



Correlazione tra i livelli plasmatici di galactina e aterosclerosi coronarica: nuovo marcatore di instabilità clinica?

Rossana Totaro¹, Sara Bozzini², Angela d'Angelo², Rossana Falcone²,
Marialisa Bondesan¹, Sandra Schirinzi¹, Margherita Calcagnino², Colomba Falcone¹

¹U.O. di Cardiologia, Ospedale Universitario Istituto di Cura Città di Pavia, e

²Centro Interdipartimentale di Medicina Molecolare (CIRMC), Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

Correlazione tra livelli plasmatici di galactina e aterosclerosi coronarica: nuovo marcatore di instabilità clinica?

L'infiammazione gioca un ruolo chiave nella aterosclerosi. La galactina-3 è un mediatore dell'attivazione dei macrofagi derivato dall'endotelio, attivamente coinvolto nella regolazione di molti aspetti del comportamento delle cellule infiammatorie. Lo scopo di questo studio è quello di quantificare i livelli plasmatici di galactina-3 nei pazienti con malattia coronarica (CAD) e le sue diverse manifestazioni cliniche al momento dell'osservazione, per verificare se la galactina-3 potrebbe essere un biomarker utile nella valutazione della malattia aterosclerotica. Sono stati arruolati 125 pazienti affetti da CAD angiograficamente documentata (70 stabili, 55 instabile). I livelli plasmatici di galactina-3 sono stati quantificati utilizzando un kit ELISA. Pazienti instabili (n=55) avevano livelli plasmatici di galactina-3 superiori rispetto ai soggetti stabili [27.75 ng/mL (19.27-39.09) vs 6.48 ng/ml (4.88-8.83), p<0.001]. Sembra inoltre essere presente una correlazione tra i livelli plasmatici di galactina-3 e il numero di vasi compromessi: i pazienti con CAD trivasale avevano livelli più elevati di galactina-3 rispetto ai pazienti con malattia mono- o bivasale [17.39 ng/ml (10.75-29.82) vs 9.18 ng/ml (5.56-23.22), p=0.058]. Il riscontro di livelli plasmatici di galactina-3 significativamente più elevati nei pazienti con angina instabile rispetto a quelli con angina stabile conferma il coinvolgimento di galactina-3 nel promuovere l'attivazione dei macrofagi e l'attrazione dei monociti. Nonostante la distribuzione della CAD nei pazienti con malattia coronarica acuta e cronica malattia siano simili, si può ipotizzare che la galactina-3 possa essere un utile biomarker di placca aterosclerotica e in particolare della sua destabilizzazione.

Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome

Inflammation plays a key role in atherosclerosis. galectin-3 is a macrophage- and endothelium-derived mediator actively involved in the regulation of many aspects of inflammatory cell behavior. The aim of this study is to quantify plasma galectin-3 in patients with coronary artery disease (CAD) and different clinical manifestation at the moment of observation in order to verify whether galectin-3 could be a useful biomarker of atherosclerotic state. We enrolled 125 patients affected by CAD, angiographically documented (70 stable, 55 unstable). They underwent accurate examinations and anamnestic data was collected. The most important traditional risk factors, such as age, hypertension, and body mass index, were reported. Plasma galectin-3 was quantified using an ELISA kit. Unstable patients (n=55) had a higher plasma galectin-3 levels in respect to the stable subjects [27.75 ng/mL (19.27-39.09) vs 6.48 ng/ml (4.88-8.83), p<0.001]. A trend in correlation between plasma galectin-3 levels and

number of vessels compromised seems to be present: CAD patients with three-vessel disease had higher levels of galectin-3 than patients with one-or two-vessel disease [17.39 ng/ml (10.75-29.82) vs 9.18 ng/ml (5.56-23.22), $p=0.058$]. The significantly higher plasma galectin-3 levels in patients with unstable angina in respect to the stable angina confirm the involvement of galectin-3 in promoting macrophage activation and monocyte attraction. Despite the distribution of CAD in patients with acute and chronic coronary disease being similar, we may hypothesize that galectin-3 could be a useful biomarker of atherosclerotic plaque and in particular of its destabilization.

