii tym sartanem odnosili chorzy z niskim stężeniem Gal-3 [25]. Osoby z niskim stężeniem Gal-3 odnosiły także korzyści ze zwiększania dawki beta-adrenolityku, podczas gdy u osób z wysokim stężeniem Gal-3 takiego związku nie zaobserwowano [23].

Kolejnym zagadnieniem jest niewydolność serca w przebiegu nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*). Stwierdzono podwyższone stężenie Gal-3 u chorych z PH – zarówno idiopatycznym, jak i w przebiegu chorób tkanki łącznej. Stężenie Gal-3 korelowało z klasą czynnościową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w tej grupie chorych. Uważa się, że Gal-3 może być markerem stanu czynnościowego i progresji tej choroby [26].

Oznaczanie stężenia Gal-3, razem z oceną kliniczną, od 2010 roku jest zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jako parametr rokowniczy w CHF. U pacjentów cechujących się niskim ryzykiem stężenie Gal-3 jest mniejsze niż 17,8 ng/ml, u tych z grupy ryzyka pośredniego mieści się w zakresie 17,8–25,9 ng/ml, a u zagrożonych wysokim ryzykiem przekracza 25,9 ng/ml [27]. Ograniczeniem wartości prognostycznej tych oznaczeń według FDA jest zależność stężenia tego białka od funkcji nerek. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być również wynikiem hemolizy, choroby nowotworowej, stanów chorobowych związanych z włóknieniem narządów oraz wysokim stężeniem gamma-globulin/czynnika reumatoidalnego. W wytycznych z 2013 roku *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) uznano, że Gal-3 może być rozważana jako dodatkowy biomarker w stratyfikacji ryzyka, zarówno w AHF, jak i CHF [28].

Galektyna 3 a AHF

U pacjentów z AHF stężenia Gal-3 są wyższe niż u osób zdrowych. Białko to nie pozwala jednak odróżnić chorych z upośledzoną i zachowaną funkcją skurczową lewej komory. U chorych z AHF Gal-3 jest predyktorem niekorzystnych zdarzeń. Badacze zaobserwowali, że wyższe stężenia Gal-3 przy przyjęciu do szpitala z powodu AHF są związane z gorszym rokowaniem i wyższym ryzykiem zgonu w ciągu 18 miesięcy [29]. W innych badaniach wykazano silną korelację stężenia Gal-3 z wczesnym ryzykiem zgonu (w ciągu 30 dni), ale słabą z późnym ryzykiem zgonu (w ciągu roku). Postuluje się, że Gal-3 oznaczana przy wypisaniu ze szpitala może służyć jako czynnik rokowniczy ryzyka rehospitalizacji w ciągu 60 dni [30].

Galektyna 3 a IHD

Naukowcy stale poszukują markerów służących do identyfikacji osób obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia IHD. Uważa się, że Gal-3 może służyć jako biomarker w identyfikacji pacjentów cechujących się dużym ryzykiem rozwoju miażdżycy i IHD. Zaobserwowano, że stężenia Gal-3 w grupie chorych na cukrzycę typu 2 wykazywały dodatnią korelację ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), wysokoczułym białkiem C-reaktywnym (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*), liczbą zajętych naczyń wieńcowych oraz liczbą i uwapnieniem blaszek miażdżycowych [8]. Stwierdzono również zależność między stężeniem Gal-3 a ryzykiem przedwczesnego (< 40. r.) zawału serca w populacji ogólnej [11]. Badacze zauważyli, że u osób z IHD stężenia Gal-3 są wyższe niż u osób zdrowych [2]. W ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) stężenia Gal-3 są wyższe niż w stabilnej IHD [31]. Najwyższe stężenie Gal-3 zarejestrowano wcześniej – w pierwszym tygodniu po zawale serca.

Badacze zaobserwowali również, że stężenie Gal-3 może korelować ze stopniem zaawansowania choroby wieńcowej, liczbą zajętych tętnic wieńcowych i skalą Gensini [2, 18, 31]. Sprzeczne dane dotyczą wpływu czasu wykonania przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) na stężenie Gal-3. Według niektórych badaczy u pacjentów, u których wcześniej wykonano angioplastykę wieńcową, stwierdza się niższe stężenia Gal-3 [32]. W innych badaniach nie wykazano wpływu PCI na wartość Gal-3 [33].

U chorych z ACS stężenie Gal-3 koreluje z rozwojem pozawałowej niewydolności serca w przyszłości. Stwierdzono zależność między stężeniem Gal-3 a rozległością zawału, wartością LVEF i wymiarem lewej komory [34]. Ponieważ Gal-3 odgrywa ważną rolę w przebudowie niedokrwionego mięśnia sercowego, badacze uważają, że inhibicja ekspresji Gal-3 może być potencjalnym celem przyszłej strategii leczenia zawału serca i hamowania progresji pozawałowej niewydolności serca.

