



Relation entre le taux de Galectine-3 et la sévérité de la maladie coronaire dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

Relationship between Galectin-3 levels and severity of coronary artery disease in ST elevation myocardial infarction

Habib Ben Ahmed¹, Kahena Bouzid², Emna Allouche¹, Houssem Boussaid¹, Mourad Kamoun², Sirine Lahiani², Ahlem Bartkiz², Wejdane Ouechtati¹, Leila Bazdeh¹

1- service de cardiologie, Hôpital Charles Nicolle / Faculté de médecine, Université Tunis El Manar -Tunis, Tunisie,

2- Service de Biochimie Clinique, Hôpital Charles Nicolle / faculté de médecine, Université Tunis El Manar-Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction: La galectine-3 (Gal-3) représente un nouveau marqueur de fibrogénèse et d'inflammation. Sa place dans les cardiopathies ischémiques n'est pas bien établie.

Objectif : chercher une corrélation entre la Gal-3 et la sévérité de la maladie coronaire chez les patients admis pour un infarctus du myocarde (IDM) avec élévation du segment ST.

Patients et méthodes: il s'agit d'une étude prospective portant sur 62 patients hospitalisés pour un IDM avec élévation du segment ST. La diffusion de la maladie athéromateuse coronaire a été évaluée en déterminant le nombre de lésions coronaires dont le degré de sténose dépassait 50%, le nombre de troncs épicaudiques coronaires atteints, et par le calcul du score de Gensini. Les dosages de Gal-3 à l'admission ont été effectués sur miniVIDAS (BioMérieux).

Résultats : L'âge moyen de la population était de 56±11 ans avec une prédominance masculine. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient dominés par le tabagisme avec 80.6% des patients, suivi par l'HTA (35.5%), le diabète (29%), et la dyslipidémie (24.2%). Le taux de Gal-3 était de 17±11ng/ml. Aucune association significative n'a été objectivée entre la Gal-3 et le nombre de troncs épicaudiques coronaires atteints (p=0.82) et le score de Gensini (p=0.4). En revanche, il existe une corrélation significative entre le nombre de lésions coronaires et le taux de Gal-3 (p=0.04).

Conclusion: Le taux de Gal-3 est significativement associé au nombre de sténoses coronaires au décours d'un IDM avec sus décalage de ST.

Mots-clés: Galectine 3 ; infarctus du myocarde ; athérosclérose.

SUMMARY

Background: Galectin-3 is a new biomarker assumed to reflect fibrogenesis and inflammation. We aimed to investigate the relation of Gal-3 with the severity of coronary artery disease in patients with ST elevation myocardial infarction.

Methods: The prospective study enrolled 62 patients with ST elevation myocardial infarction who underwent coronary angiography. The burden of atherosclerosis was assessed by the number of involved vessels, the number of coronary lesions with a stenosis diameter more than 50% and the Gensini score. Gal-3 levels were measured on admission on miniVIDAS (BioMérieux).

Results: The mean age of the patients was 56±11 years old; 93.5% were males. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia were respectively 29%, 35.5% and 24.2%. Among patients, 80.6% were active smokers.

Mean level of Gal-3 was 17±11 ng/ml and didn't differ significantly from the number of involved coronary vessels (p=0.82) and the Gensini score (p=0.4). There was a positive correlation between the number of coronary lesions with a stenosis diameter greater than 50% and Gal-3 (p=0.04).

Conclusion: In patient with ST elevation myocardial infarction we found a positive correlation between the number of coronary stenosis and Gal-3 level.

Keys-words: Galectin; myocardial infarction; atherosclerosis.

Correspondance

Habib Ben Ahmed

E-mail : halfaouine2002@yahoo.fr

INTRODUCTION

La Galectine-3 (Gal-3) est une protéine glycosylée sécrétée par les macrophages activés. Elle joue un rôle dans la régulation de plusieurs processus inflammatoires et représente un marqueur de fibrose (1, 2). Son implication dans la fibrogenèse a été démontrée dans plusieurs organes tels que le foie (3), les reins (4) et le cœur (2).

