

MAZGA, Dominika, MAZIARCZYK, Alicja, SURDACKA, Laura, Blicharz, Monika and BARTOSIK-ZIELIŃSKA, Diana. Gilbert's syndrome as a protection against the development of other diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;14(1):203-215. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.14.01.017>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45579>
<https://zenodo.org/record/8313206>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 07.08.2023. Revised: 26.08.2023. Accepted: 03.09.2023. Published: 07.09.2023.

Gilbert's syndrome as a protection against the development of other diseases

Zespół Gilberta jako ochrona przed rozwojem innych chorób

Dominika Miazga

Medical University of Lublin, Faculty of Medicine, Student

<https://orcid.org/0000-0001-8715-9142> miazgdominika@gmail.com

Alicja Maziarczyk

Medical University of Lublin, Faculty of Medicine, Student

<https://orcid.org/0009-0001-6634-4215> alicja.maziarczyk00@gmail.com

Laura Surdacka

Medical University of Lublin, Faculty of Medicine, Student

<https://orcid.org/0009-0006-3439-4003> laurasurdacka@gmail.com

Monika Blicharz

University Dental Center in Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-0710-5641> blicharzmonikaa@gmail.com

Diana Bartosik-Zielińska

University Dental Center in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-2440-1090> zzielinskadiana@gmail.com

ABSTRACT

Introduction and purpose

Gilbert's syndrome is a condition caused by a mutation in the gene responsible for the enzyme UDP-glucuronosyltransferase 1A1, which conjugates bilirubin in hepatocytes. Its less efficient functioning results in disorder of bilirubin metabolism which leads to increased level of this compound. It has been observed that there is interesting correlation between elevated levels of bilirubin and the risk of developing certain diseases in patients with this condition. The aim of this review is to understand the correlation between elevated bilirubin levels and the risk of developing selected diseases in individuals with Gilbert's syndrome and how to use this knowledge in innovative therapeutic options.

Materials and methods

Data were collected from Pubmed, Web of Science and Scopus through searching of these keywords: “Gilbert's syndrome”, “bilirubin”, “hyperbilirubinemia”, “oxidative stress diseases”, “civilization diseases”.

State of knowledge

Bilirubin was considered a non-functional waste product of heme breakdown, used to be seen as a concerning indicator of liver disease or even a potentially harmful substance for the nervous system. However, lately it turns out that bilirubin has strong antioxidant properties, which help to scavenge free radicals and inhibit lipid oxidation. Recent studies have shown that even slightly elevated levels of bilirubin in the blood, such as those commonly found in individuals with Gilbert's syndrome may protect these patients against diseases associated with increased oxidative stress, an overactive immune response and metabolic dysfunction.

Conclusions

As a result, individuals with Gilbert's syndrome are observed to have a lower risk of developing diseases related to oxidative stress, such as cardiovascular diseases and cancer. In these patients mortality rate compared to the population with normobilirubinemia is decreased. Based on available studies, it has also been concluded that inducing mild hyperbilirubinemia - iatrogenic Gilbert's syndrome - using appropriate substances may have health benefits.

Keywords: Gilbert's syndrome; bilirubin; hyperbilirubinemia; oxidative stress; cardiovascular diseases; cancer

ABSTRAKT

Wprowadzenie oraz cel pracy

Zespół Gilberta to schorzenie spowodowane mutacją genu odpowiedzialnego za enzym - UDP-glukuronylotransferazę 1A1, sprzęgającego bilirubinę w hepatocytach. Jego mniej sprawne działanie skutkuje zaburzeniem metabolizmu bilirubiny, co powoduje podwyższenie jej poziomu. Okazuje się, że bilirubina posiada silne właściwości antyoksydacyjne, dzięki którym wymiata wolne rodniki oraz hamuje utlenianie lipidów. U pacjentów z tym schorzeniem zaobserwowano ciekawą współzależność pomiędzy podwyższeniem stężenia bilirubiny a ryzykiem rozwoju niektórych chorób. Celem tego przeglądu jest lepsze zrozumienie korelacji między podwyższonym poziomem bilirubiny, a ryzykiem rozwoju wybranych chorób u osób z zespołem Gilberta oraz wykorzystanie tego faktu w nowatorskich opcjach terapeutycznych.