Galektyna 3 ma również znaczenie rokownicze u chorych z IHD. Jest ona predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Badania pilotażowe wskazują, że stężenie Gal-3 powyżej 8,7 ng/ml jest niezależnym predyktorem zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych w obserwacji średnioterminowej [18].

Mimo licznych prac, których autorzy pokładali duże nadzieje w szerokim zastosowaniu Gal-3 w diagnostyce, ocenie zaawansowania i rokowania w IHD, istnieją również badania negujące rolę tego białka w IHD. W jednym z nich badacze nie stwierdzili zależności między stężeniem Gal-3 a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z IHD [35]. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku.

Galektyna 3 w migotaniu przedsionków

Badacze zaobserwowali związek Gal-3 z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). U pacjentów z przetrwałym AF stężenia tego białka w osoczu były wyższe niż u osób bez arytmii [4]. Podobną zależność stwierdzono u chorych z zespołem metabolicznym i AF. Ponadto zaobserwowano związek między stężeniem Gal-3 a czasem trwania arytmii. W grupie chorych z zespołem metabolicznym i utrwalonym AF zarejestrowano wyższe stężenie Gal-3 niż w grupie z przetrwałą arytmia [36].

Kolejnym zagadnieniem jest związek Gal-3 z trombo-gennością krwi u chorych z AF. Badacze zaobserwowali, że w grupie pacjentów z przetrwałą arytmia stężenie Gal-3 dodatnio koreluje z objętością uszka lewego przedsionka (LAA, *left atrial appendage*) i obecnością skrzepliny w lewym przedsionku w echokardiografii przezprzełykowej (TEE, *transesophageal echocardiography*) [37]. Ponadto wartości Gal-3 w osoczu wynoszące ponad 15 ng/ml wiążą się z wyższym ryzykiem nawrotu tej arytmii w grupie pacjentów po przebytej ablacji. Wskazuje to na obiecującą rolę Gal-3 jako predyktora nawrotu arytmii obok wymiaru lewego przedsionka [38].

Galektyna 3 a kardiomiopatie

Grupą chorób, w której dochodzi do włóknienia i przebudowy miokardium, są kardiomiopatie. To skłoniło badaczy do

próby wykorzystania Gal-3 w diagnostyce, ocenie rokowania i postępu choroby w tych jednostkach chorobowych.

Zaobserwowano związek stężenia Gal-3 w osoczu z występowaniem kardiomiopatii. U chorych – zarówno z kardiomiopatią przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), jak i arytmogenną kardiomiopatią prawej komory (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) – stężenia tego białka były wyższe niż u osób zdrowych [39, 40]. Nie stwierdzono natomiast zależności między stężeniem Gal-3 a wyliczonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego, wywiadem omdleń, wywiadem rodzinnym nagłego zgonu sercowego i parametrami echokardiograficznymi, takimi jak grubość ściany lewej komory, wielkość lewego przedsionka, gradient w drodze odpływu lewej komory (LVOT, *left ventricular outflow tract*) i LVEF [39]. Badacze zaobserwowali pozytywną zależność między stężeniem Gal-3 w osoczu a występowaniem arytmii komorowych – nietrwałym częstoskurczem komorowym (nsVT, *non-sustained ventricular tachycardia*) i przetrwałym częstoskurczem komorowym (sVT, *sustained ventricular tachycardia*) u chorych z ARVC [40].

Podsumowanie

Galektyna 3 jest białkiem ostrej fazy, które odzwierciedla proces zapalny w chorobach układu sercowo-naczyniowego, między innymi miażdżycy, IHD, ACS, niewydolności serca, kardiomiopatiach i arytmiach. Związek Gal-3 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego pozwala sądzić, że może być ona obiecującym markerem rozwoju miażdżycy, zarówno w jej fazie subklinicznej, jak i pełnoobjawowej, pozwalającym na wyodrębnienie osób należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów po przebyciu incydencie wieńcowym, czy też u chorych z niewydolnością serca, Gal-3 okazała się predyktorem niekorzystnego rokowania. Analiza dostępnych badań wskazuje, że Gal-3 wydaje się potencjalnym celem w profilaktyce i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Trafność tej hipotezy mogą rozstrzygnąć przyszłe badania kliniczne.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Galectin 3 (Gal-3) is a protein belonging to family lectins. Gal-3 is produced as a response to inflammatory mediators by several types of cells directly associated with atherosclerosis such as macrophages and endothelial cells. Galectin 3 represents a link between inflammation and fibrosis. Gal-3 is a biomarker associated with inflammation and cardiac fibrosis in patients with heart failure. Association of galectin 3 with cardiovascular risk factors suggest that it can be a promising marker of subclinical and symptomatic atherosclerosis. Previous research suggest that Gal-3 may be a useful diagnostics marker and prognostic factor in ischaemic heart disease and heart failure.

