proLékaře.cz | 17.7.2025

Význam bilirubinu u diabetu, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění

The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases

Libor Vítek

IV. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA** | vitek@cesnet.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 23. 3. 2019
Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii/Accepted 25. 4. 2019

Abstrakt
Bilirubin byl po dlouhou dobu považován jen za nepříznivý marker zejména jaterních chorob. Dnes však již víme, že se jedná o molekulu s významnými antioxidačními a dalšími biologickými vlastnosti. Bilirubin působí protizánětlivě, ovlivňuje řadu intracelulárních signalizačních faktorů, moduluje fosforylaci bílkovin. Těmito mechanizmy se patrně spolupodílí na ochraně před rozvojem mnoha civilizačních onemocnění. O jeho protektivním vlivu na aterogenezi dnes již není pochyb, sérové koncentrace bilirubinu však mají negativní vztah i k riziku rozvoje diabetu, obezity, arteriální hypertenze, metabolického syndromu, či nealkoholové steatohepatitidy. Z klinických studií vyplývá, že každé mikromolární zvýšení sérových koncentrací bilirubinu je asociováno s významnými benefity. Jedinci s mírně zvýšenými koncentracemi bilirubinu v krvi pozorovanými u Gilbertova syndromu (benigní hyperbilirubinemie) mají rizika těchto chorob výrazně snížena, zatímco ti, kteří mají sérové koncentrace bilirubinu nízké, jsou rozvojem těchto chorob ohroženi podstatně více.

Klíčová slova: antioxidant – bilirubin – diabetes – Gilbertův syndrom – kardiovaskulární nemoci – metabolický syndrom – rizikový faktor

Abstract
For long time bilirubin was considered only an ominous sign of liver diseases. However, based on recent research, bilirubin is nowadays known as a potent antioxidant molecule, possessing additional biological activities. Bilirubin is a powerful anti-inflammatory compound, modulates number of intracelullar signaling pathways, affects protein phosphorylation. All these mechanisms may account for the protective effects of bilirubin against development of many civilization diseases. Its salutary effects on atherogenesis are generally accepted, but its serum concentrations have negative relationship also to risk of diabetes, obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome or non-alcoholic steatohepatitis. Based on clinical studies, it is clear now that each micromolar increase of serum bilirubin concentrations is associated with significant health benefits. Subjects with mildly elevated serum bilirubin concentrations, such in Gilbert syndrome (benign hyperbilirubinemia), have much lower risk of these diseases, whereas those with low serum bilirubin levels are at much higher risk.

Keywords: antioxidant – bilirubin – diabetes – Gilbert syndrome – cardiovascular diseases – metabolic syndrome – risk factor

Úvod

Bilirubin je žlučový pigment vznikající degradací hemu, zejména při rozpadu červených krvinek ve slezině. Vzhledem k faktu, že klíčovou roli pro jeho vyloučení z organizmu hrají játra, je jeho zvýšená koncentrace v krevním séru zejména markerem možného poškození jaterní tkáně, ačkoli nekonjugovaná hyperbilirubinemie doprovází i zvýšený rozpad červených krvinek při hemolýze či neefektivní erytropoéze. Bilirubin je však současně i velmi silnou antioxidačně působící látkou, jak bylo popsáno již v polovině minulého století. Velkou pozornost však přinesla ale až práce Stockera et al publikovaná v roce 1987 [1] prokazující potentní antioxidační účinky bilirubinu. Ty

proLékaře.cz | 17.7.2025

byly potvrzeny v desítkách experimentálních i klinických studií zaměřených na vliv bilirubinu na rozvoj onemocnění podmíněných zvýšeným oxidačním stresem, které byly shrnuty v několika rozsáhlých přehledových článcích [2–4].

Pluripotentní působení bilirubinu

Jak vyplývá z prací z posledních tří desetiletí, nejedná se pouze o antioxidační aktivitu bilirubinu. Tento žlučový pigment ovlivňuje významně i nitrobuněčný metabolizmus, působí na specifické buněčné receptory a spouští signalizační kaskády [2], inhibuje fosforylace bílkovin [5] či dokonce acetylaci histonů [6].

