

Диагностическая ценность определения галектина-3 – нового биомаркера хронической сердечной недостаточности

К.А.Гямджян, М.Л.Максимов

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме. В статье приводится обзор результатов исследований, в которых производилось определение галектина-3 в качестве биомаркера хронической сердечной недостаточности. Также приведены данные экспериментальных исследований по оценке галектина-3 в аспекте сердечной недостаточности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: биомаркер, сердечно-сосудистые заболевания, мониторинг эффективности терапии, прогноз заболевания, стратификация риска.

Diagnostic value of determination of galectin-3 – the new biomarker of the chronic heart failure

K.A.Gyamdzhyan, M.L.Maksimov

Department of Clinical Pharmacology and Internal Propaedeutic Medicine, Sechenov first medical university

Summary. The review summarizes the results of clinical trials in which galectin-3 was assessed as biomarker of heart failure. In addition, most relevant information on galectin-3 received in *in vitro* and *in vivo* research is given with respect of heart failure.

Key words: biomarker, cardiovascular disease, therapy monitoring, prediction of outcome, patient stratification.

Сведения об авторах

Гямджян Карине Арменовна – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В настоящее время большой интерес представляет изучение новых биологических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые могут служить полезным инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов. На сегодняшний день в клиническую практику введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона и уже в кровотоке расщепляется на С-фрагмент (собственно BNP) и неактивный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP, или NT-proBNP) в соотношении 1:1 [3, 4]. Определение уровня BNP и NT-ProBNP используется при скрининге бессимптомной дисфункции желудочков сердца, для определения диагноза и прогноза ХСН, для оценки эффективности терапии. Однако уровень BNP и NT-proBNP обладает достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений и зависит от пола (у женщин содержание выше, чем у мужчин), возраста (содержание выше у пожилых), массы тела (при повышении массы тела уменьшается уровень гормона), наличия в анамнезе почечной недостаточности и мерцательной аритмии (содержание гормонов при этом возрастает) [4, 5]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых биомаркеров ХСН, способных возместить эти недостатки.

Галектин-3, также известный как Mac-2, CBP-35, L29, принадлежит к семейству β-галактозидсвязывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин свя-

зывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты [6]. Галектин-3 обнаружен в легких, желудке, кишечнике, матке и яичниках [6, 7].

Для галектина-3 характерны многочисленные аутокринные и паракринные свойства. Он ответствен за активацию нейтрофилов, лаброцитов и Т-клеток, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием галектин-3 способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [8].

Помимо аутокринных и паракринных свойств, галектин-3 также играет важную роль в защите организма от патогенов. Галектин-3 усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и релиз провоспалительных факторов лейкоцитов и лаброцитов, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами [9].

Галектин-3 практически не обнаруживается в кардиомиоцитах, тогда как фибробласты миокарда экспрессируют его высокие уровни [10]. В недавних исследованиях B.Schroen и соавт. идентифицировали выраженную экспрессию и так называемую *up-regulation* галектина-3 мРНК у крыс с моделью артериальной гипертензии [11]. В последующих исследованиях B.Schroen и соавт. обнаружили повышенный уровень миокардиального галектина-3 у жи-

вотных с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН). Ученые также отмечали депозицию коллагена и ремоделирования миокарда в ответ на инфузию галектина-3 в полость перикарда [10]. Профибротический эффект галектина-3 был также выявлен при фиброзе печени, при дифференциации миофибробластов, а также в моделях крыс, получавших натуральный антифибротический пептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин [12, 13]. В дополнение к сказанному последние исследования иллюстрируют роль галектина-3 в качестве медиатора альдостерониндуцированного васкулярного фиброза [14]. Исследователями было показано дозозависимое нарастание экспрессии протеина галектина-3 в культуре гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) крыс в ответ на введение альдостерона в течение 24 ч, а гиперэкспрессия галектина-3 в свою очередь в 1,6 раза повышала степень депозиции коллагена 1-го типа в ГМКС крыс. Позже приведенные *in vitro* данные были подтверждены авторами с помощью выявления повышенной экспрессии аортального галектина-3 и коллагена 1-го типа у диких мышей в ответ на альдостерон, тогда как у мышей с инактивированным геном галектина-3 подобные изменения не наблюдались [14].

