



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Etude de la Galectine 3(Gal3) biomarqueur cardiaque chez des patients hémodialysés chroniques

Study of Galectin 3(Gal3) cardiac biomarker in chronic haemodialysis patients

Médina.ARAB^{1,7*}, Akila .ZENATI², Nadia.LABOU³,
 Mohamed.MISSOUM⁴, Nouba.AINOUS⁵,
 Mohamed.BENNOUI⁶, Zehor. GUECHI⁷

1 Laboratoire hormonologie.EHS CPMC. Faculté de médecine d'Alger, université Alger1

2laboratoire central de biologie.CHU Bab el Oued. Faculté de médecine d'Alger, université Alger1

3 service néphrologie.Hopital Kolea.Tipasa

4 clinique de néphrologie hémodialyse Dialamine

5unité d'hémodialyse Dar Beida.CHU Rouiba, université Alger1

6 service néphrologie.CHU Hussein Dey. Faculté de médecine d'Alger, université Alger1

7 unité de biochimie.CHU Hussein Dey. Faculté de médecine d'Alger, université Alger1

Article reçu le 07-09-2020 ; accepté le 12-09-2021

MOTS CLÉS

Gal3
 NT-proBNP
 Hémodialyse chronique
 Mortalité globale

Résumé

Introduction : la Galectine 3(Gal3) est une protéine qui appartient à la famille des lectines, impliquée dans de nombreux processus biologiques. La Galectine 3 est un biomarqueur cardiaque pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique. L'objectif de notre travail est l'étude de la variation de la Galectine3 ainsi que sa valeur pronostique chez les hémodialysés chroniques asymptomatiques.

Méthodes : il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle et longitudinale réalisée sur 145sujets urémiques chroniques asymptomatiques traités par hémodialyse suivi pendant 02 ans. Un bilan biochimique a été réalisé sur prélèvement sanguin chez ces patients avec dosage du NT-proBNP et de la Galectine3.

Résultats : 100% des patients présentaient une augmentation du NT-proBNP et de la Galectine 3. La mortalité globale cumulée est de 11,7% (n=17) avec une moyenne de survie de 22,57 mois. L'analyse univariée Cox a retrouvé une valeur pronostique pour NT-proBNP Q4 HR=5,008(1,08-23,18) et Gal3HR=1,00(0,97-1,02). Après ajustement HR du NT-proBNP a été atténué et devenu non significatif.

Conclusion : un taux élevé de Galectine 3 a été retrouvé chez les hémodialysés chroniques. La Galectine 3 ne peut être utilisée comme marqueur pronostique indépendant de mortalité globale même en association au NT-proBNP.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Gal3
 NT-proBNP
 Chronic haemodialysis
 Overall mortality

Abstract

Introduction : Galectin 3 (Gal3) is a protein that belongs to the lectin family, involved in many biological processes. Galectin 3 is a prognostic heart biomarker for chronic heart failure

Our aim is study the variation of Galectin3 as well as the prognostic value in asymptomatic chronic haemodialysis patients

Methods : This is a prospective, observational and longitudinal cohort study performed on 145 asymptomatic chronic uremic subjects treated with hemodialysis, followed for 2 years. A biochemical assessment was carried out on blood samples from these patients with measuring NT-proBNP and Galectin3.

Results : 100% of patients had an increase in NT-proBNP and Galectin 3. The cumulative overall mortality was 11.7% (n = 17) with an average survival of 22.57 months. The Cox univariate analysis found a prognostic value for NT-proBNP Q4 HR = 5.008 (1.08-23.18) and Gal3HR = 1.00 (0.97-1.02). after HR adjustment of NT-proBNP was attenuated and became insignificant.