Introduzione

Il processo infiammatorio è attivamente coinvolto nell'aterosclerosi ed è alla base di tutte le fasi dello sviluppo della placca aterosclerotica: l'inizio, la progressione e la sua rottura [1]. Negli ultimi anni, mediatori ed effettori di questa cascata sono stati largamente studiati con lo scopo di definire meglio il meccanismo che sottende gli eventi clinici acuti, ed essere in grado di identificare precocemente i pazienti a rischio di futuri eventi vascolari [2-3].

La galattina-3 è una beta-galattosidasi, proteina di legame di 26 kD appartenente alla famiglia delle galectine, costituita da ha un dominio carbossi-terminale che svolge un ruolo primario nel riconoscimento dei carboidrati (CRD) e uno amino-terminale caratterizzato da sequenze ripetute in tandem [4]. Si esprime nell'epitelio di molti organi e in molte cellule infiammatorie come i macrofagi, le cellule dendritiche e le cellule di Kupffer e ha funzione pleiotropica.

La galattina-3 intracellulare è un componente della hnRNP, un fattore coinvolto nello splicing del pre-mRNA che contribuisce al controllo del ciclo cellulare e previene l'apoptosi delle cellule T [5]. La galattina-3 extracellulare invece si è dimostrata in grado di attivare vari tipi di cellule (monociti/macrofagi, mastociti, neutrofili e linfociti) e di mediare le interazioni tra cellule e tra cellula e matrice. La galattina-3 è inoltre in grado di formare dimeri attraverso l'estremità amino-terminale del dominio lectina, permettendo alle glicoproteine di legarsi in maniera appropriata alla superficie delle cellule [6]. A suffragare l'ipotesi di un coinvolgimento della galattina-3 nell'aterogenesi vi è la sua aumentata espressione a livello delle lesioni aterosclerotiche umane e l'up-regolazione della lectina durante il processo infiammatorio [7]. È stato inoltre anche dimostrato che la galattina-3 è up-regolata nelle placche instabili sottoposte ad endoarterectomia carotidea rispetto alle placche stabili di uno stesso paziente [8].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio è stato quello di quantificare per la prima volta i livelli plasmatici di galattina-3 in pazienti con CAD al fine di verificare se possa essere considerato un biomcatore delle dimensioni della placca aterosclerotica e della sua destabilizzazione associata ad una progressione della CAD.

Materiali e metodi

Popolazione dello studio

La popolazione di questo studio è costituita da 125 soggetti caucasici (96 maschi e 29 femmine) consecutivamente reclutati tra i soggetti con malattia coronarica (CAD) afferiti al Dipartimento di Cardio-

logia dell'Ospedale Universitario Istituto di Cura Città di Pavia di Pavia. I pazienti inclusi nello studio presentavano almeno una stenosi coronarica angiograficamente documentata (stenosi $\geq 75\%$). La popolazione è stata ulteriormente divisa in due gruppi composti rispettivamente da 71 e 54 pazienti a seconda della stabilità o instabilità delle loro condizioni cliniche. Il gruppo stabile risultava composto da pazienti asintomatici per almeno un anno e con le seguenti caratteristiche: precedente ischemia miocardica e/o episodi di angina stabile; precedente rivascolarizzazione miocardica (PTCA, Bypass). Nel gruppo instabile erano inclusi tutti quei pazienti che avevano presentato, negli ultimi tre mesi, infarto miocardico acuto o angina pectoris instabile. Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad un esame obiettivo e una raccolta anamnestica accurata (anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima, familiare e farmacologica). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con stati infiammatori acuti, riattivazione di malattie infettive, infiammazione cronica e coloro i quali erano affetti da insufficienza renale, gravi epatopatie, neoplasie, disturbi ematologici. Tutti i farmaci cardio-attivi assunti sono stati registrati, con particolare riguardo per beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, antiaggreganti e nitrati. I dati raccolti comprendevano età e indice di massa corporea (calcolato dividendo il peso misurato in kg per l'altezza al quadrato misurata in metri). I fattori di rischio cardiovascolare sono stati definiti come segue: sesso, ipertensione (pressione sistolica >140 mmHg o pressione diastolica >90 mmHg o terapia anti-ipertensione) e storia familiare di patologia cardiovascolare (CAD documentata nei genitori o fratelli manifesta prima dei 60 anni di età negli uomini e 70 anni nelle donne), il fumo era considerato un fattore di rischio se i pazienti avevano fumato più di tre sigarette al giorno per almeno un anno. Su questa base i pazienti sono stati classificati come fumatori abituali, ex fumatori (qualora avessero smesso di fumare da almeno quattro settimane, ma dopo non più di 40 anni) o come non fumatori (se non avessero mai fumato o se avessero smesso di fumare da 40 o più anni prima dello studio). Sono stati inoltre presi in considerazione il quadro lipidico (colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia definite rispettivamente come colesterolo e trigliceridi in concentrazioni plasmatiche superiori a 200 mg/dL e 150 mg/dL) e la glicemia (valori normali se inferiore a 100 mg/dl, ridotta tolleranza glicemica se compresa tra 100-110 mg/dL e diabete diagnosticato se la concentrazione plasmatica di glucosio era >126 mg/dL). Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato. Il protocollo dello studio è conforme alle linee guida della Dichiarazione di Helsinki per la ricerca umana ed è stato approvato dal nostro comitato etico dell'Università.