Таким образом, данные экспериментальных исследований, полученные с помощью применения разных моделей сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствуют о возможной биомаркерной функции галектина-3, являющегося индуктором фиброза и ремоделирования миокарда [15].

В последние годы опубликовано значительное число клинических исследований, посвященных оценке галектина-3 как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. Данные исследования подразделяются на 4 группы:

- 1) определяющие диагностическую ценность плазменной/сывороточной концентрации лектина;
- 2) изучающие стратификацию риска с целью назначения адекватной терапии;
- 3) мониторирующие ответ на назначенную терапию;
- 4) прогнозирующие коротко- и долгосрочную заболеваемость и смертность.

Диагностическая ценность галектина-3

В 2006 г. группой исследователей под руководством R. van Kimmenade проведено исследование по изучению диагностической роли нового биомаркера галектина-3 у пациентов с острой СН. В исследование были включены 599 пациентов с одышкой и другими симптомами СН. У всех пациентов определялся уровень галектина-3 и NT-proBNP в плазме крови. В результате исследования было показано отсутствие корреляции уровня галектина-3 с тяжестью состояния пациента по классификации The New York Heart Association (NYHA). Галектин-3 характеризовался более низкой диагностической специфичностью и чувствительностью для диагностики СН в сравнении с NT-proBNP [анализ характеристик receiver operating characteristic (ROC)-кривых NT-proBNP и Gal-3: 0,94, $p < 0,0001$, и 0,72, $p < 0,0001$ соответственно]. Более того, не отмечалось статистически значимой разницы между медианами концентраций галектина-3 у пациентов с СН ишемического и неишемического генеза, а также систолического и несистолического происхождения [16].

Представляет интерес исследование Ю.В.Дуболозовой, включившее 60 пациентов с СН с сохранной

(СН-СФВ) и сниженной фракцией выброса (ФВ), согласно результатам которого уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных с СН-СФВ достоверно превышал таковой у пациентов с СН со сниженной ФВ и имел достоверную корреляцию с ФВ левого желудочка – ЛЖ ($p < 0,05$), что, возможно, свидетельствует о более выраженном фиброзе миокарда у больных с СН-СФВ, приводящем к прогрессированию диастолической дисфункции. Автор постулирует целесообразность однократного определения уровня галектина-3, а совместное определение уровня NT-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови помогает установить тип СН, уточнить тяжесть ее течения, оценить эффективность проводимой терапии, прогноз больного и риск развития у него неблагоприятного исхода [17].

Стратификация риска

В недавнем исследовании плазменные концентрации галектина-3 были определены у лиц с ХСН в субпопуляции пациентов исследования Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure – CORONA [18]. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения розувастатина у пациентов с систолической СН ишемического генеза с низким уровнем галектина-3 плазмы крови. Плазменная концентрация галектина-3 определялась у 1492 пациентов, у 411 из которых в течение 33 мес наблюдения были зафиксированы случаи нефатального инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на то, что терапия розувастатином в целом не снижала частоту первичных конечных точек, у пациентов с уровнем галектина-3 плазмы крови ниже или равным среднему отмечалось снижение частоты событий на 30,4% в сравнении с пациентами той же группы, получавшими плацебо ($p = 0,019$) [19]. Интересно отметить, что у пациентов с уровнем галектина-3 ниже или равным среднему NT-proBNP $< 102,7$ пмоль/л, получавших розувастатин, наблюдалась значительно более низкая частота сердечно-сосудистых событий (относительный риск 0,33, доверительный интервал 0,16–0,67; $p = 0,002$). И наоборот, у пациентов с плазменной концентрацией галектина-3 выше среднего уровня терапия розувастатином была менее эффективна [18].

В субисследовании, включившем около 30% пациентов, принявших участие в крупном исследовании Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), эффективность терапии валсартаном оценивалась у пациентов как с низким, так и высоким уровнем галектина-3 плазмы крови [20, 21]. У пациентов с низким уровнем галектина-3 валсартан, подобно розувастатину, способствовал значительному снижению частоты госпитализаций по поводу ХСН, тогда как у пациентов с высоким уровнем галектина-3 терапия валсартаном была неэффективна.

