

Galektyna 3 jako biomarker chorób układu sercowo-naczyniowego

Galectin 3 as a biomarker in cardiovascular diseases

ŁUKASZ PRACZYK ^{1/}, KAROLINA HOFFMANN ^{2/}, WIESŁAW BRYL ^{2/}

^{1/} Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

^{2/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Galektyna 3 jest białkiem z grupy lektyn, związanym z procesami adhezji i interakcji międzykomórkowych, produkowanym w wielu tkankach organizmu. Szczególne zainteresowanie budzi rola galektyny 3 w przebudowie włóknistej mięśnia sercowego i ścian naczyń krwionośnych. W licznych badaniach wykazano związek pomiędzy podwyższonym stężeniem galektyny 3 w surowicy a ryzykiem progresji takich chorób, jak niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, arytmie i miażdżycy naczyń krwionośnych. Ponieważ choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią pierwszoplanowy problem w kontekście zdrowia publicznego, wiarygodna ocena rokowania dzięki zastosowaniu galektyny 3 może przynieść korzyść w zakresie poprawy zdrowia populacyjnego.

Słowa kluczowe: galektyna 3, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, miażdżycy, arytmia

Galectin 3 is a protein from the group of lectins, associated with the processes of adhesion and intercellular interaction, and produced in many tissues of the body. Of particular interest is the role of galectin 3 in fibrous remodelling of the myocardium and the walls of blood vessels. Numerous studies have demonstrated a relationship between elevated galectin 3 serum and the risk of progression of such diseases as heart failure, coronary heart disease, arrhythmia and atherosclerosis. As cardiovascular diseases are a major problem in the context of public health, the reliable assessment of prognosis through the use of galectin 3 may be beneficial in improving the population's health.

Key words: galectin 3, heart failure, coronary heart disease, atherosclerosis, arrhythmia

© Hygeia Public Health 2019, 54(2): 75-79

www.h-ph.pl

Nadesłano: 06.05.2019

Zakwalifikowano do druku: 20.05.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. med. Łukasz Praczyk

Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań

tel. 693 97 33 32, e-mail: lukasz.praczyk@gmail.com

Galektyna 3 (Gal-3, galectin-3), znana także jako Mac-2, CBP-35, RL29 lub eBP, należy do lektyn, grupy białek wiążących β -galaktozydazy [1, 2]. Jest kodowana przez gen LGALS3 obecny na chromosomie 14 w pozycji q21-q22 [3, 4]. Białko Gal-3 wykryto w cytoplazmie komórek nowotworowych, a także wielu komórek uczestniczących w reakcjach zapalnych i procesach włóknienia, w tym makrofagów, komórek tłuszczowych, neutrofilów, fibroblastów czy osteoklastów [5-7]. Galektyna 3 jest obecna także w przestrzeni pozakomórkowej, w której poprzez oddziaływanie z receptorami powierzchniowymi i glikoproteinami indukuje przezbłonowe szlaki przekazywania sygnałowego. Działa auto- i parakrynnie, m.in. pobudza neutrofile i limfocyty T, wpływa na adhezję międzykomórkową, angiogenezę, wzrost i różnicowanie komórek oraz apoptozę [8, 9]. Do narządów, w których wykazano dużą ekspresję białka Gal-3 należą: płuca, śledziona,

żółądek, okrężnica, nadnercza, macica i jajniki, a do tych z mniej zaznaczoną jej obecnością – serce, nerki, mózg, trzustka i wątroba [10].

Dotychczasowe badania skoncentrowane na poznaniu funkcji galektyny 3 wskazują, że jej stężenie koreluje z nasileniem procesu zapalnego w chorobach układu sercowo-naczyniowego, w tym szczególnie w niewydolności serca, chorobie niedokrwiennej serca, arytmiami oraz miażdżycy naczyń krwionośnych [4, 10]. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią podstawowy problem zdrowia publicznego i pierwszą przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce. Związek tego białka ostrej fazy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego sugeruje, że może być ono obiecującym markerem patologicznej przebudowy mięśnia sercowego oraz naczyń krwionośnych, pomocnym w wyodrębnieniu osób należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego

[11]. Wykorzystanie Gal-3 w ocenie rokowania u pacjentów z chorobami serca i naczyń krwionośnych może przynieść korzystne skutki w zakresie zdrowia populacji.