Materiały i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, Web of Science oraz Scopus używając słów kluczy: “zespół Gilberta”, “bilirubina”, “hiperbilirubinemia”, “choroby stresu oksydacyjnego”, “choroby cywilizacyjne”.

Opis stanu wiedzy

Bilirubina była uważana za bezużyteczny produkt przemiany hemu oraz postrzegana jako niepokojący wskaźnik chorób wątroby, a nawet potencjalnie szkodliwa substancja dla układu nerwowego. Jednak niedawno okazało się, że bilirubina posiada silne właściwości antyoksydacyjne, dzięki którym wymiata wolne rodniki oraz hamuje utlenianie lipidów. Ostatnie badania wykazały, że nawet lekko podwyższony poziom bilirubiny we krwi, często obserwowany u osób z zespołem Gilberta, może chronić pacjentów przed chorobami związanymi z zwiększonym stresem oksydacyjnym, nadmierną aktywacją układu odpornościowego i zaburzeniami metabolicznymi.

Wnioski

W związku z tym u osób z zespołem Gilberta obserwuje się mniejsze ryzyko rozwoju chorób związanych ze stresem oksydacyjnym takich jak np. choroby sercowo-naczyniowe czy nowotwory. U tych pacjentów odnotowuje się również zmniejszenie wskaźnika umieralności w stosunku do populacji z normobilirubinemią. Na podstawie dostępnych badań wysunięto również wnioski, że wywołanie łagodnej hiperbilirubinemii – jatrogennego zespołu Gilberta - za pomocą odpowiednich substancji może nieść ze sobą korzyści zdrowotne.

Słowa kluczowe: zespół Gilberta; bilirubina; hiperbilirubinemia; stres oksydacyjny; choroby sercowo-naczyniowe; nowotwory

Wprowadzenie

Zespół Gilberta to łagodne, genetycznie uwarunkowane schorzenie charakteryzujące się podwyższonym stężeniem bilirubiny we krwi [1,2,3]. Głównie podwyższeniu ulega poziom frakcji wolnej - bilirubiny niesprężonej z kwasem glukuronowym. Jest to najczęstsza postać wrodzonej hiperbilirubinemii i występuje u 5-10% populacji, częściej u mężczyzn [2,3]. Może być dziedziczony zarówno w sposób autosomalny dominujący, jak i recesywny [1]. Mutacja występuje w promotorze genu UGT1A1 (locus 2q37), kodującego enzym UDP-glukuronylotransferazę 1A1 odpowiedzialną za sprzęgnię bilirubiny z kwasem glukuronowym. Polega ona na zwiększeniu liczby powtórzeń TA z 6 do 7 w obrębie sekwencji nukleotydowej A(TA)_{6/7}TAA. Konsekwencją tej mutacji jest zmniejszenie aktywności enzymu do około 30%, co objawia się występowaniem okresowej, niesprężonej hiperbilirubinemii na poziomie 4-5mg/dl, która zwykle nie wymaga leczenia [3,4,5]. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów obserwuje się mniejszy spadek aktywności enzymu, sięgający na przykład 60%. Niestety, mniejsza aktywność enzymu koreluje z wyższym poziomem hiperbilirubinemii [6].