Несмотря на то что данные, полученные в результате исследований CORONA и Val-HeFT, крайне важны для дальнейшего понимания роли галектина-3 как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний, они до сих пор не нашли своего применения в клинической практике. В связи с этим представляется необходимым проведение дополнительных исследований, целью которых будет являться как оценка влияния фармакотерапии на уровень галектина-3 плазмы крови, так и ценность этого протеина для стратификации риска и прогнозирования клинических исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

Мониторинг эффективности терапии

Не менее важной является оценка влияния проводимой фармакотерапии на уровень галектина-3 как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, в большинстве опубликованных исследований определяли только исходный уровень галектина-3. Однако способность галектина-3 прогнозировать эффективность фармакотерапии изучалась у пациентов с терминальной стадией ХСН, поддерживавшихся с помощью аппарата вспомогательного кровообращения [22]. Замеры уровня галектина-3 плазмы крови производились у 55 пациентов с терминальной стадией ХСН до и после имплантации искусственного ЛЖ, искусственного сердца или трансплантации сердца, затем сравнивались с уровнями галектина-3 плазмы здоровых добровольцев (средний 4,07 нг/мл). Уровень галектина-3 был значительно повышен у пациентов с ХСН (средний 11 нг/мл). Несмотря на большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о вовлечении галектина-3 в процессы фиброза, механическая разгрузка сердца (n=40) либо замена пораженных желудочков (n=15) не приводила к снижению его плазменного уровня [10, 12, 13, 22]. У умерших от полиорганной недостаточности больных плазменная концентрация галектина-3 была достоверно выше, чем у выживших и перенесших в дальнейшем трансплантацию сердца. Эти данные были недавно подтверждены этой же группой исследователей в более крупной когорте пациентов (n=151), также нуждавшихся в искусственной поддержке кровообращения [23].

Целью исследования Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) явилось изучение подверженности уровня галектина-3 плазмы крови сердечной ресинхронизирующей терапии. В исследование были включены 260 пациентов с ХСН NYHA III–IV функционального класса (ФК), период наблюдения составил 18 мес. Несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов в ответ на ресинхронизирующую терапию, значительного изменения уровней галектина-3 плазмы крови отмечено не было, в то время как уровни NT-proBNP отражали позитивный эффект проводимой терапии [24].

Наблюдения о неспособности галектина-3 отражать эффект проводимой терапии были недавно подтверждены результатами исследования Deventer-Alkmaar heart failure (DEAL-HF) [25]. В исследование были включены 182 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК. Корреляции между динамикой уровня галектина-3 плазмы крови в течение периода наблюдения 12 мес (замеры производились через 3 и 12 мес), динамикой конечного диастолического объема ЛЖ и параметрами ремоделирования ЛЖ отмечено не было.

Таким образом, согласно результатам перечисленных наблюдений, мы можем сделать заключение о том, что в настоящее время нет доказательств, подтверждающих ценность галектина-3 плазмы или сыворотки крови в качестве инструмента, позволяющего мониторировать эффективность терапии.

Галектин-3: прогностическая роль

Краткосрочная прогностическая ценность галектина-3 изучалась в исследовании PRIDE с участием 209 пациентов с острой одышкой, поступивших в отделение реанимации [18]. Уровни галектина-3 плазмы крови пациентов с острой СН были изначально высокими. В течение 60-дневного периода наблюдения рецидив острой СН отмечался у 29%, а 8% умерли.

AUC ROC-кривой 60-дневной смертности и рецидива острой СН для галектина-3 равнялась 0,74 ($p<0,0001$) в сравнении с 0,67 ($p<0,009$) для NT-proBNP. Основываясь на этих данных, исследователями был определен прогностический показатель 60-дневной смертности для галектина-3, равный 9,42 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 56%). Общая частота смертности и рецидивов острой СН была наиболее высокой у пациентов с комбинацией высоких уровней как галектина-3, так и NT-proBNP [18]. Таким образом, хотя диагностическая ценность NT-proBNP для СН превышала таковую у галектина-3, последний являлся более мощным предиктором краткосрочной смертности.