Galektyna 3 a niewydolność serca

W wielu badaniach doświadczalnych stwierdzono, iż stężenie galektyny 3 jest istotnie podwyższone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i to w sposób niezależny od podłoża tego procesu. Udowodniono, że jednym z głównych mechanizmów działania galektyny 3 jest stymulacja proliferacji sercowych fibroblastów oraz produkcji kolagenu, co może być odpowiedzialne za patologiczną przebudowę mięśnia sercowego i następczy rozwój niewydolności serca [12-16]. Niektórzy badacze bezpośrednio wskazują na galektynę 3 jako czynnik indukujący rozwój niewydolności mięśnia sercowego, a także postulują, aby zahamowanie jej działania uznać za nowy cel terapeutyczny [13, 17]. Dzięki uzyskanym laboratoryjnie inhibitorom Gal-3 przeprowadzono w ostatnim czasie szereg badań nad możliwością powstrzymania procesu zapalnego i postępującego włóknienia mięśnia sercowego. Li i wsp. porównywali na podstawie modelu króliczego niewydolności serca po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego, zastosowanie inhibitora Gal-3 i peryndoprylu w prewencji przebudowy włóknistej mięśnia sercowego. Uzyskano podobne wyniki w zakresie zahamowania włóknienia w przypadku obu grup leków [18]. Postulowano również, że wzrost stężenia Gal-3 jest związany z nadmierną stymulacją adrenergiczną [11, 19], jednak nie udowodniono dotychczas klinicznych korzyści z zastosowania inhibitorów Gal-3 w kardiomiopatii związanej ze stymulacją receptorów β [20]. Jako, że dane związane z terapeutyczną rolą inhibitorów Gal-3 są obecnie nieliczne, w niniejszej publikacji skupiono się na roli galektyny 3 jako biomarkera chorób układu sercowo-naczyniowego.

Aktualnie powszechnie stosowanymi markerami laboratoryjnymi niewydolności serca są peptydy natriuretyczne, zwłaszcza typu B (BNP) i N-końcowy fragment pro-BNP (NT-proBNP), których stężenie wzrasta w surowicy w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe mięśnia sercowego, jednakże jest ono osobniczo zmiennie. Ponieważ zanotowano zależność tych parametrów od wieku, płci, funkcji nerek, pory dnia, stanu wolemii, poszukuje się bardziej stabilnych biomarkerów schorzeń sercowo-naczyniowych [21].

W przeciwieństwie do stosowanych obecnie biomarkerów niewydolności serca, w przypadku Gal-3 wzrost jej stężenia w mniejszym stopniu koreluje ze stanem hemodynamicznym, a w większym stopniu z nasileniem stanu zapalnego mięśnia sercowego i nasileniem procesu włóknienia [11, 22].

W jednym z pierwszych badań dedykowanych ocenie wartości diagnostycznej galektyny-3, tj. w badaniu PREVEND (*Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease*), obserwowano przez około 10 lat niespełna 8 tys. osób, wykazując istotny statystycznie związek między stężeniem Gal-3 a cukrzycą, nikotynizmem, nadciśnieniem tętniczym, stężeniem lipidów w surowicy krwi, BMI, funkcją nerek oraz stężeniem biomarkerów, takich jak hs-CRP (*High-sensitivity C-reactive protein* – wysokoczułe białko C-reaktywne) i NT-proBNP. De Boer i wsp. stwierdzili w tym badaniu istotną zależność między stężeniem galektyny 3 a wiekiem i płcią badanych. Wykazali również, iż wyższe stężenie Gal-3 korelowało ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast nie zanotowali związku z ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych [12].

Związek między stężeniem Gal-3 a rokowaniem w przewlekłej niewydolności serca w klasie NYHA (*New York Heart Association*) III i IV był przedmiotem analizy w badaniu DEAL-HF (*Deventer-Alkmaar Heart Failure Study*). Na podstawie kilkuletniej obserwacji (średnio $4,0 \pm 1,9$ lat) wykazano, że: 1. pierwsze, wyższe wyjściowe stężenie Gal-3 wiązało się z niekorzystnym rokowaniem, 2. w kolejnych kwartylach stężeń Gal-3 ryzyko zgonu chorych wzrastało proporcjonalnie, a wartość predykcyjna markera nie zależała od wieku, płci oraz stężenia NT-proBNP. Ponadto zaobserwowano, że choć wyższe stężenia Gal-3 były istotnie związane z nasileniem zaburzeń filtracji nerkowej, po korekcie dla eGFR (*estimated glomerular filtration rate* – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego) galektyna 3 zachowała swoją wartość prognostyczną [23].

