

Bilirubin: od nevýznamného katabolického produktu k závažnému predikčnímu faktoru infarktu myokardu

Jaroslav A. Hubáček¹, Libor Vítěk^{2,3}

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Bilirubin je hlavním katabolickým produktem vznikajícím při odbourávání hemu. Dlouho byl považován za pouhý nevýznamný odpadní produkt. V posledním čtvrtstoletí bylo ale prokázáno, že hraje velice důležitou roli při udržování oxidačně redukční rovnováhy organismu. Porucha této rovnováhy – zvýšený oxidační stres – je v současné době považována za jeden ze zásadních rizikových faktorů rozvoje civilizačních onemocnění. Ačkoli zcela přesný mechanismus není znám, řada humánních studií prokázala snížený výskyt řady (především kardiovaskulárních, ale mimo jiné i nádorových) onemocnění u jedinců s mírně zvýšenými koncentracemi bilirubinu.

Klíčová slova: bilirubin – kardiovaskulární onemocnění – morbidita – mortalita

Bilirubin: from an unimportant waste product to important myocardial infarction predictor

Summary

Bilirubin is the major catabolic product of heme degradation. It has long been regarded as an unimportant waste product. However, within the last twenty-five years, it has been demonstrated to play a very important role in maintaining the body's redox equilibrium. Disturbances of this equilibrium – increased oxidative stress – are currently considered one of the major risk factors for the development of non-communicable diseases. Although the exact mechanism is not known, a number of human studies have proved a reduced incidence of a number of (especially cardiovascular but also cancer) diseases in individuals with mildly elevated bilirubin concentrations.

Key words: bilirubin – cardiovascular disease – morbidity – mortality

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou spolu s nádorovými onemocněními v civilizovaných zemích nejčastější příčinou úmrtí. Odhaduje se, že na ně celosvětově zemře přibližně 60–70 % obyvatel [1].

Rizikových faktorů spojených s KVO/infarktem myokardu bylo popsáno několik set [2], ale pouze několik z nich je opravdu důležitých a používá se k predikci rizika a optimalizaci léčby. Mezi tradiční (i když některé, především vysoká hladina cholesterolu, jsou v poslední době částečně zpochybňovány [3–5]) patří kouření, diabetes, obezita, dyslipidemie a hypertenze. Vedle nepochybně důležitých genetických rizikových faktorů (zodpovědných odhadem až za polovinu z celkového rizika), jakými jsou varianty v genech pro ANRIL (9q21), FTO či apolipoproteiny E a A5 [6,7], hraje velmi důležitou roli

životní styl jedince. Mezi závažné vnější rizikové faktory spojené s těmito civilizačními onemocněními patří především kouření, nevhodné složení diety, nedostatečná fyzická aktivita a nadměrná konzumace alkoholu [8].

Všechny tyto faktory mohou působit na rozvoj KVO ovlivněním zánětlivého stavu/oxidačního stresu organismu [9]. Rozvoj aterosklerózy je charakterizován jako chronická zánětlivá odpověď na poškození endotelu, často iniciovaná právě oxidačním poškozením vaskulárního endotelu, následovaná lipoproteinovou a buněčnou infiltrací.

Bilirubin

Bilirubin (**obr**), poprvé popsán v roce 1847 [10], je nepolární, ve vodě špatně rozpustný pigment, vznikající při katabolickém štěpení hemu pocházejícího z rozpad-

lých erytrocytů [11]. Vázán na albumin je plazmou transportován do jater, odkud je jako součást žluči sekretován do tenkého střeva a následně vylučován z těla [11].

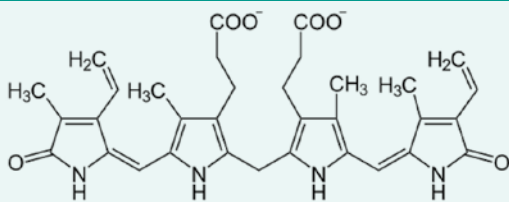
Běžné koncentrace bilirubinu v plazmě se v normální populaci pohybují mezi 3–17 $\mu\text{mol/l}$, u žen jsou popisovány hodnoty nižší, ačkoli fyziologické meze nejsou rozlišeny podle pohlaví. S vyššími hodnotami v rozmezí 17–70 $\mu\text{mol/l}$ se setkáváme u jedinců s Gilbertovým syndromem (tzv. benigní hyperbilirubinemií způsobenou částečnou deficiencí konjugace bilirubinu v játrech). Hodnoty > 50 $\mu\text{mol/l}$ se manifestují zjevným ikterem kůže a sliznic.