La Gal-3 représente un marqueur biologique, qui augmente en cas d'infarctus du myocarde (IDM) et qui est corrélé de façon indépendante à la mortalité, et à la progression de l'insuffisance cardiaque (5-7).

En cas de syndrome coronaire aigu (SCA), la diffusion de la maladie athéromateuse coronaire constitue un facteur pronostique péjoratif. La relation entre le niveau de la Gal-3 et la sévérité et l'extension de l'atteinte coronaire n'est pas bien établie. L'objectif de cette étude était d'analyser la relation entre la Gal-3 et le statut coronaire au décours d'un IDM avec élévation du segment ST.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective portant sur 62 patients admis pour un IDM avec élévation du segment ST inaugural, entre novembre 2018 et juin 2019. Les critères de non-inclusion étaient le choc cardiogénique, une insuffisance rénale aiguë ou chronique, et la grossesse.

Tous les patients ont bénéficié au cours de l'hospitalisation d'une échographie cardiaque, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été calculée par la méthode Simpson biplan. Une coronarographie a été réalisée systématiquement soit dans le cadre d'une angioplastie primaire ou de sauvetage ou à visée diagnostique après succès de la fibrinolyse. Les coronarographies ont été réalisées essentiellement par voie radiale, avec un système radiologique numérique 'General Electrics' par cathétérisme rétrograde en utilisant des cathéters de 5 ou 6 french de diamètre.

La diffusion de la maladie athéromateuse a été évaluée en déterminant le nombre de sténoses coronaires dont le degré de réduction du diamètre dépasse 50%, le statut coronaire (mono-tronculaire, bi-tronculaire ou tri-tronculaire) selon le nombre d'artères épicaudales majeures atteintes

et enfin, par le calcul du score de Gensini. Ce dernier s'obtient par la sommation des pourcentages de sténose des différentes lésions sur les trois axes, chaque lésion étant multipliée par un facteur de gravité selon l'artère coronaire concernée, le degré de sténose et la localisation (proximale, moyenne ou distale) (8). Le score de Gensini a été calculé après revascularisation de la lésion coupable. Par ailleurs, l'analyse de la sévérité des sténoses était basée sur une évaluation des contours des lésions avec une quantification angiographique automatique (QCA).

Un dosage sanguin des taux de Gal-3 chez tous les patients a été pratiqué à l'admission. Le dosage a été réalisé sur du sang veineux en utilisant la méthode immunoenzymatique « sandwich » en une étape associée à une détection finale en fluorescence (ELFA) sur automate miniVIDAS (BioMérieux).

Tous les patients ont donné leurs consentements éclairés pour la participation à cette étude.

Etude statistique : L'analyse statistique a été faite via le logiciel SPSS 21. Les variables qualitatives ont été exprimées par des pourcentages, les variables quantitatives sont rapportées sous forme de moyenne \pm des écarts type. La comparaison de deux variables qualitatives a été faite via le test χ^2 . Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Pour quantifier la diffusion de la maladie athéromateuse, nous avons utilisé le score de Gensini à 92 qui représente la valeur du 3ème quartile de ce score et calculé à la phase aiguë et après revascularisation de l'artère coupable (8). Pour l'étude des corrélations, nous avons utilisé le test de corrélation de Spearman qui nous a permis de calculer des coefficients de corrélations (r).

RÉSULTATS

L'âge moyen de la population était de 56 ± 11 ans ; avec une prédominance masculine (93.5% étaient des hommes). Le diabète était présent chez 29% des patients, l'HTA chez 35.5% et la dyslipidémie chez 24.2% des sujets. Parmi les patients, 80.6% étaient des tabagiques actifs (Tableau I).