Znaczenie prognostyczne Gal-3 u pacjentów zarówno z ostrą, jak i przewlekłą niewydolnością serca, oceniali Shah i wsp. Badacze stwierdzili, że podwyższone stężenie tego białka korelowało z większym zaawansowaniem zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory oraz czynności skurczowej prawej komory, wyższym ciśnieniem w tętnicy płucnej, stopniem niedomykalności mitralnej lub trójdzielnej oraz z wyższym stężeniem NT-proBNP. W analizie wieloczynnikowej metodą regresji Coxa stężenie Gal-3 było predyktorem 4-letniej śmiertelności niezależnie od echokardiograficznych wskaźników ryzyka. Shah i wsp. zanotowali, że śmiertelność u pacjentów ze stężeniem Gal-3 powyżej mediany ($Me=15,0$ ng/ml) wynosiła 63%, a u pacjentów z wartościami poniżej mediany – 37% ($p=0,003$) [24].

Już w 2006 r. Van Kimmenade i wsp. wskazywali na korzyści diagnostyczne płynące z równoczesnego oznaczania Gal-3 i NT-proBNP u pacjentów zgłaszających się do szpitala z powodu duszności. Autorzy stwierdzili, że galektyna 3 była silniejszym predyk-

torem zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do NT-proBNP (AUC=0,74; $p < 0,0001$ vs. 0,67; $p < 0,009$), natomiast łączna interpretacja stężeń tych białek była najlepszym narzędziem do oceny rokowania u chorych z niewydolnością serca [25]. Do nieco innych wniosków doszli Stoica i wsp., którzy w badaniu opublikowanym w 2018 r. oznaczali jednocześnie stężenie NT-proBNP i Gal-3 u pacjentów z ostrą dusznością przyjmowanych do oddziału ratunkowego. Autorzy wykazali porównywalną wartość diagnostyczną obu biomarkerów w różnicowaniu sercowej i pozasercowej przyczyny duszności, jednakże wskazali na szczególną korzyść łącznej interpretacji stężeń obu markerów w sytuacjach klinicznie wątpliwych [26].

Użyteczne wydaje się oznaczanie Gal-3 celem różnicowania pacjentów z HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction* – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową) od pacjentów bez niewydolności serca. HFpEF jest często niedostatecznie zdiagnozowanym schorzeniem związanym z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia na poziomie jedynie 43% [27]. W prospektywnym, randomizowanym badaniu PARAMOUNT (*Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) Zile i wsp. wykazali korelację stężenia galektyny 3 w surowicy z obecnością i ciężkością HFpEF [28]. Podobne wyniki uzyskali Cui i wsp. [29].

Galektyna 3 a miażdżyca

Dostępne dane wskazują na istnienie zależności między stężeniem galektyny 3 a zaawansowaniem procesu miażdżycowego. Badając pacjentów z objawową chorobą miażdżycową tętnic obwodowych, Fort-Gallifa i wsp. stwierdzili wzrost ekspresji tkankowej galektyny 3 w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono też istotnie statystycznie wyższe stężenia Gal-3 w surowicy u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych w stosunku do grupy kontrolnej [30]. W badaniu przeprowadzonym przez Ozturk i wsp. stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem Gal-3 w surowicy a liczbą i stopniem uwapnienia blaszek miażdżycowych, m.in. w opuszcze tętnicy szyjnej [31]. Z kolei Winter i wsp. donieśli, że w populacji młodych chorych (<40 r.ż.) po przebytych zawałach serca stężenie Gal-3 koreluje ze stężeniem HDL-cholesterolu (*high-density lipoprotein*) oraz frakcji nie-HDL [32]. Również badania przeprowadzone na pacjentach chorujących na cukrzycę typu 2 wykazały wyższe stężenia Gal-3 w tej grupie w porównaniu do zdrowej populacji [33]. Warto też zwrócić uwagę na opublikowaną w 2017 r. metaanalizę Imrana i wsp., z której wynika, że stężenia Gal-3 w osoczu wiążą się z wyższym ryzykiem śmiertelności ogólnej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i niewydolności serca [34].