Diagnostyka

Zespół Gilberta, często przypadkowo diagnozowany u młodych osób, zazwyczaj jest wykrywany na podstawie bezobjawowej hiperbilirubinemii podczas rutynowych badań krwi [1,3,5]. Diagnoza schorzenia jest zwykle stawiana po wykluczeniu innych przyczyn hiperbilirubinemii po obszernie przeprowadzonej diagnostyce różnicowej [1,5]. U pacjentów z zespołem Gilberta obserwuje się prawidłowe wartości enzymów wątrobowych, poziomu albuminy oraz czasów krzepnięcia. Choroba najczęściej przebiega bezobjawowo i nie wymaga specjalistycznej opieki medycznej [7]. Epizody żółtaczki mogą zostać nasilone przez brak snu, post, ciężki wysiłek fizyczny, tłuste posiłki, spożycie alkoholu, silny stres, odwodnienie, współistniejące choroby, zabieg chirurgiczny, znieczulenie ogólne, menstruację, przyjmowanie niektórych leków oraz gorączkę [1]. W diagnostyce zespołu Gilberta obecnie wyróżnia się kilka testów: test głodowy, test z rifampicyną, test z fenobarbitalem, test z kwasem nikotynowym, test genetyczny [3,4,5,8].

Objawy

Łagodna hiperbilirubinemia rzadko jest objawowa. Najczęściej manifestuje się zażółceniem gałek ocznych oraz skóry. Rzadko występują inne dolegliwości, takie jak bóle głowy oraz brzucha, uczucie zmęczenia, nietolerancja tłustych pokarmów, objawy grypopodobne, brak apetytu i uczucie pełności w nadbrzuszu [3,5]. Zespół Gilberta może nasilać przebieg innych chorób współistniejących, takich jak niedobór glukozy-6-fosforanu, beta-talasemia, dziedziczna sferocytoza i mukowiscydoza. U pacjentów z zespołem Gilberta wzrasta ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej [3]. Stężenia bilirubiny niesprężonej zazwyczaj przekraczają górną granicę normy w przypadku głodzenia, nadmiernego wysiłku, odwodnienia lub menstruacji [1]. Uważa się, że jest to łagodny stan, który nie wymaga specjalnego leczenia ani długotrwałej opieki lekarskiej. Nie potwierdzono również wpływu na czynność i histologię wątroby [7]. Hiperbilirubinemia jest najbardziej niebezpieczna u noworodków, ponieważ może prowadzić do żółtaczki jąder podkorowych mózgu. W przypadku tych pacjentów żółtaczka rozwija się szybciej w pierwszych dwóch dniach życia, a normalizacja poziomu bilirubiny opóźnia się [3].

Metabolizm bilirubiny

Barwnik żółciowy - bilirubina powstaje w wyniku przemiany hemu [9]. Głównym miejscem przemian jest układ siateczkowo-śródbłonkowy, który znajduje się głównie w wątrobie i śledzionie. Degradacja części porfirynewej hemu prowadzi do powstania zielonkawej

biliwerdyny, która następnie jest redukowana do bilirubiny przy udziale enzymu reduktazy biliwerdynowej i NADPH. Bilirubina jest wydzielana do krwi z komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie wiąże się z białkiem - albuminą. W ten sposób powstaje bilirubina pośrednia. Taka postać bilirubiny jest transportowana w osoczu. Bilirubina wolna nie przedostaje się do moczu, ale może przenikać barierę krew-mózg i łożysko u ciężarnych kobiet. Następnie, w postaci niesprężonej, jest wychwytywana przez komórki wątrobowe. Tam, przy udziale UDP-glukuronylotransferazy 1A1, do bilirubiny dodawane są reszty kwasu glukuronowego. W ten sposób powstają mono- i diglukuroniany bilirubiny - bilirubina bezpośrednia - sprężona. Z bieguna żółciowego hepatocytów jest wydzielana do dróg żółciowych, którymi żółć uchodzi do dwunastnicy [9,10,11].