La plupart des patients avaient consulté à la phase aiguë de l'infarctus (65%), les autres cas étaient admis après la 12^{ème} heure.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et biologiques

variables	valeur
Hommes/Femmes	58/4
Age (ans)	56 ± 11
IMC (kg/m ²)	26±4
HTA	(22)35.5%
Diabète	(18)29%
Dyslipidémie	(15)24.2%
Tabac	(50)80.6%
IDM antérieur	(32)51.6%
IDM non antérieur	(30)48.4%
Hémoglobine (g/dl)	13.34 ± 1.6
PNN (éléments/mm ³)	7193 ±3639
Glycémie (mmol/l)	8.4±4.4
Créatinine (µmol/l)	81.8±24
CRP (mg/l)	31.4±56
CPK (U/l à 37°C)	580±1124
Troponine (ng/l)	17760±12487
Galectine (ng/ml)	17±11.7
Chol Total (mmol/l)	4.65±1.3
LDL chol (mmol/l)	4±10
HDL chol (mmol/l)	0.9±0.2
TG (mmol/l)	1.71±0.9
FEVG (%)	50±8
Artère coupable	
IVA	(32)52%
CX	(12)19%
CD	(18)29%

IMC :Index de masse corporelle, PNN :Polynucléaires neutrophiles, FEVG :fraction d'éjection ventriculaire gauche, IVA : artère interventriculaire antérieure, CX : artère circonflexe, CD : artère coronaire droite.

Les taux moyens de Gal-3 étaient de 17±11 ng/ml à l'admission. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 50±8 %.

Aucune association significative n'a été retrouvée entre le taux de Gal-3 et le statut coronaire (17± 11ng/ml chez les monotonculaires, 16±11ng/ml en cas d'atteinte bitronculaire et 18±15 ng/ml chez les tritronculaires ; p=0.82) et entre ce biomarqueur et le score de Gensini (p=0.4) (Tableau II).

En revanche, nous avons identifié une association significative entre le nombre de lésions coronaires et le taux de Gal-3 (p=0.04). Par ailleurs, Il existe une relation linéaire faible et significative entre le niveau de Gal-3 à l'admission et la créatinine sanguine (p=0.031). Cette relation à été également objectivée et entre ce biomarqueur et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (p=0.003) (Tableau III).

Tableau 2 : Taux de Gal-3 en fonction du statut coronaire, nombre de lésion et score de Gensini

	Nombres de patients 62	Valeur moyenne de Gal-3 + Ecart type	Médiane	p
Nombre de troncs atteints				
Monotonculaire	24	17± 11	13.75	0.82
Bitronculaire	23	16±11	14	
Tritronculaire	15	18±15	12	
Nombre de lésions ≥50%				
1	10	16.33±9	13	
2	15	13.15±4.6	11	0.04
3	6	15±6	14	
≥4	31	14±7	13	
Score de Gensini moyen (55,06±49,7)				
Score de Gensini < 92^a	46	16.12±9	13	0.25
Score de Gensini ≥ 92	16	20.22±17	13	

Gal-3 : Taux de Galectine 3 (en ng/ml) dosé à l'admission
a : le nombre « 92 » représente la valeur du 3eme quartile du score de Gensini calculé à la phase aigue après revascularisation de l'artère coupable

Tableau 3 :Corrélation du niveau de la Galectine 3 à l'admission avec différentes variables

variables	Coefficient de corrélation	p
Age	0.298	0.16
Score de Gensini	0.001	0.99
FEVG	0.183	0.003
Créatinine	0.264	0.031
hémoglobine	-0.185	0.14
Globules blancs	0.267	0.032
Hb1AC	-0.018	0.89
Troponine	0.132	0.32
CRP	-0.092	0.46

Enfin, une corrélation positive à été retrouvée entre Gal-3 et le nombre de globules blancs(0.267,p=0.032).

DISCUSSION

Dans cette étude, la sévérité de l'atteinte coronaire a été évaluée par le nombre total de lésions coronaires, le nombre de troncs coronaires atteints et par le score de Gensini. Seule une association significative entre le taux de Gal-3 et le nombre total de lésions coronaires a été objectivée.