Má významné účinky na lipidový metabolizmus, je negativně asociován s koncentracemi LDL-cholesterolu (LDL-C) i triacylglyceroly v krevním séru [7]. Jeho zařazení k tradičním rizikovým faktorům pro výpočet rizika ischemické choroby srdeční výrazně zlepšuje predikční hodnotu těchto algoritmů [8]. Bilirubin dále pozitivně ovlivňuje mikrocirkulaci, zlepšuje funkce endotelu či reaktivitu cév [3], funkce krevních destiček i další hemostatické funkce [9]. Bilirubin je také výraznou imunomodulační látkou, inhibuje imunitní systém prakticky na všech úrovních [10], což do značné míry vysvětluje negativní vztah mírně zvýšených koncentrací bilirubinu k riziku rozvoje zánětlivých a autoimunitních onemocnění [3]. Všechny tyto účinky bilirubinu se nepochybně promítají i do kardiovaskulárních rizik [11]. Jedinci s Gilbertovým syndromem mají podstatně nižší výskyt ischemické choroby srdeční [12], zatímco velmi nízké koncentrace sérového bilirubinu (< 7 mmol/l) jsou asociovány s kardiovaskulárním rizikem vyšším až o několik desítek procent [13].

Bilirubin a diabetes v experimentálních studiích

Vzhledem k výše uvedenému vlivu bilirubinu na mnoho kardiovaskulárních rizikových faktorů není překvapením, že bilirubin významně ovlivňuje i glukózový metabolizmus. Již v roce 1979 bylo experimentálně popsáno, že bilirubin vykazuje účinky podobné inzulinu [14]. Na zvířecích modelech pak bylo potvrzeno, že bilirubin zvyšuje inzulinovou senzitivitu, snižuje obezitu [15], a upravuje dysregulovanou produkci adipokinů [16]. V dalších studiích pak bylo překvapivě prokázáno, že bilirubin aktivuje nukleární receptor PPARα (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alfa), a to stejně účinně jako fenofibrát, klinicky užívaný aktivátor tohoto receptoru [17]. Bilirubin zvyšuje i expresi PPARγ [16], jiného nukleárního receptoru, který je klíčovým regulačním faktorem v procesu adipogeneze a obezity [18]. Bilirubin je také ligandem aryl hydrokarbonového receptoru (AhR), jehož aktivací (spolu s aktivací PPARα) se zvyšuje exprese fibroblastového růstového faktoru 21 (Fibroblast Growth Factor – FGF) [17,19], který zvyšuje senzitivitu inzulinu. Vztah bilirubinu k aktivaci PPARγ naznačuje propojení katabolické dráhy hemu s metabolizmem žlučových kyselin, dalších metabolicky velmi účinných látek [20], neboť tento nukleární receptor reguluje metabolizmus žlučových kyselin cestou fibroblastového růstového faktoru 19 (FGF19) [21]. Aktivace PPARγ navíc zvyšuje expresi vazebného proteinu pro žlučové kyseliny (Fatty-Acid-Binding Proteins – FABP), což je hlavní intracelulární transportér bilirubinu [21]. Není proto velkým překvapením, že u hyperbilirubinemických potkanů kmene Gunn vystavených streptozocinu byly skutečně popsány zřetelné antidiabetické účinky, ať už přímé ovlivnění metabolizmu glukózy a senzitivity k inzulinu [22], nebo významné antioxidační účinky spojené s nefroprotekcí [23].

Bilirubin, diabetes, metabolický syndrom a obezita: klinické důkazy

Všechny výše uvedené mechanizmy a experimentální výsledky vysvětlují klinická pozorování protektivního působení bilirubinu na rozvoj diabetu [3,24].