Angiografia coronarica

L'angiografia coronarica con la tecnica Sones è stata effettuata a tutti i pazienti. Abbiamo considerato emodinamicamente significativa la presenza di una stenosi $\geq 75\%$ in almeno uno dei vasi coronarici principali. La gravità angiografica della malattia coronarica è stata valutata in base al numero delle coronarie che presentavano una stenosi significativa e assegnando un numero compreso tra 0 e 3, corrispondente al numero di vasi ostruiti. La presenza di una lesione $\geq 75\%$ della coronaria principale di sinistra era considerata una malattia bivasale. La ventricolografia sinistra è stata effettuata prima dell'angiografia coronarica: in ogni paziente sono stati calcolati il volume ventricolare sinistro e la funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione).

Determinazione dei livelli di galactina-3

Campioni di sangue periferico sono stati raccolti in provette Vacutainer contenente EDTA ed eparina di litio. Le concentrazioni plasmatiche di galactina-3 sono state rilevate attraverso un kit immunoenzimatico (Bender Medsystems, Vienna, Austria). La procedura di calibrazione del test è stata eseguita secondo il protocollo del produttore: la galactina-3 nel plasma viene legata all'anticorpo anti-galactina-3, che è adsorbito in micropozzetti su una piastra e catturato con una seconda serie di anticorpi anti-galactina-3 biotilinati (secondo il metodo sandwich), rivelati attraverso HRP-streptadivina

ed esposti al substrato TMB. La reazione colorimetrica è stata misurata a 450 nm usando un lettore di piastre specifico. Le misurazioni sono state eseguite in duplicato e i risultati sono stati calcolati in media. La curva standard oscillava tra 0.39 ng/ml a 25.00 ng/ml. Il limite di variazione di rilevazione è di 0.12 ng/mL e il coefficiente di riproducibilità intra-saggio ed inter-saggio sono rispettivamente 6.4% e 11.4%.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati con il programma di statistica StatSoft Software 8.0, Tulsa, OK, USA. Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare se le variabili continue presentavano una distribuzione normale. Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard o da mediana e intervallo interquartile se i dati non avevano distribuzione normale. Le variabili categoriche sono state presentate come frequenze e percentuali. Le differenze tra i due gruppi sono state valutate con test t di Student per le variabili distribuite normalmente, con il test U Mann-Whitney per le variabili non distribuite normalmente, e con il test chi-quadro per le variabili categoriche. Le correlazioni tra le variabili del nostro studio sono state valutate calcolando i coefficienti di correlazione secondo l'analisi di Spearman. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