L'association entre Gal-3 et le processus athéromateux est essentiellement liée au potentiel pro-inflammatoire de cette molécule. Les phénomènes inflammatoires sont largement impliqués dans les différentes phases de

l'athérogenèse : la formation de la plaque d'athérome, sa progression et sa rupture (9) .

La Galectine-3 représente un biomarqueur exprimé au niveau de plusieurs cellules inflammatoires telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules de Kupffer (10). Elle est considérée comme un marqueur « d'activation macrophagique » à cause d'un taux particulièrement important constaté au niveau des cellules phagocytaires macrophagiques (11) .En outre, au cours des états inflammatoires, des taux élevés de Gal-3 ont été retrouvés avec une surexpression au niveau des lésions athéromateuses, suggérant ainsi le rôle de la Galectine dans l'athérogenèse (12) .

Récemment, plusieurs études se sont penchées sur l'analyse des différents mécanismes conduisant à la déstabilisation des plaques d'athérome avec survenue de complications vasculaires (13, 14) . Ces études ont révélé plusieurs bio-marqueurs sériques permettant d'identifier les patients à risque potentiel de développer un évènement aigu.

Papaspyridonos et al. ont constaté des taux élevés de Gal-3 au niveau des plaques athéromateuses instables dans les pièces d'endartériectomie carotidiennes comparativement à des plaques stables chez le même patient (15) . En effet, cette molécule joue un rôle dans l'amplification des réponses inflammatoires particulièrement au niveau des parois vasculaires en stimulant la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (15) . Ces derniers, se transforment en cellules spumeuses entretenant le processus athéromateux (12) .

Falcone et al, en analysant un groupe de patient avec des lésions coronariennes angiographiquement significatives, ont objectivé des taux de Gal-3 plus élevés chez les patients coronariens instables que chez les patients stables (27.75 ng/ml vs 6.48 ng/ml ; $p < 0.001$). Ceci plaiderait en faveur de la relation étroite entre ce biomarqueur et le processus inflammatoire impliqué dans l'athérogenèse, la déstabilisation de la plaque d'athérome et le déclenchement des SCA (16) .

Par ailleurs, Ipek et al (17) ont montré une relation significative entre les taux de Galectine et le score de Gensini chez des patients admis pour IDM sans élévation du segment ST. Cette association n'a pas été objectivée dans notre étude. Ceci pourrait être expliqué par la

restriction des inclusions aux patients admis pour un IDM avec sus décalage du segment ST avec exclusion des autres SCA, et par le calcul du score de Gensini après revascularisation myocardique sans compter la lésion coupable.

Dans une étude portant sur 226 patients, Goenka et al ont retrouvé une modeste corrélation entre la sévérité clinique du SCA et le taux de Gal-3 en revanche et à l'instar de notre série aucune relation entre la diffusion de la maladie coronaire exprimée par le score de Gensini et ce biomarqueur n'a été démontrée (18).

Dans notre travail, une dysfonction ventriculaire gauche systolique était significativement associée à des taux plus élevés de Galectine-3 à l'admission ($p=0.003$). Ceci est concordant avec les résultats rapportés dans la littérature soulignant la connexion entre le niveau de Gal-3 et la sévérité de l'insuffisance cardiaque (19).

La Gal-3 représente un bio-marqueur de fibrose et de remodelage myocardique avec un taux augmenté au cours de l'insuffisance cardiaque post infarctus (19) . En effet, les lésions engendrées par la nécrose myocardique entraînent une réaction inflammatoire avec activation des macrophages qui secrètent la Gal-3. Cette dernière stimule la prolifération fibroblastique et la sécrétion de collagène de type 1 avec constitution d'une fibrose myocardique (20) . Ce constat est d'une importance capital et peut expliquer l'absence de corrélation entre le nombre de troncs coronaires atteints et le niveau de la Gal-3 constatée dans notre étude. En effet une atteinte monotronculaire peut être responsable d'un large infarctus avec une importante réaction inflammatoire au cours du processus de cicatrisation et donc peut être associée à un niveau élevé de Gal-3, à contrario une atteinte multi-tronculaire peut être révélée par un IDM d'étendue limitée avec une faible réponse inflammatoire.