Potencjał antyoksydacyjny

Bilirubina, będąca jednym z głównych naturalnych antyoksydantów we krwi działa jako efektywny przeciwutleniacz, eliminując szeroką gamę fizjologicznych utleniaczy poprzez oddawanie elektronów. W wyniku tego procesu część bilirubiny przekształca się ponownie w biliwerdynę. Jednak reduktaza biliwerdyny szybko regeneruje bilirubinę, znacznie zwiększając jej potencjał antyoksydacyjny [9,12]. Bilirubina tworzy kompleks z albuminą, chroniąc przed peroksydacją lipidy związane z tym białkiem, a także zapobiega degradacji samej albuminy indukowanej przez rodnik hydroksylowy [13]. Barwnik ten skutecznie chroni nienasycone kwasy tłuszczowe przed procesem utleniania, nie mniej skutecznie niż alfa-tokoferol. Ponadto, reaguje z anionorodnikiem ponadtlenkowym, chroniąc białka przed fotooksydacją. W surowicy, endogenne antyoksydanty są wykorzystywane w kolejności: ubichinol-10, askorbinian, a następnie bilirubina. Oznacza to, że bilirubina chroni lipidy przed peroksydacją po wyczerpaniu endogennych przeciwutleniaczy [11]. Jest również odpowiedzialna za modulację sygnalizacji komórkowej, fosforylację białek, aktywację receptorów cytoplazmatycznych i jądrowych. Ponadto, bilirubina wiąże się z innymi cząsteczkami w łożysku naczyniowym lub wewnątrz komórek, wpływając na różnorodne procesy biologiczne. Można stwierdzić, że bilirubina działa jako istotna cząsteczka endokrynną. Mimo początkowych przekonań o jej statusie "produktu odpadowego", coraz bardziej jasne staje się, że ta cząsteczka pełni ważną rolę w regulacji różnych funkcji biologicznych w organizmie człowieka. Wydaje się mieć wszechstronne funkcje, od sygnalizacji komórkowej, poprzez modulację metabolizmu, aż po regulację odporności [9].

Korzyści wynikające z łagodnej hiperbilirubinemii

Wyżej opisane właściwości bilirubiny sprawiają, że łagodne podwyższenie jej poziomu może mieć korzystne skutki zdrowotne [9,14,15]. W licznych badaniach stwierdzono, że wpływa ona na prawie wszystkie funkcje układu immunologicznego co jest związane z rzadszym występowaniem różnych chorób zapalnych, autoimmunologicznych i degeneracyjnych u osób z zespołem Gilberta [14,16]. Udokumentowano korzystny związek między lekko podwyższonym stężeniem bilirubiny w organizmie a występowaniem chorób cywilizacyjnych [14]. Hiperbilirubinemia również wiąże się z mniejszym ryzykiem otyłości, zespołu metabolicznego, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD), cukrzycy i ogólnego ryzyka rozwoju raka [14,17,18]. U tych pacjentów odnotowano również niższe wskaźniki umieralności w porównaniu z populacją o normalnym poziomie bilirubiny. Zaobserwowano, również pozytywny związek między stężeniem bilirubiny w surowicy a długowiecznością. Największe korzyści u pacjentów z zespołem Gilberta zostały odnotowane w związku z obniżeniem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów [14].

Choroby sercowo-naczyniowe

Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych są: stres oksydacyjny, stan zapalny i dysfunkcja śródbłonna. Co roku z powodu tych chorób umiera około 17,9 mln ludzi, co stanowi 32% wszystkich zgonów [19]. Stres oksydacyjny przyczynia się do chorób układu sercowo-naczyniowego na poziomie molekularnym. Istnieje wiele czynników ryzyka związanych ze stylem życia lub procesem starzenia, które obniżają odporność organizmu na stres oksydacyjny, przyczyniając się do rozwoju tych chorób [20,21]. Zachwianie równowagi między czynnikami antyoksydacyjnymi a wolnymi rodnikami tlenowymi prowadzi do uszkodzenia śródbłonna i rozwoju nadciśnienia tętniczego [19,20]. U osób z zespołem Gilberta hiperbilirubinemia może stanowić ochronę przed negatywnym wpływem stresu oksydacyjnego. Wyższe poziomy bilirubiny wolnej w surowicy wydają się być korzystne - badania potwierdziły mniejszą częstość występowania problemów sercowo-naczyniowych u pacjentów z hiperbilirubinemią [22,23]. Okazuje się, że stężenie bilirubiny może być nowym wskaźnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Podwyższone poziomy bilirubiny mogą opóźnić proces miażdżycy, podczas gdy jej niższe wartości wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju tego rodzaju chorób. Spadek o 50% stężenia bilirubiny w surowicy wiązał się z 47% wzrostem ryzyka choroby wieńcowej [23,24]. Ponadto, osoby z