Conclusion : a high level of Galectin 3 has been found in chronic haemodialysis patients. The Galectine3 cannot be used as an independent prognostic marker of overall mortality even in combination with NT-proBNP.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Médina.ABAB
 Adresse e-mail : biochmed@hotmail.com

Introduction :

La Galectine 3(Gal3) est une protéine de poids moléculaire compris entre 26 et 36Kda , qui appartient à la famille des lectines dont 15 membres ont été identifiés chez les mammifères. Elles ont la caractéristique de se lier spécifiquement aux B galactosides au niveau d'un domaine de reconnaissance glucidique bien conservé.

En plus du domaine de reconnaissance glucidique au niveau terminal, la Gal 3 est la seule à posséder un domaine de non reconnaissance glucidique, riche en proline et glycine au niveau du domaine N terminal. Cette particularité permet la formation de dimères et/ou d'oligomères ; Elle a une haute affinité pour le lactose et la N acetylacotosamine comme les autres galectines mais elle présente un profil oligosaccharidique large incluant les poly N Ac-lactosaminoglycan polymer retrouvé dans les matrices extracellulaires et à la surface des cellules [1,2].

Elle est exprimée par différents tissus et différents types cellulaires comme les macrophages, les cellules épithéliales polarisées chez l'adulte mais aussi durant l'embryogénèse. Elle est détectable à l'intérieur, à l'extérieur ainsi qu'à la surface des cellules. La Gal3 est impliquée dans de nombreux processus biologiques comme l'interaction cellule-cellule ou cellule et matrice d'adhésion

extracellulaire, dans la division cellulaire, dans l'apoptose, la différenciation et la croissance cellulaire et par conséquent dans les réactions immunes, la régulation du développement, la tumorigénèse , la croissance tumorale et les métastases. Son rôle a été démontré dans l'inflammation et la fibrose en particulier la fibrose cardiaque [3].

En effet, la Gal3 est sécrétée en grande quantité par les macrophages activés recrutés vers le myocarde en réponse à un dommage cardiaque aigu ou chronique . Elle active les fibroblastes quiescents en myofibroblastes sécrétant du collagène, élément central dans la cicatrisation du myocarde [4].

La Gal3 est un nouveau biomarqueur cardiaque qui ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Elle ne permet pas aussi la distinction entre une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique , ni la distinction entre une IC à éjection préservée ou diminuée, c'est plutôt un marqueur pronostic ; En effet, dans l'étude PRIDE réalisée sur des patients en insuffisance cardiaque aiguë en comparant le NT-proBNP et la clinique, des taux élevés de Gal3 étaient prédictifs de mortalité à 60 jours ou récurrence de poussée congestive [5].

Selon une autre étude, Shah et al, réalisée sur 115 patients avec une dyspnée aiguë présentant une insuffisance cardiaque, la Gal 3 était fortement

prédictive de mortalité à 4 ans à 63% pour des valeurs supérieures à la médiane 15ng/ml par rapport aux indices échocardiographiques[6].

Dans l'étude Milting et al, menée sur 55 patients au stade terminal de l'insuffisance cardiaque, a montré que la Gal3 ne diminue pas après assistance ventriculaire contrairement au NT-proBNP[7].

Il semble que les concentrations de Gal3 ne varient pas beaucoup avec le temps et le traitement, contrairement aux autres marqueurs tels que les peptides natriurétiques.

La valeur seuil de la Gal3 retenue dans la plupart des études était de 17,8ng/ml. A ce taux, il y a un risque de mortalité et /ou de ré-hospitalisation[8,9].

L'hémodialyse est une technique non physiologique car elle fait appel à des liquides de dialyse dont la biocompatibilité n'est pas parfaite, à des membranes de dialyse moins performantes que le filtre glomérulaire [10]. Cependant, malgré son apport au confort et à la survie des patients qui y sont soumis, le risque de mortalité est 20 fois plus élevé dans cette population par rapport à la population générale d'âge égal. Les maladies cardiovasculaires sont considérées comme première cause de mortalité [11] représentées par les maladies coronaires à 40% et l'hypertrophie ventriculaire 75% [12]. Selon Ronco et al 2008[13], il existe une altération systolique et /ou diastolique du myocarde chez les insuffisants rénaux chroniques. C'est ce qui a été décrit comme syndrome cardiorénal de type 4.