Key words: galectin 3, atherosclerosis, cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, heart failure

Folia Cardiologica 2018; 13, 1: 29–34

Piśmiennictwo

- Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metelskaya VA, et al. [Diagnostic value of biochemical markers in patients with chronic heart failure with reduced, borderline and preserved left ventricular ejection fraction]. *Kardiologija*. 2017; 57(3): 39–45, indexed in Pubmed: [28762934](#).
- Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? *J Investig Med*. 2016; 64(3): 764–770, doi: [10.1136/jim-2015-000041](#), indexed in Pubmed: [26912009](#).
- Sharma UC, Mosleh W, Chaudhari MR, et al. Myocardial and serum galectin-3 expression dynamics marks post-myocardial infarction cardiac remodelling. *Heart Lung Circ*. 2017; 26(7): 736–745, doi: [10.1016/j.hlc.2016.11.007](#), indexed in Pubmed: [28094123](#).
- Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1760(4): 616–635, doi: [10.1016/j.bbagen.2005.12.020](#), indexed in Pubmed: [16478649](#).
- Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: galectin-3. *Exp Eye Res*. 2011; 92(1): 2–3, doi: [10.1016/j.exer.2010.11.009](#), indexed in Pubmed: [21111733](#).
- de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(9): 811–817, doi: [10.1093/eurjhf/hfp097](#), indexed in Pubmed: [19648160](#).
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(8): 826–832, doi: [10.1093/eurjhf/hfq091](#), indexed in Pubmed: [20525986](#).
- Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015; 26(5): 396–401, doi: [10.1097/MCA.0000000000000252](#), indexed in Pubmed: [25887000](#).
- He XW, Li WL, Li C, et al. Serum levels of galectin-1, galectin-3, and galectin-9 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Sci Rep*. 2017; 7: 40994, doi: [10.1038/srep40994](#), indexed in Pubmed: [28112232](#).
- Imran TF, Shin HJ, Mathenge N, et al. Meta-analysis of the usefulness of plasma galectin-3 to predict the risk of mortality in patients with heart failure and in the general population. *Am J Cardiol*. 2017; 119(1): 57–64, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.09.019](#), indexed in Pubmed: [28247849](#).
- Winter MP, Wiesbauer F, Alimohammadi A, et al. Soluble galectin-3 is associated with premature myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46(5): 386–391, doi: [10.1111/eci.12605](#), indexed in Pubmed: [26880404](#).
- Jin Qh, Lou Yf, Li Ti, et al. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(11): 2109–2115, indexed in Pubmed: [23769567](#).
- Medvedeva EA, Berezin II, Shchukin YV, et al. [Galectin-3, markers of oxidative stress and renal dysfunction in patients with chronic heart failure]. *Kardiologija*. 2017; 57(3): 46–50, indexed in Pubmed: [28762935](#).
- McCullough PA, Olobatoka A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2011; 12(4): 200–210, indexed in Pubmed: [22249510](#).
- Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, et al. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol*. 2016; 64(6): 595–602, indexed in Pubmed: [27119370](#).
- Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(8): 1005–1011, indexed in Pubmed: [23661512](#).
- Stoltze Gaborit F, Bosselmann H, Kistorp C, et al. Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 117, doi: [10.1186/s12872-016-0290-7](#), indexed in Pubmed: [27246703](#).
- Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 309–317, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.022](#), indexed in Pubmed: [26828748](#).
- Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med*. 2017; 90(2): 129–132, doi: [10.15386/cjmed-751](#), indexed in Pubmed: [28559694](#).
- Zhang R, Zhang Y, An T, et al. Prognostic value of sST2 and galectin-3 for death relative to renal function in patients hospitalized for heart failure. *Biomark Med*. 2015; 9(5): 433–441, doi: [10.2217/bmm.15.12](#), indexed in Pubmed: [25985174](#).
- Stolen CM, Adourian A, Meyer TE, et al. Plasma galectin-3 and heart failure outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *J Card Fail*. 2014; 20(11): 793–799, doi: [10.1016/j.cardfail.2014.07.018](#), indexed in Pubmed: [25106783](#).
- Gandhi PU, Motiwala SR, Belcher AM, et al. Galectin-3 and mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2015; 169(3): 404–411.e3, doi: [10.1016/j.ahj.2014.12.012](#), indexed in Pubmed: [25728731](#).
- Sanders-van Wijk S, Masson S, Milani V, et al. TIME-CHF Investigators and the GISSI-HF Investigators. Interaction of galectin-3 concentrations with the treatment effects of β -blockers and ras blockade in patients with systolic heart failure: a derivation-validation study from TIME-CHF and GISSI-HF. *Clin Chem*. 2016; 62(4): 605–616, doi: [10.1373/clinchem.2015.246850](#), indexed in Pubmed: [26936932](#).
- Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. CORONA Study Group. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J*. 2012; 33(18): 2290–2296, doi: [10.1093/eurheartj/ehs077](#), indexed in Pubmed: [22513778](#).
- Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(5): 511–518, doi: [10.1093/eurjhf/hfs205](#), indexed in Pubmed: [23291728](#).
- Calvier L, Legchenko E, Grimm L, et al. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102(5): 390–396, doi: [10.1136/heartjnl-2015-308365](#), indexed in Pubmed: [26869635](#).
- Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, et al. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta*. 2015; 443: 48–56, doi: [10.1016/j.cca.2014.10.009](#), indexed in Pubmed: [25446877](#).