S narůstajícím věkem se koncentrace bilirubinu u mužů mírně snižují, u žen zůstávají stabilní [12]. Koncentrace bilirubinu je do určité míry dána geneticky. Za nejsilnější determinanty plazmatických hladin bilirubinu jsou považovány geny UGT1A1 a SLCO1B1 regulující metabolismus bilirubinu v jaterní buňce [13]. Z negenetických faktorů ovlivňují kromě pohlaví koncentrace bilirubinu zejména kouření, ale i stravovací zvyklosti, hladovění, či příjem alkoholu.

Bilirubin jako antioxidant

Dlouhou dobu byl bilirubin považován za neaktivní molekulu, v mírně zvýšených koncentracích víceméně neškodný a zároveň ale i nefunkční produkt katalýzy hemu.

Obr. Strukturní vzorec bilirubinu. Sumární vzorec sloučeniny je $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$; molární hmotnost 584 g/mol; systematický název 21H-bilin-8,12-dipropanová kyselina, 2,17-diethenyl-1,10,19,22,23,24-hexahydro-3,7,13,18-tetramethyl-1,19 dioxo



Renesanci zájmu o bilirubin jako o důležitý faktor v anti-oxidačních pochodech vyvolala v roce 1987 práce Stocera et al [14].

V současné době je bilirubin rozpoznán jako velice potentní (možná i nejsilnější) endogenní protizánětlivá a anti-oxidační molekula [15], zcela zásadní měrou se podílejší na celkové antioxidační kapacitě séra. Bilirubin reaguje s ROS (Reactive Oxygen Species – reaktivní formy kyslíku, především O_2^- , HO \cdot a H_2O_2), čímž je deaktivuje, za vzniku biliverdinu, který je pomocí enzymu biliverdinreduktázy a NADPH konvertován zpět na bilirubin.

Potenciálních mechanismů, jak může bilirubin ovlivnit aterosgezi, je celá řada a byly přehledně shrnuty dříve [16–18]. Patří sem kromě již výše zmíněného protizánětlivého efektu mimo jiné ovlivnění krevního tlaku, lipidového spektra, akumulace tukové tkáně, inzulinové senzitivity či krevní koagulace. V neposlední řadě byla popsána potenciální interakce bilirubinu s celou řadou intracelulárních signalizačních drah. O přesném mechanismu a (ne)kauzalitě se dosud vedou rozsáhlé diskuse.

Bilirubin a KVO

Vztah mezi bilirubinem a aterosklerózou pak byl poprvé popsán na velmi specifické skupině pilotů americké armády v roce 1994 [19]. Od té doby byly publikovány desítky prací zaměřených na toto téma (stručný přehled vybraných prací viz tab).

V relativně malé skupině 160 pacientů a 150 kontrol byl bilirubin popsán jako protektivní KVO faktor nezávislý na tradičních rizikových faktorech a nezávislý i na věku a pohlaví [20].

Podobně v mnohem rozsáhlejší studii PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease), čítající téměř 8 000 jedinců [21], bylo později popsáno významné snížení rizika KVO s každým jednotkovým zvýšením hladin bilirubinu, opět nezávisle na tradičních rizikových faktorech KVO.

Výskyt koronární aterosklerózy a stenózy > 50 % byl nižší u mužů (téměř 3 000 sledovaných) s hodnotami bilirubinu > 20 $\mu\text{mol/l}$ [22].