L'objectif de notre travail est d'étudier la variation de la Galectine 3 ainsi que sa valeur pronostique chez une population hémodialisée chronique asymptomatique.

Matériel et méthodes

il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, longitudinale et pronostique s'étalant sur une période de deux années.

L'étude avait porté sur des patients en insuffisance rénale chronique stade terminal traitaient par hémodialyse de suppléance, utilisant générateur de marque FRESENIUS 4008S, une membrane de dialyse de type Helixone. Le recrutement a été effectué au niveau de 4 centres d'hémodialyse :

Unité d'hémodialyse du CHU Hussein Dey

Unité d'hémodialyse de l'hôpital de Koléa

Unité d'hémodialyse de Dar el Beida

Une clinique privée.

Cette étude avait débuté en avril 2014. La durée du suivi était de 35 mois.

Critères d'inclusion : patients en dialyse ambulatoire âgés de plus de 18 ans et hémodialisés chroniques depuis plus de 6 mois.

Critères d'exclusion : patients ayant eu des événements cardiovasculaires en l'occurrence, le syndrome coronarien aigu, pontage coronarien, artériopathie des membres inférieurs, amputation. Des prélèvements sanguins ont été effectués sur tube EDTA et tube hépariné au milieu de la semaine, avant la séance de dialyse pour un bilan biochimique : urée, créatinine, CRP ultrasensible, triglycérides, cholestérol total, HDLc, LDLc, calcium, phosphore, PAL, Albumine, la 25OH vitamine D et la PTH, hémoglobine avec dosage des marqueurs cardiaques : NT-proBNP et la Galectine 3.

Les plasmas étaient congelés à -60°C pour le dosage différé de la Galectine qui a été effectué en juillet 2016

Après ce bilan biologique, l'attention particulière a été focalisée sur une éventuelle apparition d'événements cardiovasculaires (Infarctus du myocarde, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, angioplastie coronarienne avec ou sans pose de stent) et de décès toute cause confondue pendant 24 mois.

Le dosage du NT-proBNP a été réalisé sur Cobas e411Roche. Quand à la Galectine 3, elle a été réalisée sur Vidas PC Biomérieux

L'analyse statistique : l'analyse a été réalisée par le logiciel SPSS 22.0

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour vérifier de la distribution normale de la variable quantitative. Les variables quantitatives à distribution normale ou Gaussienne sont présentées en moyenne \pm écart type ($m \pm ET$). Les variables quantitatives de distribution «non normale» sont présentées en médiane M avec l'interquartile range IQR [IQ1 – IQ3] .Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage. Le test U Mann Whitney a été utilisé pour la comparaison de deux moyennes de distribution non gaussienne. Le test de Chi2 a été utilisé pour la comparaison de deux pourcentages. Le risque proportionnel de COX a été utilisé pour déterminer l'association d'un test à la mortalité.

Résultats

145 patients urémiques chroniques étaient traités par hémodialyse cliniquement asymptomatiques, Age médian est de 50 ans avec des extrêmes de 18 et 87ans. Les caractéristiques clinico-biologiques sont présentées dans le tableau 1

Une prédominance masculine a été observée dans notre population avec un sex ratio à 1,23.

IMC moyen était de $22,25 \pm 4,09$ kg/m² avec un minimum de 14 Kg/m² et un maximum de 35Kg/m². 64% des patients étaient hypertendus et 19% diabétiques

Les principales étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale étaient : la néphropathie diabétique (17%), la néphroangiosclérose (12%) et la polykystose rénale (9%). Cependant, chez 38% de nos patients, l'étiologie de l'insuffisance rénale chronique reste indéterminée.