La nostra popolazione è composta da 125 pazienti le cui caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali sono riportate nella tabella 1 insieme ai tradizionali fattori di rischio: ipertensione, dislipidemia, diabete, storia familiare positiva per CAD e fumo. Nel 40% della popolazione era presente più di un fattore di rischio. Nella nostra popolazione CAD, una malattia monovasale era presente in 76 pazienti (60.8%), bivasale in 28 pazienti (22.4%) e trivasale in 21 pazienti (16.8%). Settanta dei 125 pazienti osservati nel nostro studio erano affetti da malattia ischemica cronica (gruppo stabile) e 55 sono stati osservati dopo un evento ischemico acuto (gruppo instabile). Nella nostra popolazione i livelli plasmatici di galactina-3 hanno una distribuzione non-gaussiana, con una mediana di 14.33 ng/mL (range interquartile: 6.89-28.72, il valore più alto e il valore più basso sono stati 49.10 e 2.74 ng/ml, rispettivamente). La correlazione tra i livelli plasmatici di galactina-3 ed i parametri clinici e bioumorali è stato valutato secondo l'analisi di Spearman. Le concentrazioni plasmatiche di galactina-3 non sono risultate associate con l'età e il BMI, né con una storia familiare e con i tradizionali fattori di rischio per CAD. Abbiamo osservato una correlazione inversa tra i livelli plasmatici di galactina-3 e valori di pressione arteriosa con una mediana di 12.82 ng/mL (range interquartile: 6.84-24.63) nel gruppo di pazienti con ipertensione arteriosa e una mediana di 18.52 ng/ml (range interquartile: 8.53-36.09) nei pazienti con normale pressione sanguigna ($r = -0.1748$, $p < 0.05$) (Tabella 2).

Distribuzione della CAD e caratteristiche cliniche

La popolazione è stata divisa in due gruppi in base alla distribuzione della CAD valutata angiograficamente: 104 pazienti (83%) hanno presentato una malattia mono o bivasale e 21 pazienti (17%) hanno presentato una malattia trivasale. I livelli plasmatici di galactina-3 sono risultati più alti nel gruppo dei pazienti con stenosi significativa a livello di tre vasi coronarici principali, rispetto ai pazienti con uno o due vasi epicardici coinvolti [17.39 ng/ml (10.75-29.82) vs 9.18 ng/ml (5.56-23.22)], anche se tali dati non hanno raggiunto una significatività statistica ($p = 0.058$), come mostrato in tabella 3. Età, sesso, BMI, i principali fattori di rischio cardiovascolare e le caratteristiche cliniche, bioumorali e demografiche considerate nello studio non sono risultate statisticamente differenti nei due gruppi.

La popolazione è stata anche suddivisa in due gruppi in base alla stabilità o instabilità clinica al

momento dell'osservazione: il gruppo stabile era composto da settanta pazienti (56%) asintomatici per almeno un anno (con precedente ischemia miocardica o segni di precedenti coronarici percutanei rivascularizzazione coronarica o bypass chirurgico), il gruppo instabile era composto da 55 pazienti (44%) che avevano presentato manifestazioni cliniche della CAD (infarto miocardico o angina pectoris instabile) negli ultimi tre mesi. I livelli plasmatici di galactina-3 sono risultati significativamente più alti nel gruppo instabile [27.75 ng/mL (19.27-39.09)] rispetto al gruppo stabile [6.48 ng/ml (4.88-8.83)], $p < 0.001$ (Tabella 4). I due gruppi erano simili per età, sesso e indice di massa corporea e non hanno presentato differenze statisticamente significative rispetto ai comuni fattori di rischio cardiovascolare considerati nello studio. Tra i gruppi analizzati, la distribuzione della coronaropatia era sovrapponibile: 46 pazienti del gruppo stabile mostravano malattia coronarica monovasale, 17 pazienti avevano una malattia bivasale e 7 pazienti una coronaropatia trivasale, mentre nel gruppo instabile abbiamo documentato una coronaropatia monovasale in 30 pazienti, una malattia bivasale in 11 pazienti, e una malattia trivasale in 14 pazienti (55%, 20% e 25% rispettivamente).

Discussione

Vi sono numerose prove a sostegno del fatto che sia i fattori di rischio che il processo infiammatorio siano fondamentali nel determinismo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze [1].

Nel nostro studio abbiamo quantificato i livelli plasmatici di galactina-3 nei pazienti con CAD. La galactina-3 ha molteplici effetti sulle cellule del sistema immunitario innato e la maggior parte degli esperimenti hanno rivelato un ruolo protettivo di questa proteina dell'infiammazione acuta [9], mentre la sua funzione nel processo infiammatorio cronico dell'aterosclerosi è meno chiara [10]. Nella nostra popolazione le concentrazioni plasmatiche di galactina-3 non sono risultate correlate con l'età ed i valori di BMI, né con una storia familiare positiva né con i principali fattori di rischio per CAD.