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. Writing Committee Members, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16): e240–e327, doi: [10.1161/CIR.Ob013e31829e8776](https://doi.org/10.1161/CIR.Ob013e31829e8776), indexed in Pubmed: [23741058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741058/).
29. Lala RI, Lungeanu D, Darabantiu D, et al. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00059-017-4538-5](https://doi.org/10.1007/s00059-017-4538-5), indexed in Pubmed: [28235980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235980/).
30. Sudharshan S, Novak E, Hock K, et al. Use of biomarkers to predict readmission for congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2017; 119(3): 445–451, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.10.022](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.022), indexed in Pubmed: [27939586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939586/).
31. Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24(4): 905–913, doi: [10.1177/039463201102400409](https://doi.org/10.1177/039463201102400409), indexed in Pubmed: [22230397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230397/).
32. Milner TD, Viner AC, MacKinnon AC, et al. Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. *Acta Cardiol*. 2014; 69(6): 595–602, doi: [10.2143/AC.69.6.1000001](https://doi.org/10.2143/AC.69.6.1000001), indexed in Pubmed: [25643429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643429/).
33. Kruk M, Menon V, Kądziała J, et al. Impact of percutaneous coronary intervention on biomarker levels in patients in the subacute phase following myocardial infarction: the Occluded Artery Trial (OAT) biomarker ancillary study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013; 13: 91, doi: [10.1186/1471-2261-13-91](https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-91), indexed in Pubmed: [24156746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24156746/).
34. Bivona G, Bellia C, Lo Sasso B, et al. Short-term changes in Gal 3 circulating levels after acute myocardial infarction. *Arch Med Res*. 2016; 47(7): 521–525, doi: [10.1016/j.arcmed.2016.12.009](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.12.009), indexed in Pubmed: [28262193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262193/).
35. Jansen H, Koenig W, Jaensch A, et al. Prognostic utility of galectin-3 for recurrent cardiovascular events during long-term follow-up in patients with stable coronary heart disease: results of the KAROLA Study. *Clin Chem*. 2016; 62(10): 1372–1379, doi: [10.1373/clinchem.2016.257550](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.257550), indexed in Pubmed: [27540030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540030/).
36. A VA, Zaslavskaya EL, Soboleva AV, et al. [Galectin-3 in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Kardiologija*. 2016; 56(6): 41–45, doi: [10.18565/cardio.2016.6.17-22](https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22), indexed in Pubmed: [28290846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290846/).
37. Kocyigit D, Gurses KM, Yalcin MU, et al. Serum galectin-3 level as a marker of thrombogenicity in atrial fibrillation. *J Clin Lab Anal*. 2017; 31(6), doi: [10.1002/jcla.22120](https://doi.org/10.1002/jcla.22120), indexed in Pubmed: [28295609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295609/).
38. Clementy N, Benhenda N, Piver E, et al. Serum galectin-3 levels predict recurrences after ablation of atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2016; 6: 34357, doi: [10.1038/srep34357](https://doi.org/10.1038/srep34357), indexed in Pubmed: [27677964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677964/).
39. Gawor M, Śpiewak M, Janas J, et al. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol*. 2017; 75(10): 997–1004, doi: [10.5603/KP.a2017.0118](https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0118), indexed in Pubmed: [28612913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612913/).
40. Oz F, Onur I, Elitok A, et al. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiol*. 2017; 72(4): 453–459, doi: [10.1080/00015385.2017.1335371](https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371), indexed in Pubmed: [28705047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705047/).