Tableau 1 : les caractéristiques clinico-biologiques des hémodialysés chroniques asymptomatiques

Paramètres	Patients (n)	Valeurs usuelles
HTA (%)	64 (n 93)	
Diabète (%)	19 (n 27)	
Tabagiques (%)	9(n 13)	
IMC (Kg/m ²)	22,25±4,09 (n131)	18,5 -25
Urée g/l	1,14 ± 0,28 n145	0,15- 0,45
Créatinine mg/l	89,61±26,71 n145	4-12
Acide urique mg/l	55,36±12,47 n 145	20-70
Triglycérides g/l	1,36 [0,85-1,72] n 145	0,5 -1,5
Cholestérol total g/l	1,56± 0, 35 n145	1,5- 2,00
HDLc g/l	0,36 [0,31-0,44] n 145	>0,40
LDLc g/l	0,83 [0,65-0,99] n 139	<1,30
Non HDLc g/l	1,18 ±0,36 n 145	<1,60
CRPhs mg/l	3,70 [2,00- 6,40] n145	<1
Albumine g/l	41,63 [39,74-44,19] n 145	35-50
Calcium mg/l	87[81- 94] n 145	84-105
Phosphore mg/l	48 [37-57] n144	25-48
25 OH vitamine D totale ng/ml	18,68 [12,42- 39,23] n144	>30
PTH pg/ml	198 [78,29 - 574] n 145	15- 65
PAL UI/l	113[75,9-201]n144	< 140
Hémoglobine g/dl	9,77±1,84 n 137	12-16
Galectine 3ng/ml	74[54,35- 94,45] n 145	≤17,8
NT-proBNP pg/ml	8132[2946-27996]n 144	<125

Dans notre population, 100% de patients ont présenté des taux de Galectine 3 supérieurs au seuil de 17,8 ng/ml soit 5 fois plus avec un minimum à 18,7ng/ml et un maximum à 100ng/ml, 49% des patients (n71) ont eu des taux >75ng/ml.

De même pour les taux de NT-proBNP où 100% des patients ont présenté des valeurs supérieures au seuil de 125 pg/ml pour les sujets âgés de moins de 75ans. Ces taux sont aussi supérieurs à 450 pg/ml pour les sujets âgés de plus de 75 ans. Les taux de NT-proBNP se situent entre 519pg/ml à 35000 pg/ml avec un taux médian à 8132pg/ml. Ainsi, les taux de NT-proBNP sont augmentés de 4 à 280 fois la valeur seuil.

Tableau 2 : la corrélation de Spearman entre NT-proBNP, Galectine 3 et les caractéristiques démographiques, biologiques.

Paramètres	R de Spearman	
	NT-proBNP	Galectine 3
Age (ans)	NS	NS
Sexe	NS	NS
Durée de dialyse (mois)	NS	NS
IMC kg/m ²	-0,204*	NS
NT proBNPpg/ml	1	NS
GAL 3	NS	1
Hémoglobine g/dl	-0,268**	Ns
CRP hs mg/l	NS	NS
25OH vitamine D totale ng/ml	NS	NS
PTH pg/ml	-0,194*	NS
PAL U/l	-0,175*	NS
Cholesterol total	-0,243**	NS
Triglycerides	-0,329**	NS

** différence significative <0,01, * différence significative p<0,05 NS non significatif

Les résultats du tableau 2 ont montré des corrélations non significatives entre la Galectine 3 et les différents paramètres démographiques et biologiques. Cependant, une différence significative a été observée chez les sujets non diabétiques avec des taux moyens de 75ng/ml et une durée de dialyse de 122 mois contre 63ng/ml chez les sujets diabétiques et une durée de dialyse de 69mois.

Le NT-proBNP a présenté des corrélations négatives et significatives avec l'IMC, le taux d'hémoglobine, la PTH et la PAL.