В исследовании CARE-HF оценивалось влияние галектина-3 на средний по сроку прогноз пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронией миокарда, определявшихся при эхокардиографическом исследовании. Уровень галектина-3 плазмы крови определялся в начале и через 3 и 18 мес наблюдения. Согласно результатам исследования начальный уровень галектина-3 находился в прямой корреляции с показателями смертности и госпитализации по причине ХСН. Уровень галектина-3 плазмы крови более 30 нг/мл повышал риск наступления конечных точек (смертности и госпитализации по причине ХСН) в 2,05 раза (отношение шансов) [24].

Целью анализа в подгруппе исследования Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) явилось выявление корреляции между исходным уровнем галектина-3 плазмы и общей смертностью и госпитализацией больных с ХСН с ФВ<35% [26]. Повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким ФК по NYHA, повышенным креатинином плазмы, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением. Представляет интерес отсутствие значимой корреляции между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы в данном исследовании. При группировке пациентов в соответствии с уровнем каждого из биомаркеров дискордантность между уровнями галектина-3 и NT-proBNP отмечалась у 36% пациентов (292/815). Однако риск наступления конечных точек прогрессировал в следующей последовательности: низкий NT-proBNP/высокий галектин-3, высокий NT-proBNP/низкий галектин-3 и высокий NT-proBNP/высокий галектин-3 [26].

Прогностическая ценность галектина-3 была проанализирована в недавно опубликованном исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК [27]. В течение периода наблюдения, составлявшего 6,5 года, 42% пациентов умерли. Приблизительно у 50% пациентов уровни галектина-3 были выше верхней границы нормы – 17,7 нг/мл. Плазменные концентрации галектина-3 значительно коррелировали с возрастом и уровнем NT-proBNP, тогда как зависимости между показателями ФВ, генеза СН и уровнем галектина-3 обнаружено не было. Результат анализа ROC-кривой галектина-3 по смертности составил AUC 0,612 ($p=0,004$), что было сравнимо с показателем NT-proBNP (AUC=0,611). Даже после поправки по ковариантам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации и NT-proBNP галектин-3 оставался наиболее мощным предиктором смертности [27].

Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в DEAL-HF8,7±1 год, подтвердили и

расширили понимание первичных результатов исследования [25]. Анализ кривых Каплана–Мейера выявил прямую зависимость уровня галектина-3 плазмы и показателя смертности в течение всего периода наблюдения. Замеры уровня галектина-3 плазмы производились в начале, через 3 и 6 мес. При лонгитюдном измерении галектина-3 плазмы крови исследователями было обнаружено отсутствие зависимости между динамикой уровней галектина-3, показателями выживаемости и конечного диастолического объема ЛЖ. Необходимо отметить, что плазменная концентрация галектина-3 в значительной степени ассоциировалась с почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН. Эти данные полностью соответствуют результатам недавнего исследования G.Erkilet и соавт. [28], а также результатам исследования COACH [29], подтверждающих тот факт, что галектин-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером. Исходя из того, что прогностическая мощность этого биомаркера может быть обусловлена почечной дисфункцией, любые заключения, основывающиеся на плазменных уровнях галектина-3, должны всегда рассматриваться в контексте коморбидных состояний. Несмотря на то, что авторы DEAL-HF постулируют, что галектин-3 может потенциально использоваться в качестве биомаркера у пациентов с ХСН, группа не приводит четких рекомендаций его применения в клинической практике [27].

В опубликованных недавно результатах исследования R.Shah и соавт., включившего 115 пациентов с острой декомпенсированной СН – субпопуляции исследования PRIDE, галектин-3 явился мощным предиктором четырехлетней смертности в мультивариантном анализе, включавшем показатели эхокардиографии. Относительный риск для пациентов с уровнем галектина-3 плазмы выше 14,97 нг/мл равнялся 5.5 [16, 30].