Nízké koncentrace sérového bilirubinu jsou totiž skutečně prediktorem porušené glukózové tolerance [25] a také kardiovaskulárních komplikací u diabetiků s ledvinným selháním [26]. Jedinci s Gilbertovým syndromem, kteří onemocní diabetem, mají nižší výskyt vaskulárních komplikací v porovnání s normobilirubinemickou populací [27]. Je jistě velmi zajímavé, že ve studii Inoguchiho et al provedené na kohortě více než 5 000 diabetiků byl výskyt Gilbertova syndromu 3krát nižší v porovnání s běžnou japonskou populací, což může poukazovat na fakt, že jedinci s Gilbertovým syndromem jsou skutečně chráněni před rozvojem diabetes mellitus (DM) [27]. V souladu s tímto závěrem jsou i výsledky naší studie, ve které jsme prokázali, že jedinci s Gilbertovým syndromem mají v krevním séru nižší koncentrace produktů pokročilé glykace proteinů (Advanced Glycation End Products – AGEs) [28]. Z rozsáhlých epidemiologických studií vyplývá, že jedinci se sérovými koncentracemi bilirubinu > 10 mmol/l mají o 20 % nižší riziko vzniku DM v porovnání s populací s hladinami bilirubinu pod touto hranicí [29]. V jiné japonské studii na více než 3 000 jedincích bylo prokázáno, že riziko diabetické retinopatie je 4krát vyšší u pacientů v nejnižším kvartilu sérových koncentrací bilirubinu v porovnání s nejvyšším kvartilem [30]. Podobně rozsáhlá průřezová studie korejských autorů provedená na téměř 94 000 jedincích prokázala nižší výskyt diabetické nefropatie se zvyšujícími se koncentracemi sérového bilirubinu [31] a podobné výsledky byly zjištěny také v recentní holandské [32] i zcela nové čínské studii [33]. V jiné práci bylo zjištěno, že diabetičtí pacienti s vyššími koncentracemi bilirubinu měli nižší riziko amputace dolní končetiny v důsledku vaskulárních komplikací diabetu [34]. Sérový bilirubin také negativně koreluje s výskytem prediabetu [35]. I další klinické studie potvrzují protektivní účinky bilirubinu na riziko DM. Sérové koncentrace bilirubinu u nemocných s DM 2. typu (DM2T) negativně korelují s albuminurií [36] i koncentracemi glykovaného hemoglobinu [37–39], stejně tak jako s inzulinovou rezistencí [40–42]. Sérové koncentrace bilirubinu pozitivně korelují s koncentracemi tyroidálních hormonů, přičemž je známo, že hypotyreóza se podílí na rozvoji inzulinové rezistence [43].

V kontextu s těmito daty není překvapivé, že koncentrace bilirubinu jsou negativně asociovány i s metabolickým syn-

proLékaře.cz | 17.7.2025

dromem, jak bylo popsáno na dětské [40] i dospělé populaci [41,42,44] a bylo to potvrzeno také v rozsáhlé korejské studii, v níž jedinci s Gilbertovým syndromem měli podstatně nižší prevalenci metabolického syndromu [44].

V souladu s výše uvedenými daty jsou i výsledky poukazující na negativní vztah mezi sérovými koncentracemi bilirubinu a výskytem abdominální obezity [40–42,44,45]. Je zajímavé, že snižování tělesné hmotnosti je sdruženo s postupným zvyšováním systémových koncentrací bilirubinu, nejspíše v důsledku snížení oxidačního stresu doprovázejícího obezitu [46]. Sérové koncentrace bilirubinu byly také významně nižší u jedinců s nadváhou ve slovinské studii a tento negativní vztah byl patrný nejen pro abdominální obezitu, ale i inzulinovou rezistenci, koncentrace glukózy, inzulinu i triacylglycerolů, celkového i LDL-C [47]. Podobné výsledky byly získány také v polské [48] a dvou dalších nedávných asijských studiích [49,50].

Sérové koncentrace bilirubinu jsou také negativně asociovány s jednotlivými rizikovými faktory metabolického syndromu, jako jsou centrální obezita, inzulinová rezistence, dyslipidemie a hypertenze [51]. Jedinci s benigní hyperbilirubinemií (Gilbertovým syndromem) mají nižší hodnoty BMI, obvodu pasu i lepší lipidový profil, jak bylo prokázáno v recentní rakouské studii [52].