Pendant la durée de suivi qui était de deux ans, 06 patients ont été perdus de vue, un seul cas a eu un accident vasculaire cérébral et 17 décès ont été enregistrés durant cette période.

La mortalité cumulée au cours de la première année est de 5,5% (8/145) et cours de la deuxième année le taux est passé à 6,4% (9/139).

La prévalence de la mortalité sur deux ans était de 11,7%.

Le taux de mortalité est de 5,31 pour 1000 patients mois.

Les causes de décès enregistrés étaient: 11 par arrêt cardiaque ; 01 Suite à un carcinome ovarien ; 01 Post syndrome infectieux ; 01 post AVC, 03 sont de causes inconnues.

La survie moyenne globale de notre cohorte était de 22,57 mois avec un IC 95% de (21,86 - 23,28) mois.

Tableau 3 : risque proportionnel de Cox univarié du NT-proBNP et Gal3 dans la mortalité globale

	HR (IC95%)	P
NT proBNPpg/ml		
NTproBNP<2847	Référent	0,051
NTproBNP 2848-8132	2,03(0,37-11,10)	0,413
NTproBNP 8133-29971	0,98 (0,13-6,97)	0,986
NTproBNP>29971	5,008(1,08-23,18)	0,039
Gal 3	1,00(0,97-1.02)	0,986

L'analyse univariée de COX (tableau3) a retrouvé un risque de mortalité significatif pour des taux de NT-proBNP >29971pg/ml avec un risque proportionnel de mortalité de 5,00. Cependant, le risque de mortalité a été non significatif pour la Galectine3 avec un HR=1,00.

Après ajustement, le NT-proBNP n'était plus significatif avec un HR 3,39 IC95%(0,64-17,70). Seul l'âge a été retrouvé comme facteur pronostic indépendant de mortalité globale dans cette population.

Discussion

Notre étude a retrouvé que le taux plasmatique de la Galectine 3 était hautement élevé avec une médiane de 74ng/ml soit une augmentation chez 100% des patients urémiques, valeur supérieure à la valeur seuil recommandée 17,8ng/ml dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique chez la population générale [14], ces mêmes observations ont été retrouvées dans l'étude Wouters 2014[15] qui retrouve une médiane de 70,6ng/ml sans excrétion urinaire de la Gal3.

L'étude de Drechsler 2015[16] qui a porté sur 1168 hémodialysés diabétiques et 2579 patients avec angiogramme coronarien retrouve une forte corrélation négative entre la Gal3 et le DFG, avec une moyenne de 54ng/ml chez les dialysés par rapport aux taux qui se situent entre 11ng/ml et 14 ng/ml dans la population générale. Aussi, une

corrélation a été retrouvée avec le NT-proBNP et la CRP, ce qui est en désaccord avec notre étude.

Selon le modèle animal avec fibrose rénale progressive, la Gal 3 est hautement sécrétée par les macrophages, élément clé dans la pathogénèse de la fibrose rénale par activation des fibroblastes rénaux [17].

L'étude Rebohlz 2018[18], retrouve une association du taux élevé de Gal3 avec risque de l'insuffisance rénale chronique avec HR hazard ratio: 2.22 (95% confidence interval: 1.89, 2.60). Cependant, cette association a été atténuée après ajustement au rapport urinaire albumine/créatinine et au DFG

Les travaux de recherche de Kikuchi et al [19] 2004 portant sur le taux de l'expression rénale de la Gal3, retrouvent dans une biopsie d'un rein normal la Gal3 au niveau du tubule distal et non au niveau glomérulaire. La biopsie d'un rein de néphropathie diabétique, a révélé des cellules Gal3 positives au niveau du glomérule.

De plus chez des patients diabétiques, une corrélation significative est observée entre le nombre de cellules Gal3 positives et l'excrétion urinaire des protéines mais négative avec le déclin de la fonction rénale. Ce qui suggère le rôle de l'infiltration des cellules Gal3 positives dans la progression de la néphropathie diabétique.