Galektyna 3 a choroba niedokrwienna serca

W populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca stężenie Gal-3 jest wyższe w porównaniu do wartości u osób zdrowych [35], w podgrupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW – *acute coronary syndrome* – ACS) istotnie wyższe w porównaniu do stężenia u pacjentów w stabilnym okresie choroby [36], a najwyższe jest w pierwszym tygodniu po OZW. Niektórzy badacze wykazali istnienie korelacji między stężeniem galektyny 3 a stopniem zaawansowania choroby niedokrwiennej serca, liczbą zajętych naczyń wieńcowych oraz skalą Gensini [35-37]. Bivona i wsp. zaobserwowali zależność między stężeniem galektyny 3 a rozległością zawału, frakcją wyrzutową i wymiarem lewej komory [38]. W ww. badaniach stężenie Gal-3 okazało się również predyktorem niekorzystnego rokowania u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Biorąc pod uwagę rolę galektyny 3 w przebudowie niedokrwionego mięśnia sercowego, postuluje się, że w przyszłości zahamowanie ekspresji Gal-3 może być potencjalnym elementem leczenia OZW oraz zapobiegania rozwojowi pozawałowej niewydolności serca [38, 39].

Istnieją też dane wskazujące na ograniczone znaczenie prognostyczne galektyny 3 w populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem mięśnia sercowego. W projekcie KAROLA Study poddano 13-letniej obserwacji ponad 1000 pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i finalnie nie stwierdzono zależności między stężeniem Gal-3 a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [40].

Galektyna 3 a zaburzenia rytmu serca

Od wielu lat toczą się prace badawcze mające na celu wykrycie użytecznego predyktora wystąpienia częstych arytmii nadkomorowych, szczególnie migotania i trzepotania przedsionków. W prowadzonym od 1996 do 2013 r. badaniu ARIC, Fashanu i wsp. oznaczyli stężenia Gal-3 w surowicy ponad 8 tys. pacjentów, u których weryfikowano po zakończeniu 15-17-letniego okresu obserwacyjnego, obecność napadowego lub utrwalonego migotania przedsionków (AF). Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem Gal-3 a występowaniem incydentów migotania przedsionków [41]. Z kolei Clementy i wsp. badali związek między stężeniem galektyny 3 a rokowaniem odnośnie utrzymania rytmu zatokowego u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricle ejection fraction* – LVEF) poddawanych ablacji. Wykazano istotną statystycznie zależność między stężeniem Gal-3 a nawrotem migotania przedsionków po rocznej obserwacji: w grupie pacjentów ze stężeniem Gal-3 <26 ng/ml, 95% nie miało nawrotu AF, zaś w grupie ze stężeniem ≥ 26 ng/ml – jedynie 46% ($p < 0,0001$) [42]. Odmienne wnioski

sformułowali Celik i wsp., którzy nie stwierdzili statystycznie istotnego związku między stężeniem Gal-3 a częstością nawrotów AF po zabiegu izolacji żył płucnych drogą krioablacji [43].

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań nad galektyną 3 są obiecujące i sugerują, że może być ona potencjalnym celem w diagnostyce i terapii chorób sercowo-naczyniowych. Jest ona już obecnie wykorzystywana w praktyce klinicznej w niektórych ośrodkach jako biomarker, szczególnie w zakresie rokowania w niewydolności serca. Dodatnia wartość predykcyjna jej stężenia, szczególnie interpretowana łącznie ze stężeniem NT-proBNP, jest potwierdzona w licznych badaniach [12, 23, 25, 26]. Należy jednak pamiętać, że według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, brak jest obecnie wystarczających dowodów do zastosowania oznaczeń Gal-3 w rutynowej diagnostyce niewydolności serca [21].