Nous avons par ailleurs, identifié une relation étroite entre le nombre de sténoses significatives et les taux de Gal-3 à la phase aiguë d'infarctus du myocarde, ce qui suggère un rôle possible de ce marqueur pour prédire la sévérité de l'atteinte coronaire avant l'angiographie. La Gal-3 pourrait représenter donc, un outil additionnel dans la stratification du risque des patients victimes d'un SCA.

En plus de l'intérêt de Gal-3 à la phase aiguë, ce marqueur semble avoir un impact pronostique à distance

de l'événement coronaire. En effet Tsai et al ont montré qu'une élévation de Gal-3 était un facteur prédictif indépendant de mortalité et d'insuffisance cardiaque chez des patients admis pour un infarctus du myocarde (21). Une autre étude a confirmé le rôle de ce biomarqueur pour stratifier le risque en cas d'infarctus revascularisé par angioplastie primaire (22).

Par ailleurs, nous avons trouvé une association significative entre le taux de Gal-3 et la FEVG et le niveau de la créatininémie. La dysfonction ventriculaire gauche et l'altération de la fonction rénale sont deux facteurs de mauvais pronostic au décours d'un SCA, ce constat renforce le rôle pronostique de ce biomarqueur dans ce contexte.

Dans un sous groupe de patients de l'étude DEAL-HF atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère, la valeur de Gal-3 initiale était un facteur prédictif indépendant de mortalité à long terme (23).

Dans l'étude PROVEIT-TIMI 22, le sous groupe de patients admis pour SCA et ayant développé une insuffisance cardiaque avait une valeur de Gal-3 initiale significativement plus élevée par rapport au groupe de patient sans insuffisance cardiaque (19). Par conséquent, Le niveau de Gal-3 pourrait avoir des implications thérapeutiques et pronostiques chez des patients admis pour SCA et qui sont exposés à développer une insuffisance cardiaque (24,25). La Gal-3 apparaît donc comme un marqueur pronostique indépendant de l'insuffisance cardiaque chronique et aiguë au décours d'un SCA(19).

Dans cette étude, un seul dosage de Gal-3 à été effectué à l'admission, nous n'avons aucune information sur l'évolution de ce biomarqueur dans les premiers jours suivant l'événement aigu. Peu d'études se sont intéressées à la cinétique de la Gal-3 au décours d'un infarctus du myocarde. Milner et al ont décrit un changement du taux de la Gal-3 en fonction du délai de la reperfusion coronaire à la phase aiguë. Ils ont constaté une élévation de ce biomarqueur immédiatement après la survenue de la nécrose myocardique suivie par une baisse au cours des premières 24 heures qui est proportionnelle au délai de l'angioplastie coronaire(26). En effet la concentration de la Gal-3 était significativement plus faible chez les patients ayant bénéficiés d'une reperfusion coronaire rapide par rapport à ceux traités tardivement.

Le même constat retrouvé dans l'étude de Bivona qui a rapporté une élévation immédiate de la Gal-3 à la phase aiguë d'IDM suivi d'une diminution significative le cinquième jour(27).

En outre, cette étude a montré une tendance à une baisse plus rapide de ce marqueur dans le groupe traité par angioplastie coronaire par rapport à celui traité médicalement.

Contrairement à ces études, certains auteurs n'ont pas trouvé une différence significative entre le taux de la Gal-3 à l'admission et 5 jours après l'IDM (28).

Par ailleurs des valeurs seuils de Gal-3 restent à préciser dans le contexte de SCA et on se base essentiellement sur la variation de ce marqueur. Cet écueil est en partie lié aux différents techniques de mesure. En effet, on dispose actuellement de 3 techniques de mesure validées : Sandwich ELISA, CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) et ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) avec différents seuils de détection allant de 0.02 ng/ml à 2.4 ng/ml et une fourchette de mesures moyennes très large (1 à 100 ng/ml) (25).