chorobami sercowo-naczyniowymi zazwyczaj mają niższe stężenie bilirubiny w surowicy [22]. U osób z zespołem Gilberta, gdzie stwierdza się zwiększony status antyoksydacyjny związany głównie z właściwościami przeciwutleniającymi bilirubiny, obserwuje się również niższe stężenie cholesterolu całkowitego i LDL, co również przyczynia się do obniżonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [25]. Bilirubina zwiększa biodostępność tlenu azotu i obniża produkcję reaktywnych form tlenu w sercu, co sprawia, że jest 20 razy skuteczniejsza w zapobieganiu utlenianiu LDL niż witamina E [10]. U osób z zespołem Gilberta zaobserwowano również zmniejszone markery stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego, a także mniejszą częstość występowania powikłań naczyniowych [9,11,13,14,23,24,25]. Te obserwacje mogą tłumaczyć niższe wskaźniki śmiertelności u osób z zespołem Gilberta w porównaniu do populacji zdrowej. Ostatnio opisano również kilka dodatkowych i silniejszych biologicznie działań bilirubiny, które mogą być odpowiedzialne za te korzystne efekty, takie jak redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, działanie immunomodulujące i przeciwzapalne, wpływające na funkcję płytek krwi, dysfunkcję naczyń i adhezję komórkową, niższy poziom białka CRP, hamowanie uwalniania cytokin takich jak IL-2, INF- γ i TNF- α , oraz działanie cytoprotekcyjne poprzez interakcje z białkami dopełniacza, obniżenie stężenia selektyn P i E oraz CD40L, co wpływa na zmniejszenie agregacji płytek krwi [9,10,11,12,13].

Nowotwory

Bilirubina, ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne oraz zdolność wpływania na modulację sygnalizacji komórkowej, fosforylację białek oraz aktywację receptorów cytoplazmatycznych i jądrowych, może wpływać na rozwój nowotworów u ludzi [3,9,11,13]. Może również hamująco wpływać na proces kancerogenezy. Istnieje wystarczająca ilość dowodów wskazujących, że stężenie bilirubiny jest powiązane z niższym ryzykiem zachorowania na raka endometrium oraz lepszym rokowaniem w przypadku chłoniaka Hodgkina [3]. Dodatkowo, obserwuje się również związek między poziomem krążącej bilirubiny a zachorowalnością na raka płuc. Wyższe stężenie bilirubiny wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka płuca [26].

Jatrogeny zespół Gilberta

Obecnie prowadzone są badania dotyczące czynników regulujących poziom bilirubiny w surowicy, które mogłyby umożliwić sztuczne wywołanie łagodnej hiperbilirubinemii w celu zapobiegania rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych związanym ze stresem oksydacyjnym. Ze względu na fakt, że hiperbilirubinemia związana z zespołem Gilberta jest

wynikiem niedoczynności enzymu UGT1A1 w wątrobie, możliwe jest wywołanie jatrogennego zespołu Gilberta za pomocą substancji, które zmniejszają aktywność wątrobowej glukuronidacji [27]. Obecnie w tym celu testowane są: probenecyd [28,29], rifampicyna [27,30], kwas walproinowy [27,31], osimertynib [32] i atazanawir [33]. Substancją, która również mogłaby zostać wykorzystana do wywołania jatrogennego zespołu Gilberta jest biliwerdyna. Ma ona zdolność do zwiększania poziomu bilirubiny w surowicy i tkankach. Niestety tylko część podanej doustnie biliwerdyny zostaje wchłonięta w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia. Dzielne spożycie biliwerdyny szacuje się na 500 mg lub więcej - tylko takie dawki mają kliniczne znaczenie dla poziomu bilirubiny w surowicy i tkankach. Ponadto, biliwerdyna może być zastąpiona przez fikobyliny, które są związkami wytwarzanymi przez rośliny, glony i cyjanobakterie. Są one dobrymi substratami dla reduktazy biliwerdyny i mogą mieć kliniczny potencjał antyoksydacyjny porównywalny z bilirubiną [27].