È emersa una correlazione inversa tra i livelli plasmatici di galactina-3 e i valori di pressione sanguigna arteriosa; Il ruolo della galactina-3 nell'ipertensione non è ancora pienamente compreso. Tuttavia la somministrazione di Ac-SDKP (N-acetil-seryl-aspartil-lisil-prolina) in cavie ipertese parrebbe inibire l'espressione di galactina-3 e la deposizione di collagene a livello cardiaco senza influenzare la pressione sanguigna o l'ipertrofia cardiaca [11]. Nella nostra popolazione i livelli plasmatici della galactina-3 sono risultati simili nei pazienti con differente distribuzione della CAD, anche se una debole correlazione è emersa essere presente tra i livelli plasmatici di galactina-3 e il numero di vasi coronarici compromessi.

La galactina-3 è uno dei molti fattori che si ritiene siano coinvolti nell'aterosclerosi, perché questa proteina interferisce con l'adesione cellulare, la proliferazione, la differenziazione e l'angiogenesi [12-13]. Gli studi che dimostrano come la galactina-3 sia up-regolata nell'aorta di ratti e conigli ipercolesterolemici [14] e nelle lesioni aterosclerotiche umane [7] supportano l'ipotesi che essa abbia un ruolo nell'aterogenesi [15-16]. Nel nostro studio i livelli plasmatici di galactina-3 sono risultati più alti, pur con un valore non significativo dal punto di vista statistico, nei pazienti con patologia limitata a uno o due vasi coronarici epicardici rispetto ai pazienti con una malattia multivasale. Pertanto, è plausibile che la galactina-3, intervenendo in ogni fase dello sviluppo della placca, possa svolgere un ruolo importante nel peggioramento del grado della malattia coronarica.

Nel nostro studio il 56% dei pazienti con pregressa ischemia miocardica erano asintomatici da almeno un anno e il 44% dei pazienti presentavano un quadro di recente instabilità clinica (infarto miocardico o angina pectoris instabile). I livelli plasmatici di galactina-3 sono risultati significativamente più alti nei pazienti clinicamente instabili rispetto a quelli stabili. Studi precedenti hanno suggerito che la galactina-3 sia un attivatore dei macrofagi, soprattutto a causa dei suoi elevati livelli di espressione nei

fagociti macrofagi [17]. Inoltre, Papaspyridonos M et al. hanno dimostrato che l'espressione di galattina-3 umana è up-regolata nelle regioni instabili di placche aterosclerotiche umane e murine ApoE^{-/-}, rispetto a regioni stabili e wild-type di controllo. Hanno inoltre dimostrato che la galattina-3 amplifica l'infiammazione inducendo l'espressione di una serie di molecole pro-infiammatorie coinvolte nella patologia di placca [18]. In tal modo, la galattina-3 può esacerbare l'infiammazione vascolare attraverso la stimolazione dei macrofagi, che esprimono una vasta gamma di chemochine e di molecole pro-infiammatorie in genere. Tra i meccanismi proposti per spiegare gli effetti della galattina-3 nell'aterogenesi vi è il suo ruolo nella trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose. La galattina-3 è, infatti, espressa nelle cellule schiumose e nei macrofagi a livello delle lesioni aterosclerotiche [7] ed è dimostrato che l'espressione di galattina-3 è fortemente up-regolata quando i monociti si differenziano in macrofagi [19]. Le stesse cellule schiumose e macrofagi attivati a livello della placca possono secernere galattina-3, potente fattore chemotattico per monociti e macrofagi [20]. La galattina-3 migliora il reclutamento di queste cellule attraverso la parete dell'arteria e induce l'internalizzazione dei prodotti AGE [21] e l'assorbimento intracellulare di lipoproteine modificate con conseguente accumulo di colesterolo intracellulare [22].

È possibile ipotizzare che la galattina-3 possa essere utilizzata come biomarcatore prognostico nelle malattie infiammatorie, poiché elevati livelli circolanti di galattina-3 sono stati riscontrati anche in pazienti con malattia infiammatoria intestinale [23], artrite [24] e nefrite lupica [25] e le sue concentrazioni sono state positivamente correlate con la CRP [26].

In conclusione, questo studio ha indagato per la prima volta i livelli plasmatici di galattina-3 in pazienti con CAD stabile e instabile, mostrando il possibile coinvolgimento di questo marcatore biomorale nell'ischemia miocardica ed il suo ruolo nell'identificare i pazienti a maggior rischio di sviluppare sindrome coronarica acuta.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali della popolazione studiata.