Tab. Příklady studií popisujících vztah mezi plazmatickými hladinami bilirubinu a kardiovaskulárním onemocněním

reference	počty analyzovaných jedinců	vztah k hodnotám bilirubinu
[19]	878 pilotů	negativní vztah ke stupni aterosklerózy
[20]	161 pacientů a 155 kontrol	negativní vztah k předčasné ateroskleróze
[21]	7 222 kontrol a 773 pacientů	snížení rizika KVO s jednotkovým zvýšením koncentrací bilirubinu
[22]	130 052 Britů	incidence KVO je nejvyšší u jedinců v nejnižším decilu
[23]	2 862 mužů	negativní vztah ke stupni stenózy
[24]	96 381 válečných veteránů	negativní vztah mezi systémovými koncentracemi bilirubinu a KVO
[25]	4 196 mužů a 4 648 žen	klesající incidence KVO dle koncentračních tercilů bilirubinu
[26]	477 pacientů a 619 kontrol	negativní vztah koncentrací bilirubinu k riziku KVO
[32]	3 553 jedinců	žádný vztah mezi koncentracemi bilirubinu a koronárními kalcifikacemi
[33]	41 054 mužů a 37 670 žen	vztah k ischemické mozkové příhodě prokázán u mužů (nikoli však u žen)

Ačkoli se zpočátku zdálo, že ochranný potenciál bilirubinu by mohl být u mužů a žen odlišný; analýza více než 130 000 britských pacientů indikovaných k léčbě statiny ukázala, že incidence KVO je nejvyšší u jedinců s hodnotami bilirubinu v nejnižším decilu, a tento vztah platil jak pro muže, tak pro ženy [23].

Další velice rozsáhlou studií popisující negativní vztah mezi bilirubinem a KVO je VAC (Veteran Aging Cohort study) [24] zahrnující více než 95 000 jedinců různého etnického původu. Subanalýza naznačila, že protektivní efekt bilirubinu nemusí v plném rozsahu platit u HIV pozitivních jedinců – v této podskupině nebyl popsán významný vztah k akutnímu infarktu myokardu.

Suh et al [25] ve své prospektivní studii zahrnující 9 000 jedinců rovněž našli klesající incidenci KVO dle tercilů plazmatického bilirubinu.

Vztah mezi snížením rizikem koronárního onemocnění a vyšším bilirubinem byl potvrzen i ve studii Lingenhela et al [26], kteří navíc poukazují na skutečnost, že riziko spojené s rozvojem KVO je dáno spíše vlastní hodnotou bilirubinu a geneticky daná variabilita plazmatických hladin bilirubinu bude hrát podružnou roli.

Vztah mezi plazmatickými hladinami bilirubinu a rizikem KVO byl prokázán i v několika na sobě nezávislých metaanalýzách [22,27] a popsán v několika zahraničních přehledových pracích [17,28,29] a obecně je hodnota plazmatického/sérového bilirubinu < 10 μmol/l (dle některých autorů < 7 μmol/l) považována za rizikovou [27,29,30]. Zde je třeba ale zdůraznit, že jako protektivní lze považovat pouze zvýšené hodnoty bilirubinu, které nejsou důsledkem chronického jaterního onemocnění [27].

Patrně nejrozsáhlejší přehled studií zabývajících se bilirubinem a cévními onemocněními publikoval recentně Oda [30]. Jak vyplývá z přehledu, bilirubin je spojen obecně s onemocněními cévního aparátu, nejen s infarktem myokardu, ale i s mozkovými příhodami, cévní chorobou dolních končetin či několika KVO rizikovými faktory, jako je např. diabetes. Konečně, jak je rovněž sumarizováno v tomto přehledovém článku [30], protektivní vztah mezi bilirubinem a KVO při podrobnějších analýzách obvykle není lineární, ale má pro většinu rizikových faktorů charakteristický tvar „U“ nebo „J“ křivky. Podobný výsledek byl popsán i v NHANES studii, která se zaměřila na analýzu celkové mortality – nejlepší přežívání bylo pozorováno u jedinců s hodnotami bilirubinu mezi 8,5 a 12,0 μmol/l [31].

Je důležité poukázat na skutečnost, neexistuje žádná studie popisující zvýšený bilirubin jako rizikový pro rozvoj KVO. Nicméně některé ze studií neprokázaly vztah mezi bilirubinem a KVO [32,33]. Tyto rozdíly mohou být způsobeny (nejen) etnickým pozadím vyšetřovaných jedinců, ale i jejich klinickou charakteristikou.