Wnioski

Bilirubina jest jednym z głównych antyoksydantów osocza, który eliminuje wolne rodniki i zwalcza utlenianie lipidów. Ponadto, odpowiada za redukcję stresu oksydacyjnego oraz czynników prozapalnych. Dzięki temu przeciwdziała rozwojowi chorób zapalnych, autoimmunologicznych, degeneracyjnych, cywilizacyjnych, a zwłaszcza chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów. Pacjenci z zespołem Gilberta stanowią więc idealną populacją dla badań nad wpływem poziomu bilirubiny na funkcjonowanie organizmu. Co więcej, obserwacja stężeń bilirubiny okazuje się być wyjątkowo przydatna jako predyktor ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych chorób. Obecnie poszukuje się również nowoczesnych substancji, które wpływają na metabolizm bilirubiny, takie jak inhibitory UDP-glukuronylotransferazy 1A1, które mogłyby umożliwić sztuczne wywołanie łagodnej hiperbilirubinemii w celu zapobiegania rozwojowi chorób związanych ze stresem oksydacyjnym.

Wkład autorski

Konceptualizacja DM; Metodologia DM, AM, LS, MB, DBZ; Analiza Formalna DM, MB, DBZ; Zasoby DM, AM, LS, MB, DBZ; Przechowywanie danych AM, LS; Pisanie – przygotowanie zgrubne DM, AM, MB; Pisanie – recenzja i redakcja DM, LS, DBZ; Wizualizacja MB, DBZ; Nadzór DM; Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

Nie otrzymano specjalnego dofinansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

Bibliografia:

1. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull.* 2019 Feb;57(2):27-31. doi: 10.1136/dtb.2018.000028. PMID: 30709860
2. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Mar;55(2):129-139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29390925
3. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012 Jan;171(1):11-5. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22160004
4. Kamal S, Abdelhakam S, Ghoraba D, Massoud Y, Aziz KA, Hassan H, Hafez T, Abdel Sallam A. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study. *BMC Gastroenterol.* 2019 Feb 4;19(1):22. doi: 10.1186/s12876-019-0931-2. PMID: 30717703; PMCID: PMC6360704
5. Thoguluva Chandrasekar V, Faust TW, John S. Gilbert Syndrome. 2023 Feb 6. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 29262099
6. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet.*

- 2013;28(2):83-92. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-096. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23089802
7. Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, Petersen I. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;28(10):1643-7. doi: 10.1111/jgh.12279. PMID: 23701650
 8. Davidson AR, Rojas-Bueno A, Thompson RP, Williams R. Reduced caloric intake and nicotinic acid provocation tests in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Br Med J.* 1975 May 31;2(5969):480. doi: 10.1136/bmj.2.5969.480. PMID: 1148663; PMCID: PMC1673423
 9. Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: The yellow hormone? *J Hepatol.* 2021 Dec;75(6):1485-1490. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.010. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153399
 10. Vitek L, Hinds TD Jr, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med.* 2023 Apr;29(4):315-328. doi: 10.1016/j.molmed.2023.01.007. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36828710; PMCID: PMC10023336
 11. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int.* 2008 May;28(5):592-605. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x. PMID: 18433389
 12. McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;15(3):141-7. doi: 10.1016/j.siny.2009.10.005. Epub 2009 Nov 22. PMID: 19932645
 13. Soto Conti CP. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Arch Argent Pediatr.* 2021 Feb;119(1):e18-e25. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e18. PMID: 33458986
 14. Wagner KH, Wallner M, Mölzer C, Gazzin S, Bulmer AC, Tiribelli C, Vitek L. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. *Clin Sci (Lond).* 2015 Jul;129(1):1-25. doi: 10.1042/CS20140566. PMID: 25881719
 15. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med.* 2016 Sep;22(9):758-768. doi: 10.1016/j.molmed.2016.07.004. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27515064
 16. Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Dec;45(12):2843-51. doi: 10.1016/j.biocel.2013.09.014. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24144577

17. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Front Pharmacol.* 2012 Apr 3;3:55. doi: 10.3389/fphar.2012.00055. PMID: 22493581; PMCID: PMC3318228
18. Weaver L, Hamoud AR, Stec DE, Hinds TD Jr. Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Jun 1;314(6):G668-G676. doi: 10.1152/ajpgi.00026.2018. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29494209; PMCID: PMC6032063
19. WHO, Cardiovascular diseases (CVDs), source: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ca rdiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), June 2021, [access: 04.08.2023]
20. Xu T, Ding W, Ji X, Ao X, Liu Y, Yu W, Wang J. Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 4;2019:9030563. doi: 10.1155/2019/9030563. PMID: 31781356; PMCID: PMC6875219
21. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, Iluț S, Vlaicu SI. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 25;19(1):207. doi: 10.3390/ijerph19010207. PMID: 35010467; PMCID: PMC8751147
22. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Feb 1;320(2):E191-E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33284088; PMCID: PMC8260361
23. Ghem C, Sarmiento-Leite RE, de Quadros AS, Rossetto S, Gottschall CA. Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease. *Int Heart J.* 2010 Mar;51(2):86-91. doi: 10.1536/ihj.51.86. PMID: 20379040
24. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis.* 2015 Mar;239(1):73-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25576848
25. Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotný L, Kotal P. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis.* 2002 Feb;160(2):449-56. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00601-3. PMID: 11849670

26. Freisling H, Seyed Khoei N, Viallon V, Wagner KH. Gilbert's syndrome, circulating bilirubin and lung cancer: a genetic advantage? *Thorax*. 2020 Nov;75(11):916-917. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215642. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33023993
27. McCarty MF. "Iatrogenic Gilbert syndrome"--a strategy for reducing vascular and cancer risk by increasing plasma unconjugated bilirubin. *Med Hypotheses*. 2007;69(5):974-94. doi: 10.1016/j.mehy.2006.12.069. Epub 2007 Sep 6. PMID: 17825497
28. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ameer B, Shader RI. Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985 Aug;234(2):345-9. PMID: 4020675
29. Vree TB, van den Biggelaar-Martea M, Verwey-van Wissen CP, van Ewijk-Beneken Kolmer EW. Probenecid inhibits the glucuronidation of indomethacin and O-desmethylin domethacin in humans. A pilot experiment. *Pharm World Sci*. 1994 Feb 18;16(1):22-6. doi: 10.1007/BF01870935. PMID: 8156046
30. Murthy GD, Byron D, Shoemaker D, Visweswaraiiah H, Pasquale D. The utility of rifampin in diagnosing Gilbert's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1150-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03693.x. PMID: 11316162
31. Yu HY, Shen YZ. Displacement effect of valproate on bilirubin-albumin binding in human plasma. *J Formos Med Assoc*. 1999 Mar;98(3):201-4. PMID: 10365540
32. Wang Z, Wang X, Wang Z, Jia Y, Feng Y, Jiang L, Xia Y, Cao J, Liu Y. In vitro inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by osimertinib, and prediction of in vivo drug-drug interactions. *Toxicol Lett*. 2021 Sep 15;348:10-17. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.05.004. Epub 2021 May 24. PMID: 34044055
33. Li M, Chan WW, Zucker SD. Association Between Atazanavir-Induced Hyperbilirubinemia and Cardiovascular Disease in Patients Infected with HIV. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20;9(19):e016310. doi: 10.1161/JAHA.120.016310. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32930032; PMCID: PMC7792387