Variabile	Pazienti CAD (n=125)
<i>Età</i>	61.9±13
<i>Maschi</i>	96 (76.8%)
<i>Femmine</i>	29 (23.2%)
<i>BMI (kg/m²)</i>	25.9±3.8
<i>Familiarità per CAD</i>	54 (43.2%)
<i>Diabete Mellito</i>	27 (21.6%)
<i>Tabagismo</i>	29 (23.2%)
<i>Stress</i>	33 (26.4%)
<i>Patologia monovasale</i>	76 (60.8%)
<i>Patologia bivasale</i>	28 (22.4%)
<i>Patologia trivasale</i>	21 (16.8%)
<i>Ipertensione arteriosa</i>	69 (55.2%)
<i>Instabili</i>	55 (44%)
<i>Stabili</i>	70 (56%)
<i>Dislipidemia</i>	65 (52.0%)
<i>Colesterolo Totale (mg/dL)</i>	193.7±43.6
<i>Colesterolo HDL (mg/dL)</i>	47.8±13.4
<i>Colesterolo LDL (mg/dL)</i>	104±49.8
<i>CRP (mg/dl)</i>	1.1 (0.6-1.6)
<i>Galactina-3 (ng/mL)</i>	14.33 (6.89-28.72)

Tabella 2. Correlazione tra i livelli plasmatici di galattina e i parametri clinici e bioumorali della popolazione oggetto dello studio.

Variabile	R	P value
<i>Età</i>	-0.07	Ns
<i>BMI (Kg/m²)</i>	0.0017	Ns
<i>Familiarità per CAD</i>	0.01	Ns
<i>Diabete Mellito</i>	- 0.08	Ns
<i>Tabagismo</i>	- 0.108	Ns
<i>Stress</i>	- 0.043	Ns
<i>Ipertensione Arteriosa</i>	-0.1748	<0.05
<i>Colesterolo Totale (mg/dL)</i>	0.209	Ns
<i>Colesterolo HDL (mg/dL)</i>	0.067	Ns
<i>Colesterolo LDL (mg/dL)</i>	0.12	Ns
<i>CRP (mg/dL)</i>	0.08	0.02

Tabella 3. Caratteristiche demografiche, cliniche e biumorali della popolazione divisa in base alla severità della CAD.

Variabile	Patologia mono- e bivasale (n=104)	Patologia trivasale (n=21)	P value
<i>Età</i>	59.49±13.67	67.42±10.8	Ns
<i>Maschi</i>	73 (74.0%)	24 (92.0%)	Ns
<i>Femmine</i>	26 (26.0%)	2 (8.0%)	Ns
<i>Ipertensione arteriosa</i>	50 (51.0%)	17 (65.0%)	Ns
<i>BMI (kg/m²)</i>	25.86±4.04	25.8±3.25	Ns
<i>Familiarità per CAD</i>	45 (45.0%)	14 (54.0%)	Ns
<i>Diabete mellito</i>	13 (13.0%)	9 (35.0%)	Ns
<i>Tabagismo</i>	24 (24.0%)	5 (19.0%)	Ns
<i>Stress</i>	20 (20.0%)	6 (23.0%)	Ns
<i>Stabili</i>	61 (62.0%)	9 (35.0%)	Ns
<i>Instabili</i>	38 (38.0%)	17 (65.0%)	Ns
<i>Dislipidemia</i>	48 (48.0%)	19 (73.0%)	Ns
<i>Colesterolo Totale (mg/dL)</i>	191.85±47	193.94±41.77	Ns
<i>Colesterolo HDL (mg/dL)</i>	48.44±14.05	45.67±11.21	Ns
<i>Colesterolo LDL(mg/dL)</i>	100.66±51.5	119.67±46.54	Ns
<i>Galactina-3 ng/ml</i>	9.18 (5.56-23.22)	17.39 (10.75-29.82)	0.058

Tabella 4. Caratteristiche demografiche, cliniche e biumorali in pazienti stabili e instabili.