Корреляция между галектином-3 и риск-факторами сердечно-сосудистых заболеваний, также как и его прогностическая мощность для сердечно-сосудистой и общей смертности, исследовалась в крупной когорте исследования Prevention of Renal and Vascular Endstage (PREVEND) [31]. В исследование были включены 7968 субъектов из общей популяции с периодом наблюдения около 10 лет. Таким образом, по числу включенных субъектов и продолжительности наблюдения данное исследование представляется самым крупным по изучению уровней галектина-3 в настоящее время. Плазменная концентрация галектина-3 была оценена в начале исследования. Согласно полученным результатам уровни галектина-3 коррелировали с возрастом; медиана уровней галектина-3 была выше у женщин; галектин-3 коррелировал с такими риск-факторами сердечно-сосудистых заболеваний, как индекс массы тела, артериальное давление, липидный спектр и функция почек (данная корреляция была более выражена среди женщин); исходный уровень галектина-3 являлся независимым предиктором общей смертности в общей популяции, но не онкологической или сердечно-сосудистой [31].

Обсуждение

Новые исследования в области биомаркеров позволяют найти новые пути решения проблем ранней диагностики заболеваний, подбора наиболее эффективной терапии (персонализированная медицина), мониторинга ответа на вмешательство, исключения пациентов, наиболее подверженных развитию нежелательных побочных эффектов и прогнозирования

исхода, как в клинических исследованиях, так и в повседневной клинической практике. Биомаркеры, имеющие идентичные свойства как в моделях животных, так и у людей, могут служить связующим звеном между научными исследованиями и клиническими разработками.

Хотя исследования, приведенные в настоящем обзоре, являются субисследованиями более крупных исследований, в общей сложности изучение свойств галектина-3 было проведено с участием более 16 900 пациентов. Это позволяет считать галектин-3 наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после NT-proBNP. Однако до настоящего времени остается неясной возможность его применения в клинической практике. В то время как использование биомаркеров с целью идентификации пациентов прочно заняло свое место в повседневной онкологической практике, применение биомаркеров в области сердечно-сосудистых заболеваний находится в состоянии раннего развития. Более того, галектин-3 является не только кардиоспецифическим биомаркером, но также вовлечен в развитие почечной недостаточности и коррелирует со степенью ее тяжести [30].

Таким образом, значительное число исследований подтверждает возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера СН. Для выяснения возможности его применения в повседневной клинической практике и в процессе разработки новых лекарственных препаратов необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Литература

1. Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Ho J.M et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incidence heart failure in the community. *JACC* 2012; 60 (14): 1249–56.
3. Максимов М.Л. Влияние кардиоселективного бета-блокатора небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Азеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (2).
5. Драткина О.М., Дубалазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (6).
6. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Reas Rep Clin Cardiology* 2013; 4: 13–2.
7. Kim H, Lee J et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int* 2007; 31 (7): 655–2.
8. Ochieng J et al. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246 (3): 788–91.
9. Karlsson A et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Glycobiology* 2009; 19 (1): 16–20.
10. Sharma UC et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110 (19): 3121–8.
11. Sbroen B, Heymans S et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 95 (5): 515–22.
12. Henderson NC et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (13): 5060–5.
13. Liu YH et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-l-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian

- adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296 (2): H404–H412.
14. Calvier L et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (1): 67–75.
15. de Boer RA et al. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7 (1): 1–8.
16. van Kimmenade RR et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (6): 1217–24.
17. Дуболазова Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
18. Gullestad L 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): 2290–6.
19. Kjekbus J et al. CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2248–61.
20. Cohn JN et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667–75.
21. Anand IS 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 of Heart Failure* Epub 2013, Jan 4.
22. Milting H et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27 (6): 589–96.
23. Erkkilä G et al. Plasma galectin-3 is increased in terminal heart failure patients and is elevated in patients surviving mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 (2): S65.
24. Lopez-Andrez N et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (1).
25. Lok DJ et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. Epub August 12, 2012
26. Felker GM et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (1): 72–8.
27. Lok DJ et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (5): 323–28.
28. Erkkilä G et al. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32 (2): 221–30.
29. de Boer RA et al. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43 (1): 60–8.
30. Shab RV 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): 826–32.
31. de Boer RA et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J Intern Med* 2012; 272 (1): 55–64.
32. Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (3): 89–95.

— * —