Tato kontroverze je diskutována v editorialech časopisu Journal of Critical Care [34], v němž Gul et al naznačují, že plazmatický bilirubin může hrát jinou roli dle typu akutního infarktu myokardu (STEMI vs non-STEMI). Bilirubin hraje protektivní úlohu v kardiovaskulárním systému za stabilního, nezánnělivého stavu. Nicméně akutní ko-

ronární stres může hladinu bilirubinu zvýšit prostřednictvím indukované zvýšené aktivity hemoxigenázy, klíčového enzymu v syntéze bilirubinu, a u této části pacientů je tak zvýšený bilirubin de facto markerem akutního stavu, nikoli markerem dlouhodobého redox stavu organismu.

Odráží vztah bilirubinu a KVO kauzální příčinnost, nebo je bilirubin pouze markerem onemocnění?

Skutečnost, že vlastní hladiny plazmatického bilirubinu mohou být spíše markerem, a nikoli příčinným faktorem ovlivňujícím riziko KVO, podporují výsledky mendeliánské randomizační studie [35] zahrnující asi 15 000 pacientů a 60 000 kontrol. Tato studie prokázala (po adjustaci na pohlaví a věk) vztah mezi plazmatickými hladinami bilirubinu a ischemickou chorobou srdeční (ICHS), nikoli však vztah mezi genotypy asociovanými s hladinami bilirubinu a ICHS.

Bilirubin a další onemocnění

Plazmatické koncentrace bilirubinu souvisí s velkou pravděpodobností s řadou dalších onemocnění. Po KVO jsou nejčastěji zmiňována onemocnění nádorová [28] a vztah zahrnuje širokou škálu těchto onemocnění (kolorektální karcinom, karcinom prsu, bronchogenní nádory) [12].

Nicméně existují i práce poukazující na negativní asociace plazmatických koncentrací bilirubinu s dalšími chorobami, jako jsou např. osteoporóza [36], chronická obstrukční plicní choroba [37], roztroušená skleróza [38], psoriáza [39], oční nemoci [40], a dokonce i s psychiatrickými onemocněními, jako jsou schizofrenie [41] a bipolární onemocnění [42], migrény [43] či Alzheimerova choroba [44].

V těchto případech je třeba zdůraznit, že popsané asociace automaticky neznamenají kauzální vztah mezi systémovými koncentracemi bilirubinu a daným onemocněním, a nelze vyloučit, že nižší či vyšší hodnoty nejsou naopak důsledkem probíhajícího onemocnění (dle principu reverzní kauzality).

Závěr

V současné době je zcela jasné, že bilirubin je klinicky nedoceněnou součástí antioxidačního systému lidského organismu. Hladiny plazmatického bilirubinu jsou důležitým prediktorem civilizačních onemocnění spojených s nerovnováhou redox systémů, primárně kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Diskutuje se dokonce otázka, zda ovlivnit systémové koncentrace bilirubinu s cílem zvýšit antioxidační obranu organismu.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–28895A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

1. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. N Engl J Med 2013; 369(14): 1336–1343. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1109345>>.