Variabile	Stabili (n=70)	Instabili (n=55)	P value
<i>Età</i>	61±13	61±13	Ns
<i>Maschi</i>	53(75.7%)	43(78.2%)	Ns
<i>Femmine</i>	17(24.3%)	12(21.8%)	Ns
<i>Ipertensione arteriosa</i>	47(67.1%)	31(56.3%)	Ns
<i>BMI (kg/m²)</i>	25.9±3.4	25.8±4.5	Ns
<i>Familiarità per CAD</i>	39(55.7%)	28(50.9%)	Ns
<i>Diabete mellito</i>	11(15.7%)	16(29.0%)	Ns
<i>Tabagismo</i>	24(34.3%)	13(23.6%)	Ns
<i>Stress</i>	23(32.8%)	10(18.2%)	Ns
<i>Monovasale</i>	46(66%)	30(55%)	Ns
<i>Bivasale</i>	17(24%)	11(20%)	Ns
<i>Trivasale</i>	7(10%)	14(25%)	Ns
<i>Dislipidemia (%)</i>	46(65.7%)	36(65.4%)	Ns
<i>Colesterolo Totale (mg/dL)</i>	193.5±39.9	193.9±48.3	Ns
<i>Colesterolo HDL (mg/dL)</i>	48.9±12.5	46.4±14.4	Ns
<i>Colesterolo LDL(mg/dL)</i>	106.1±51.7	101.1±50.9	Ns
<i>Galactina-3 (ng/ml)</i>	6.48 (4.88-8.83)	27.75 (19.27-39.09)	<0.001

Bibliografia

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-2138.
2. Uno K, Nicholls SJ. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *Biomark Med* 2010;4:361-373.
3. Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadi E et al. Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009;206:335-339.
4. Sano H, Hsu DK, Apgar JR et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest* 2003;112:389-397.
5. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:263-273.
6. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J* 2004;19:527-535.
7. Nachtigal M, Al-Assaad Z, Mayer EP et al. Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1998;152:1199-1208.
8. Papaspyridonos 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;28:433-440.
9. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-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:H404-412.
10. Nieminen J, St-Pierre C, Sato S. Galectin-3 interacts with naive and primed neutrophils, inducing innate immune responses. *J Leukoc Biol* 2005;78:1127-1135.
11. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 2009;230:160-171.
12. De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Cur Heart Fail Rep* 2010;7:1-8.
13. Christenson RH, Duh SH, Wu AH et al. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. *Clin Biochem* 2010;43:683-690.
14. 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;110:3121-3128.
15. De Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60-68.
16. Tang WH, Shrestha K, Shao Z et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol* 2011;108:385-390.
17. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an openended story. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760:616-635.
18. Al-Ansari S, Zeebregts CJ, Slart RH et al. Galectins in atherosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19:164-169.
19. Arar C, Gaudin JC, Capron L et al. Galectin-3 gene (LGALS3) expression in experimental atherosclerosis and cultured smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1998;430:307-311.
20. Nachtigal M, Ghaffar A, Mayer EP. Galectin-3 gene inactivation reduces atherosclerotic lesions and adventitial inflammation in ApoE-deficient mice. *Am J Pathol* 2008;172:247-255.
21. Mensah-Brown EP, Al Rabesi Z, Shahin A et al. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in decreased susceptibility to multiple low dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Clin Immunol* 2009;130:83-88.
22. MacKinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *J Immunol* 2008;180:2650-2658.
23. Sano H, Hsu DK, Yu L et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000;165:2156-2164.
24. Vlassara H, Li YM, Imani F et al. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE receptor complex. *Mol Med* 1995;1:634-646.
25. Zhu W, Sano H, Nagai R et al. The role of galectin-3 in endocytosis of advanced glycation end products and modified low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:1183-1188.
26. Frol'ová L, Smetana K Jr, Borovská D et al. Detection of galectin-3 in patients with inflammatory bowel diseases: new serum marker of active forms of IBD? *Inflamm Res* 2009;58:503-512.
27. Forsman H, Islander U, Andréasson E et al. Galectin-3 aggravates joint inflammation and destruction in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;58:503-512.
28. Kang EH, Moon KC, Lee EY et al. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis. *Lupus* 2009;18:22-28.
29. Vereecken P, Heenen M. Serum galectin-3 in advanced melanoma patients: a hypothesis on a possible role in melanoma progression and inflammation. *J Int Med Res* 2006;34:119-120.