Vyšší koncentrace bilirubinu v krevním séru jsou navíc sdruženy s nižším krevním tlakem [53,54]. Je jistě důležité zmínit, že koncentrace bilirubinu v krevním séru jsou negativně asociovány i s rizikem nealkoholového ztukovatění jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) a nealkoholové steatohepatitidy (non-alcoholic steatohepatitis – NASH), často přítomných u nemocných s obezitou, metabolickým syndromem a DM2T [49,50]. Bilirubin také zvyšuje produkci adiponektinu [55] působícího jako inzulin senzitizující látka [56]. Vyšší koncentrace adiponektinu v cirkulaci byly skutečně pozorovány i u jedinců s Gilbertovým syndromem, kteří kromě toho, že jsou obecně štíhlejší, mají i menší množství epikardiální tukové tkáně (což je mimo jiné i prediktor koronární aterosklerózy) [57].

Závěr

Koncentrace bilirubinu v krevním séru jsou významným markerem asociovaným nejen s riziky kardiovaskulárních nemocí, ale také chorob metabolických, jako jsou obezita, metabolický syndrom či diabetes, o čemž přesvědčivě vypovídají data z recentních experimentálních i rozsáhlých klinických studií. Protektivní účinky bilirubinu jsou zprostředkovány nejen jeho antioxidačními účinky, bilirubin působí na řadu intracelulárních cílů a vzhledem k jeho vazbě na nukleární receptory lze hovořit s určitou nadsázkou i o endokrinním působení bilirubinu. V současné době jsou zkoumány způsoby, jak mírně zvýšit koncentrace bilirubinu krvi a předcházet tak rozvoji civilizačních onemocnění, jejichž riziko je bilirubinem ovlivněno.

Tato práce byla podpořena grantem RVO-VFN 64165/2019.

Literatura

1. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science 1987; 235(4792): 1043–1046.
2. Gazzin S, Vitek L, Watchko J et al. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. Trends Mol Med 2016; 22(9): 758–768. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>.
3. Wagner KH, Wallner M, Molzer C et al. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. Clin Sci (Lond) 2015; 129(1): 1–25. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20140566>.
4. Gazzin S, Masutti F, Vitek L et al. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. Liver Int 2017; 37(8): 1094–1102. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13351>.
5. Hansen TW, Mathiesen SB, Walaas SI. Bilirubin has widespread inhibitory effects on protein phosphorylation. Pediatr Res 1996; 39(6): 1072–1077. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199606000-00023>.
6. Vianello E, Zampieri S, Marcuzzo T et al. Histone acetylation as a new mechanism for bilirubin-induced encephalopathy in the Gunn rat. Sci Rep 2018; 8(1): 13690. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-32106-w>.
7. Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. Prog Lipid Res 2013; 52(2): 193–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.001>.
8. Schwertner HA, Fischer JR Jr. Comparison of various lipid, lipoprotein, and bilirubin combinations as risk factors for predicting coronary artery disease. Atherosclerosis 2000; 150(2): 381–387.
9. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? Atherosclerosis 2015; 239(1): 73–84. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042>.
10. Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. Int J Biochem Cell Biol 2013; 45(12): 2843–2851. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2013.09.014>
11. Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. Physiol Res 2017; 66(Suppl 1): S11-S20.
12. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. Atherosclerosis 2002; 160(2): 449–456.
13. Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. Exp Biol Med 2003; 228(5): 568–571.
14. Shepherd RE, Moreno FJ, Cashore WJ et al. Effects of bilirubin on fat cell metabolism and lipolysis. Am J Physiol 1979; 237(6): E504-E508. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.6.E504>.
15. Dong H, Huang H, Yun X, et al. Bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through suppression of ER stress and chronic inflammation. Endocrinology 2014; 155(3): 818–828. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1667>.
16. Liu J, Dong H, Zhang Y et al. Bilirubin Increases Insulin Sensitivity by Regulating Cholesterol Metabolism, Adipokines and PPARgamma Levels. Sci Rep 2015; 5: 9886. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep09886>. Erratum in Corrigendum: Bilirubin Increases Insulin Sensitivity by Regulating Cholesterol Metabolism, Adipokines and PPARγ Levels. [Sci Rep. 2016]
17. Stec DE, John K, Trabbic CJ et al. Bilirubin binding to PPARalpha inhibits lipid accumulation. PLoS One 2016; 11(4): e0153427. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153427>.
18. Shao X, Wang M, Wei X et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma: Master Regulator of Adipogenesis and Obesity. Curr Stem Cell Res Ther 2016; 11(3): 282–289.
19. Lu P, Yan J, Liu K et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor dissociates fatty liver from insulin resistance by inducing fibroblast growth factor 21. Hepatology 2015; 61(6): 1908–1919. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27719>.
20. Vitek L, Haluzik M. The role of bile acids in metabolic regulation. J Endocrinol 2016; 228(3): R85-R96. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0469>.