Cependant, il faut souligner qu'en dépit de l'absence de valeur consensuelle de ce biomarqueur à la phase aiguë d'un SCA, une corrélation entre Gal-3 et les troponines ultrasensibles a été bien démontrée (27).

Des études sur des populations plus importantes sont nécessaires pour préciser la cinétique de GAL 3 et pour valider un seuil de ce biomarqueur au décours de l'IDM.

Les limites de l'étude :

Le faible effectif de la population étudiée et l'absence d'un groupe contrôle entraîne une analyse moins précise des corrélations entre les différents paramètres, et limite l'étude des variations de la Gal-3 au décours d'un SCA et de son impact pronostique.

Le calcul du score de Gensini et le degré de sténose repose sur une analyse par QCA d'un « simple » luminogramme coronaire représente une deuxième limite de cette étude. En effet, cette méthode sous estime la diffusion de la plaque d'athérome intra-pariétale liée au phénomène de remodelage artériel pouvant estomper d'authentiques sténoses coronaires.

CONCLUSION

Le taux de Gal-3 est significativement associé au nombre de sténoses coronaires au décours d'un IDM avec sus-décalage de ST. Ce biomarqueur peut être utile pour la stratification précoce du risque dans les syndromes coronaires aigus.

Déclaration de liens d'intérêts

Les coffrets de réactifs de Galectine-3 ont été fournis gratuitement par la société Bio Mérieux.

RÉFÉRENCES

1. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 13:17-39.
2. 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; 110:3121-28.
3. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288-98.
4. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103: 5060-65.
5. Kang Q, Li X, Yang M, Fernando T, Wan Z. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clin Chim Acta* 2018 ;478:166-70.
6. Chen YS, Gi WT, Liao TY, et al. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med* 2016;10(3):329-42.
7. Mingliang Z, Qingmin M, Xinyan Q, et al. Comparison of multiple biomarkers for mortality prediction in patients with acute heart failure of ischemic and non ischemic etiology. *Biomark. Med* 2018; 12(11), 1207–17.
8. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq and Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation In atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
10. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest* 2003;112:389-97.
11. MacKinnon AC, Farnworth SL, Hodkinson PS, et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *J Immunol* 2008;180:2650-8.
12. Nachtigal M, Al-Assaad Z, Mayer EP, Kim K, Monsigny M. Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1998;152:1199-208.
13. Uno K, Nicholls SJ. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *Biomark Med* 2010;4:361-73.
14. Drakopoulou M, Toutouzias K, Stefanadi E, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009;206:335-9.
15. Papatyridonos M, McNeill E, de Bono JP, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:433-40.
16. 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;24:905-13.
17. G. Ipek, S. Akin Suljevic, H. Kafes, et al. Évaluation des niveaux de la galectine-3 dans le syndrome coronarien aigu. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2016 ;65 :26-30
18. L. Goenka, M. George, V. Singh, et al. Do ANGPTL-4 and galectin-3 reflect the severity of coronary artery disease? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017, Vol. 11(10) 261 –70
19. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA et al TIMI Study Group. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem* 2012;58:267-73.
20. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 2009;230: 160-71.
21. Tsai TH, Sung PH, Chang LT, et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb* 2012;19(12):1073–82.
22. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, et al. Galectin-3 and outcomes after anterior wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Biomark Med* 2018 ;12(1):21-26.
23. Lok DJA, van der Meer P, Pieta W 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: 323-28.
24. George M, Shanmugam E, Srivatsan V, et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015 ;9(5):275-84.
25. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2017 ;50(13-14):797-803.
26. Milner TD, Viner AC, MacKinnon AC, Sethi T, Flapan AD. Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2014; 69(6):595-602.
27. Bivona G, Lo Sasso B, Agnello L, Scazzone C, Novo G, Ciaccio M. Short-term changes in Gal-3 circulating levels after acute myocardial infarction. *Archives of Medical Research* 2016 ;47(7):521-25.
28. 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;246:309-17.