Użyteczność galektyny 3 jako celu terapeutycznego chorób sercowo-naczyniowych ocenia się aktualnie w badaniach z zastosowaniem inhibitorów Gal-3, takich jak np. modyfikowana pektyna cytrusowa (*Modified Citrus Pectins – MCP*) [18]. Jako że rola Gal-3 w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych jest dość dobrze poznana [10, 22] wydaje się, że bardzo korzystne dla poprawy rokowania ogólnego pacjentów byłoby zahamowanie przebudowy włóknistej tkanek, przebudowy związanej z działaniem Gal-3. W chwili obecnej uzyskanie środka terapeutycznego, którego skuteczność byłaby przeważająca nad obecnie stosowanymi, dobrze udokumentowanymi metodami leczenia chorób sercowo-naczyniowych, wymaga dalszych badań.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- De Filippi CR, Felker GM. Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling, and progression. *Eur Cardiol* 2010, 6(2): 33-36.
- Hughes RC. Mac-2: a versatile galactose-binding protein of mammalian tissues. *Glycobiology* 1994, 4(1): 5-12.
- Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: galectin-3. *Exp Eye Res* 2011, 92(1): 2-3.
- Pinnelli VBK, Sirsiker M, Silvia WD. Galectin-3: a novel biomarker. *Intl J Chem Pharm Res* 2013, 2(3): 81-94.
- Krześlak A, Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004, 9(2): 305-328.
- Yu L, de Boer RA. Role of galectin-3 pathways in the pathogenesis of cardiac remodeling and heart failure. [in:] *Cardiac remodeling molecular mechanisms*. T. 5. Jugdutt BI, Dhalla NS (eds). Springer, New York 2013: 97-111.
- Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1760(4): 616-635.
- Hughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999, 1473(1): 172-185.
- Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Res Rep Clin Cardiol* 2013, 4: 13-22.
- 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.
- Nguyen MN, Su Y, Vizi D, et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. *Sci Rep* 2018, 8(1): 8213.
- de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansvoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012, 272(1): 55-64.
- de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010, 7(1): 1-8.
- Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103(13): 5060-5065.
- Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(14): 1249-1256.
- Morrow DA, O'Donoghue ML. Galectin-3 in cardiovascular disease: a possible window into early myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(14): 1257-1258.
- Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004, 110(19): 3121-3128.
- Li S, Li S, Hao X, et al. Perindopril and a galectin-3 inhibitor improve ischemic heart failure in rabbits by reducing Gal-3 expression and myocardial fibrosis. *Front Physiol* 2019, 10: 267.
- Zhao WB, Lu Q, Nguyen MN, et al. Stimulation of β -adrenoceptors up-regulates cardiac expression of galectin-3 and BIM through the Hippo signalling pathway. *Br J Pharmacol* 2019, 176(14): 2465-2481.
- Nguyen MN, Su Y, Kiriazis H, et al. Upregulated galectin-3 is not a critical disease mediator of cardiomyopathy induced by β 2-adrenoreceptor overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018, 314(6): H1169-H1178.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia* 2016, 74(10): 1037-1147.

22. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics* 2018, 8(3): 593-609.
23. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010, 99(5): 323-328.
24. 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.
25. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48(6): 1217-1220.
26. Stoica A, Şorodoc V, Lionte C, et al. Acute cardiac dyspnea in the emergency department: diagnostic value of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and galectin-3. *J Int Med Res* 2018, 47(1): 159-172.
27. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008, 29(3): 339-347.
28. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, et al. Plasma biomarkers reflecting profibrotic processes in heart failure with a preserved ejection fraction: data from the prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction study. *Circ Heart Fail* 2016, 9(1): e002551.
29. Cui Y, Qi X, Huang A, et al. Differential and predictive value of galectin-3 and soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) in heart failure with preserved ejection fraction. *Med Sci Monit* 2018, 24: 5139-5146.
30. Fort-Gallifa I, Hernández-Aguilera A, García-Heredia A, et al. Galectin-3 in peripheral artery disease. Relationships with markers of oxidative stress and inflammation. *Int J Mol Sci* 2017, 18(5): E973.
31. 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.
32. 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.
33. Jin Q, Lou Y, Li T, et al. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Eng)* 2013, 126(11): 2109-2115.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Fashanu OE, Norby FL, Aguilar D, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2017, 192: 19-25.
42. Clementy N, Garcia B, André C, et al. Galectin-3 level predicts response to ablation and outcomes in patients with persistent atrial fibrillation and systolic heart failure. *PLoS One* 2018, 13(8): e0201517.
43. Celik AI, Kanadasi M, Demir M, et al. Predictors of the paroxysmal atrial fibrillation recurrence following cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Assessment of left atrial volume, left atrial volume index, galectin-3 level and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2019, 19(1): 9-14.