proLékaře.cz | 17.7.2025

21. Zhou X, Cao L, Jiang C et al. PPARalpha-UGT axis activation represses intestinal FXR-FGF15 feedback signalling and exacerbates experimental colitis. Nat Commun 2014; 5: 4573. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5573>.

22. Fu YY, Kang KJ, Ahn JM, et al. Hyperbilirubinemia reduces the streptozotocin-induced pancreatic damage through attenuating the oxidative stress in the Gunn rat. Tohoku J Exp Med 2010; 222(4): 265–273.

23. Fujii M, Inoguchi T, Sasaki S, et al. Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NAD(P)H oxidase. Kidney Int 2010; 78(9): 905–919. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.265>.

24. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. Front Pharmacol 2012; 3: 55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00055>.

25. Ko GT, Chan JC, Woo J et al. Serum bilirubin and cardiovascular risk factors in a Chinese population. J Cardiovasc Risk 1996; 3(5): 459–463.

26. Fukui M, Tanaka M, Yamazaki M, et al. Low serum bilirubin concentration in haemodialysis patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2011; 28(1): 96–99.

27. Inoguchi T, Sasaki S, Kobayashi K, et al. Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes. JAMA 2007; 298(12): 1398–1400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.12.1398-b>.

28. Kalousova M, Novotny L, Zima T et al. Decreased levels of advanced glycation end-products in patients with Gilbert syndrome. Cell Mol Biol 2005; 51(4): 387–392.

29. Cheriyath P, Gorrepati VS, Peters I et al. High total bilirubin as a protective factor for diabetes mellitus: An analysis of NHANES data from 1999 – 2006. J Clin Med Res 2010; 2(5): 201–206. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4021/jocmr425w>.

30. Yasuda M, Kiyohara Y, Wang JJ et al. High serum bilirubin levels and diabetic retinopathy. The Hisayama Study. Ophthalmology 2011; 118(7): 1423–1428. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.009>.

31. Han SS, Na KY, Chae DW et al. High serum bilirubin is associated with the reduced risk of diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Tohoku J Exp Med 2010; 221(2): 133–140.

32. Riphagen IJ, Deetman PE, Bakker SJ et al. Bilirubin and progression of nephropathy in type 2 diabetes: A post hoc analysis of RENAAL with independent replication in IDNT. Diabetes 2014; 63(8): 2845–2853. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1652>.

33. Wu Y, Zhang J, Wang J et al. The association of serum bilirubin on kidney clinicopathologic features and renal outcome in patients with diabetic nephropathy: A biopsy-based study. Endocr Pract 2019. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP-2018-0560>.

34. Chan KH, O'Connell RL, Sullivan DR et al. Plasma total bilirubin levels predict amputation events in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetologia 2013; 56(4): 724–736. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2818-4>.

35. Bossard M, Aeschbacher S, Schoen T et al. Serum bilirubin levels and risk of prediabetes in young and healthy adults. Int J Cardiol 2014; 171(2): e24–25. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.125>.

36. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E et al. Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2008; 74(9): 1197–1201. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.398>.