Dans notre population d'étude, nous avons noté une prévalence de mortalité de 11,7% avec une durée de survie moyenne de 22,57 mois. Cette prévalence se rapproche de celle révélée par l'étude de M. Cherifi 2008[20] qui retrouve 10% de mortalité globale. L'étude de Hogas 2016[21] réalisée sur 88 patients hémodialysés chroniques, retrouve la Galectine3 comme facteur pronostic indépendant de la mortalité avec un HR ajusté à 5,40 IC95% (2,01-14,52) et une prévalence de mortalité de 23%.ce qui est en désaccord avec notre étude.

Dans l'étude de Voroneanu 2017 [22], qui a porté sur 173 patients hémodialysés asymptomatiques, retrouve que la combinaison NT-proBNP et Galectine 3 étaient des marqueurs pronostiques avec HR ajusté 3,34(1,30-8,56), en tenant en compte les décès et les événements cardiovasculaires contrairement à notre étude où il a été retenu que les décès.

Selon la méta-analyse de Zhang 2019[23], un taux élevé de Galectine 3 est un facteur pronostique cardiovasculaire et de mortalité globale chez les patients en insuffisance rénale chronique. Cependant, il est non significatif chez les hémodialysés avec (HR 1.171, 95% CI 0.963–1.425) [21, 24];

Les limites de l'étude : une faible taille échantillonnale. Cependant, il s'agit d'une première étude en Algérie.

Conclusion

Un taux élevé de Galectine 3 a été retrouvé chez les hémodialysés chroniques. Néanmoins, elle ne peut être utilisée comme marqueur pronostique indépendant de mortalité globale même en association au NT-proBNP

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

Remerciements aux laboratoires Roche pour le don de Kit de réactif en NT-proBNP.

Références bibliographiques

1. C.Desbene, O.Gaillard. Caractéristiques immuno-analytiques de la Galectine3. *Ann.Bio.Clin.* 2014 ;72(4):491-9
doi: 10.1684/abc.2014.0977.
2. J. Seetharaman, A.Kanigsberg, R.Slaaby, H. Leffler, S.H. Barondes, and J.M. Rini. X-ray Crystal Structure of the Human Galectin-3 Carbohydrate Recognition Domain at 2.1-Å Resolution. *The Journal Of Biological Chemistry* 1998 ;273(21) ;13047–13052.
doi: 10.1074/jbc.273.21.13047.
3. N.Hrynchyshyn, P.Jourdain, M.Desnos, B.Diebold, F.Funck. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Archives of Cardiovascular Disease* 2013 ; 106, 541-546
doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.054
4. M. Ovize. la Galectine 3 : un marqueur innovant de l'insuffisance cardiaque. *OptionBio*.2014 ;25(506) :22-23
doi :10.1016/S0992-5945(14)71722-2
5. RR. van Kimmenade, Jr JL Januzzi, PT.Ellinor, and 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;48:1217-24.

- doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061
6. RV. Shah, AA Chen-Tournoux, 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;12:826-32.
doi: 10.1093/eurjhf/hfq091
7. H.Milting, P. Ellinghaus, M.Seewald 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 ; 27:589–596
doi: 10.1016/j.healun.2008.02.018.
8. RA. de Boer, DJ. Lok, T. Jaarsma, et al. Predictive value of plasmagalectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60—8.
doi: 10.3109/07853890.2010.538080
9. J. Kjekshus, P. Dunselman, M. Blideskog, Et al. A Statin In The Treatment Of heart Failure? Controlled Rosuvastatin Multinational Study In Heart Failure(Corona): Study Design And Baseline Characteristics. *Eur J Heart Fail*.2005;7:1059-1069. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.09.005.
10. NK. Man, M. Touam, P. Jugers. Hémodialyse de suppléance. 2ème édition. Médecine Sciences. Flammarion. 2010
11. TH.Petitclerc. Cinquante années d'hémodialyse : progrès technologiques et amélioration de la survie. *Actualités Néphrologiques.Médecine-Sciences*.Flammarion. 2009
12. C. Le Feuvre. Maladie coronaire chez l'hémodialysé. *Lettre du cardiologue*.2000 ; 330 :20-26
13. C .Ronco, M.Haapio, AA.House and al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1527-1539.
doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
14. P.A.McCullough, A.Olobatoke, T.E.Vanhecke. Galectin-3: A Novel Blood Test for the Evaluation and Management of Patients With Heart Failure. *Reviews in Cardiovascular Medicine* .2011 ;12(4): 200-210
doi: 10.3909/ricm0624.
15. W.Meijers, R ;van der Velde, W . P. Ruifrok, N . F. Schrotten, M.M. Dokter, and al. Renal Handling of Galectin-3 in the General Population, Chronic Heart Failure, and Hemodialysis. *Journal of the American Heart Association* 2014;3(5):e000962
doi: 10.1161/JAHA.114.000962

16. C. Drechsler, G. Delgado, C. Wanner, K. Blouin, S. Pilz, A. Tomaschitz, M. E. Kleber, A. Dressel, C. Willmes, V. Krane, B. K. Krämer, W. März, E. Ritz, W. H. van Gilst, P. Van Der Harst, and R. A. de Boer. Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies. *J Am Soc Nephrol* 2015 ;26 (9):2213-21
doi: 10.1681/ASN.2014010093
17. N. C. Henderson, A. C Mackinnon, S. L Farnworth, T. Kipari, C. Haslett, J. P Iredale, F. T Liu, J. Hughes, T. Sethi. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2008 ; 172 : 288–298
doi: 10.2353/ajpath.2008.070726
18. C. M. Rebholz, E. Selvin, M. Liang, C. M. Ballantyne, R. C. Hoogeveen, D. Aguilar, J. W. McEvoy, M. E. Grams, and J. Coresh. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93(1): 252–259.
doi:10.1016/j.kint.2017.06.028.
19. Y. Kikuchi, S. Kobayashi, N. Hemmi, R. Ikee, N. Hyodo, T. Saigusa, T. Namikoshi, M. Yamada, S. Suzuki, S. Miura. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004 ;19 :602–607.
doi: 10.1093/ndt/gfg603
20. M. Cherifi. Thèse de doctorat en sciences médicales. Contribution à l'étude de l'hyperhomocystéinémie, dyslipidémie et inflammation dans l'athéromatose des hémodialysés. 2008
21. S. Hogas, A. Schiller, L. Voroneanu, D. Constantinescu, R. Timar, P. Cianga, D. Siropoland et al. Predictive Value for Galectin 3 and Cardiotrophin 1 in Hemodialysis Patients. *Angiology* 2016, 1-6
doi: 10.1177/0003319715623397
22. L. Voroneanu, D. Siropol, M. Apetrii, S. Hogas, M. Onofriescu, I. Nistor, M. Kanbay, R. Dumea, S. Cusai, P. Cianga, D. Constantinescu, A. Covic. Prospective Validation of a Screening Biomarker Approach Combining Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide With Galectin-3 Predicts Death and Cardiovascular Events in Asymptomatic Hemodialysis Patients. *Angiology* 2018;69(5):449-455
doi: 10.1177/0003319717733371
23. T. Zhang, S. Cao, H. Yang, J. Li. Prognostic impact of galectin-3 in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology.* 2019;51(6):1005-1011
doi :10.1007/s11255-019-02123-3
24. W. C. Ko, C. S. Choy, W. N. Lin et al. Galectin-3 interacts with vascular cell adhesion molecule-1 to increase cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Clin Med.* 2018;7(10):300.
doi: 10.3390/jcm7100300.