2. Wu LL. Review of risk factors for cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci* 1999; 29(2): 127–133.
3. Hubáček JA, Stanek V, Gebauerova M et al. Traditional risk factors of acute coronary syndrome in four different male populations – total cholesterol value does not seem to be relevant risk factor. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 1): S121–S128.
4. Tamosiunas A, Lukišienė D, Bacevičienė M et al. Health factors and risk of all-cause, cardiovascular, and coronary heart disease mortality: findings from the MONICA and HAPIEE studies in Lithuania. *PLoS One* 2014; 9(12): e114283. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114283>>.
5. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C et al. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract* 2012; 18(1): 159–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01767.x>>.
6. Hubáček J. Základy genetické determinace civilizačních onemocnění. *Postgrad Med* 2018; 20(Supl 1): 6–10.
7. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 365(22): 2098–2109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1105239>>.
8. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 954–964. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1203528>>.
9. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016; 133(11): 1104–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>>.
10. Virchow R. Die Pathologischen Pigmente. In Virchow R, Reinhardt B (eds). *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und Klinische Medizin (Virchow's Archiv)* 1847; 1:407. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/BF02114470>>.
11. Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. *Curr Pharm Des* 2009; 15(25): 2869–2883.
12. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40(4): 827–835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20407>>.
13. Johnson AD, Kavousi M, Smith AV et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Hum Mol Genet* 2009; 18(14): 2700–2710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddp202>>.
14. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235(4792): 1043–1046.
15. Rytter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev* 2006; 86(2): 583–650. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00011.2005>>.
16. Vitek L. Úloha bilirubínu v prevenci kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. *Čas Lék Česk* 2016; 155(2): 10–14.
17. Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 1): S11–S20.
18. Vitek L. Vztah bilirubinu k nemocem vyvolaným zvýšeným oxidačním stresem. *Vnitř Lék* 2013; 59(7): 618–621.
19. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40(1): 18–23.
20. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(2): 250–255.
21. Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(3): 716–724. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304929>>.
22. Kang SJ, Kim D, Park HE et al. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with coronary artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 230(2): 242–248. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.021>>.
23. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. *Circulation* 2012; 126(22): 2556–2564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114066>>.
24. Marconi VC, Duncan MS, So-Armah K et al. Bilirubin is inversely associated with cardiovascular disease among HIV-positive and HIV-negative individuals in VACS (Veterans Aging Cohort Study). *J Am Heart Assoc* 2018; 7(10): pii: e007792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007792>>.
25. Suh S, Cho YR, Park MK et al. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease. *PLoS One* 2018; 13(2): e0193041. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193041>>.
26. Lingenhel A, Kollerits B, Schwaiger JP et al. Serum bilirubin levels, UGT1A1 polymorphisms and risk for coronary artery disease. *Exp Gerontol* 2008; 43(12): 1102–1107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2008.08.047>>.
27. Breimer LH, Mikhailidis DP. Is bilirubin a marker of vascular disease and/or cancer and is it a potential therapeutic target? *Curr Pharm Des* 2011; 17(33): 3644–3655.
28. Wagner KH, Wallner M, Mölzer 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. <<http://dx.doi.org/10.1042/CS20140566>>.
29. 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: 758–768.
30. Oda E. Does serum bilirubin prevent cardiovascular disease? *J Xiangya Med* 2017; 2: 58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jxym.2017.07.05>>.
31. Ong KL, Allison MA, Cheung BM et al. The relationship between total bilirubin levels and total mortality in older adults: the United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *PLoS One* 2014; 9(4): e94479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094479>>.
32. Mahabadi AA, Lehmann N, Möhlenkamp S et al. Association of bilirubin with coronary artery calcification and cardiovascular events in the general population without known liver disease: the Heinz Nixdorf Recall study. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(8): 647–653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-014-0697-z>>.
33. Kimm H, Yun JE, Jo J et al. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women. *Stroke* 2009; 40(11): 3422–3427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.560649>>.
34. Gul M, Kalkan AK, Uyarel H. Serum bilirubin: a friendly or an enemy against cardiovascular diseases? *J Crit Care* 2014; 29(2): 305–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2013.11.019>>.
35. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Genetically elevated bilirubin and risk of ischaemic heart disease: three Mendelian randomization studies and a meta-analysis. *J Intern Med* 2013; 273(1): 59–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02576.x>>.
36. Bian LQ, Li RZ, Zhang ZY et al. Effects of total bilirubin on the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women without potential liver disease. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(6): 637–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-013-0452-y>>.
37. Apperley S, Park HY, Holmes DT et al. Serum bilirubin and disease progression in mild COPD. *Chest* 2015; 148(1): 169–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2150>>.
38. Peng F, Deng X, Yu Y et al. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011; 18(10): 1355–1359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2011.02.023>>.
39. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP et al. Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(2): 137–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40257-014-0069-5>>.
40. Zhao J, Tan S, Liu F et al. Heme oxygenase and ocular disease: a review of the literature. *Curr Eye Res* 2012; 37(11): 955–960. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/02713683.2012.700753>>.

41. Vitek L, Novotná M, Leníček M et al. Serum bilirubin levels and UGT1A1 promoter variants in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 178(2): 449–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.12.008>>.
42. Gama-Marques J, Tinoco I, Pedro I et al. Unconjugated bilirubin and acute schizophrenia: a probable correlation? *Actas Esp Psiquiatr* 2017; 45(2): 79–88.
43. Cao L, Xue L, Luo DM. Lower serum bilirubin concentration in patients with migraine. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(8): 13398–13402.
44. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(4): 344–348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/gps.1469>>.

Ing. Jaroslav A. Hubáček, CSc., DSc.

✉ jahb@ikem.cz

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 22. 10. 2018

Přijato po recenzi 15. 11. 2018