37. Oda E. Bilirubin is negatively associated with A1C independently of fasting plasma glucose, age, obesity, inflammation, hemoglobin, and iron in apparently healthy Japanese men and women. Diabetes Care 2010; 33(10): e131. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1246>.

38. Ohnaka K, Kono S, Inoguchi T et al. Inverse associations of serum bilirubin with high sensitivity C-reactive protein, glycated hemoglobin, and prevalence of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Japanese men and women. Diabetes Res Clin Pract 2010; 88(1): 103–110. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.12.022>.

39. Oda E, Kawai R. Bilirubin is negatively associated with hemoglobin a(1c) independently of other cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese men and women. Circ J 2011; 75(1): 190–195.

40. Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. Atherosclerosis 2009; 203(2): 563–568. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.021>.

41. Kwon K-M, Kam J-H, Kim M-Y et al. Inverse association between total bilirubin and metabolic syndrome in rural Korean women. J Womens Health 2011; 20(6): 963–969. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2453>.

42. Wu Y, Li M, Xu M et al. Low serum total bilirubin concentrations are associated with increased prevalence of metabolic syndrome in Chinese. J Diabetes 2011; 3(3): 217–224. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00138.x>.

43. Deetman PE, Bakker SJ, Kwakernaak AJ et al. The relationship of the anti-oxidant bilirubin with free thyroxine is modified by insulin resistance in euthyroid subjects. PLoS One 2014; 9(3): e90886. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090886>.

44. Choi SH, Yun KE, Choi HJ. Relationships between serum total bilirubin levels and metabolic syndrome in Korean adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 23(1): 31–37. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.001>.

45. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W et al. Association of serum bilirubin with pulsatile arterial function in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. Metabolism 2008; 57(5): 612–616. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2007.12.003>.

46. Andersson C, Weeke P, Fosbol EL et al. Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: an analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial. Metabolism 2009; 58(8): 1109–1115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.04.003>.

47. Jenko-Praznikar Z, Petelin A, Jurdana M et al. Serum bilirubin levels are lower in overweight asymptomatic middle-aged adults: An early indicator of metabolic syndrome? Metabolism 2013; 62(7): 976–985. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.01.011>.

48. Guzek M, Jakubowski Z, Bandosz P et al. Inverse association of serum bilirubin with metabolic syndrome and insulin resistance in Polish population. Przegl Epidemiol 2012; 66(3): 495–501.

49. Lin Y-C, Chang P-F, Hu F-C et al. Variants in the UGT1A1 gene and the risk of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Pediatrics 2009; 124(6): E1221-E1227. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-3087>.

50. Puri K, Nobili V, Melville K et al. Serum bilirubin level is inversely associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57(1): 114–118. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318291fefe>.

51. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev 2015; 16(1): 1–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12229>.

52. Seyed Khoei N, Grindel A, Wallner M et al. Mild hyperbilirubinaemia as an endogenous mitigator of overweight and obesity: Implications for improved metabolic health. Atherosclerosis 2018; 269: 306–311. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.021>.

53. Bulmer AC, Bakrania B, Boon AC et al. Bilirubin: A Novel Endogenous Hypolipidemic and Hypotensive Agent Preventing Cardiovascular Disease. Hypertension 2014; 63(6): E157-E157.

54. Boon AC, Bulmer AC, Coombes JS et al. Circulating bilirubin and defense against kidney disease and cardiovascular mortality:mechanisms contributing to protection in clinical investigations. Am J Physiol Renal Physiol 2014; 307(2): F123–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00039.2014>.

55. Dullaart RP, Boersema J, Lefrandt JD et al. The inverse association of incident cardiovascular disease with plasma bilirubin is unaffected by adiponectin. Atherosclerosis 2014; 235(2): 380–383. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.938>.

56. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J Biol Chem 2002; 277(29): 25863–25866. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.C200251200>.

57. Cure E, Cicek Y, Cumhur Cure M et al. The evaluation of relationship between adiponectin levels and epicardial adipose tissue thickness with low cardiac risk in Gilbert`s syndrome: an observational study. Anadolu Kardiyol Derg 2013; 13(8): 791–796. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2013.266>.