

اثرات بیلی روبین در سلامت و بیماری: یک مطالعه مروری

مریم نیکنام^۱، سید محمد شفیعی^{۱*}

۱. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

بیلی روبین از نظر فیلوژنتیکی متعلق به یک ابرخانواده قدیمی از ترکیبات تتراپیرولی می باشد. اگرچه برای چند دهه، بیلی روبین تنها به عنوان یک محصول دفعی مسیر کاتابولیسم هم و یک ترکیب سمی بالقوه در نظر گرفته می شد، اما یافته های اخیر نشان داده اند که مقدار کمی افزایش در سطح سرمی بیلی روبین با شیوع پایین تر بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو، از قبیل بیماری های قلبی عروقی، دیابت، سرطان و سایر علل مرگ و میر مرتبط می باشد. بنابراین بیلی روبین به عنوان یک مولکول افزایش دهنده سلامتی مطرح شده و نقش آن به عنوان یک پیش بینی کننده بیولوژیک در ارزیابی خطر بیماری های مزمن از اهمیت پزشکی و اقتصادی بالایی برخوردار است. در مقاله مروری حاضر، اطلاعات جامعی در مورد ارتباط بیلی روبین و علل اصلی مرگ و میر و هم چنین شرایط پاتولوژیک بیماری های قلبی عروقی، سرطان، دیابت، اختلالات عصبی، بیماری کبد چرب غیر الکلی و پیوند عضو ارائه شده است. تمام این شرایط بیماری زا خطر مهمی برای تمدن انسانی هستند که شیوع آن ها به طور پیوسته در حال افزایش است. بنابراین، جستجو برای مارکرهای جدید این بیماری ها و نیز روش های درمانی جدید جهت معکوس کردن این وضعیت نامساعد اهمیت بسیاری دارد. از این نظر، بیلی روبین، به عنوان یک عامل امیدبخش، بهتر است در کارآزمایی های بالینی به عنوان مولکولی که ممکن است در مقاومت به بیماری نقش داشته باشد با دقت بیش تری مورد توجه قرار گیرد.

کلید واژه ها:

بیلی روبین، سلامت، بیماری

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه محفوظ است.

مقدمه

های فیزیولوژیک و نسبتاً بالا، همان طور که در بیماران مبتلا به سندروم ژیلبرت دیده می شود، یک نقش حفاظتی قوی در برابر آسیب مواد اکسید کننده در بیماری های قلبی عروقی، دیابت و سرطان دارد، اما غلظت های بالاتر بیلی روبین دارای اثرات سیتوتوکسیک به ویژه در سیستم عصبی مرکزی است (۳). بیلی روبین به خاطر بازیافت پیوسته آن در چرخه ردوکس بیلی روبین/بیلی وردین، به عنوان قوی ترین آنتی اکسیدان درونی شناخته می شود که هم در محیط برون تنی (*in vitro*) و هم در بدن (*in vivo*) منجر به حفاظت در برابر پراکسیداسیون لیپیدی می شود (۱). Frei و همکاران دریافتند که بیلی روبین تقریباً ۱۰٪ از کل ظرفیت آنتی اکسیدان را در بزرگسالان دارای سطح

بیلی روبین غیر کونژوگه یا غیر مستقیم (Unconjugated bilirubin)، محصول نهایی مسیر کاتابولیسم هم، عضو ابر خانواده ترکیبات تتراپیرولی است که از جمله مولکول هایی هستند که در موجودات مختلف بدون تغییر باقی مانده اند (۱، ۲). این رنگدانه صفراوی به صورت متصل به آلبومین (بیلی روبین غیر کونژوگه) در گردش خون وجود دارد و تنها بخش کمی از آن به عنوان بیلی روبین آزاد شناخته شده است که خصوصیات پاتوفیزیولوژیک بیلی روبین را تعیین می کند. بیلی روبین تا مدت ها به عنوان یک متابولیت سمی در نظر گرفته می شد که باید از بدن حذف گردد. یافته های چند دهه گذشته به طور واضح نشان می دهد که بیلی روبین غیرکونژوگه در غلظت

*آدرس نویسنده مسئول: شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

آدرس پست الکترونیک: shafieem@sums.ac.ir

آترواسکلروزی را از طریق مهار استرس اکسیداتیو اعمال می کند، اما به نظر می رسد که تعداد زیادی از فاکتورهای دیگر در این امر دخیل باشند (۵).

در مطالعه ای مقدار بیلی روبین سرمی ۱۰ میکرومول در لیتر به عنوان مرز تشخیص خطر قلبی عروقی در مردان مشخص گردید، اما هیپربیلی روبینمی ناشی از اختلال عملکرد کبد منجر به حفاظت در برابر بیماری های قلبی عروقی نشد و هم چنین بعداً نشان داده شد که مانع اثرات حفاظتی بیلی روبین روی تمام علل مرگ و میر می شود. در واقع، در تعدادی از مطالعات یک رابطه U شکل بین بیلی روبین سرم و بیماری های قلبی عروقی مشاهده می گردد. نقش بیلی روبین به عنوان یک مارکر زیستی یا فاکتور پیش بینی آترواسکلروز موضوع تعداد زیادی از مقالات مروری منتشر شده طی چند سال گذشته بوده است. در سال ۱۹۹۴ اولین مطالعه بالینی که یک نقش حفاظتی بیلی روبین در CVD را ارائه داد منتشر شد. Schwertner و همکاران اولین محققینی بودند که در مطالعه اپیدمیولوژیک بزرگ خود روی تقریباً ۹۰۰ مرد، یک ارتباط منفی را بین غلظت های بیلی روبین سرم ناشتا و بیماری ایسکمی قلب (Ischemic Heart Disease) گزارش دادند. شدت این ارتباط مشابه ارتباط آن با سیگار کشیدن، فشار خون سیستولی و HDL کلسترول بود (۴، ۵).

تعداد زیادی از داروهایی که جهت پیشگیری از بیماری قلبی عروقی مورد استفاده قرار می گیرند نیز ممکن است قابلیت تعدیل مقادیر بیلی روبین را داشته باشند و بنابراین ممکن است راهکارهای درمانی بالقوه را ارائه دهند، به عنوان مثال، استاتین ها ممکن است افزایش ملایم بیلی روبین در گردش را از طریق تاثیر بر انتقال کبدی بیلی روبین یا القا تولید بیلی روبین از طریق افزایش رونویسی هم اکسیژناز ۱ (HMOX1) القا نمایند. فلوواستاتین و رزواستاتین برداشت بیلی روبین توسط هپاتوسیت ها را در مطالعات آزمایشگاهی (in vitro) مهار می کنند که می تواند غلظت های بیلی روبین در گردش را افزایش دهد. به علاوه براساس نتایج تعداد زیادی از مطالعات بالینی،

نرمال بیلی روبین تشکیل می دهد (۴). بیلی روبین به خاطر این اثرات مفید خود به عنوان یک مولکول موثر در سلامتی مطرح شده و نقش آن به عنوان یک پیش بینی کننده بیولوژیک در ارزیابی خطر بیماری های مزمن از اهمیت پزشکی و اقتصادی بالایی برخوردار است (۵). دربررسی حاضر، اطلاعات جامعی در مورد ارتباط بین بیلی روبین و تمام علل مرگ و میر و هم چنین شرایط پاتولوژیک بیماری های قلبی عروقی، سرطان، دیابت، اختلالات عصبی، بیماری کبد چرب غیر الکلی و پیوند اعضا ارائه شده است.

بیلی روبین و بیماری های قلبی عروقی

تشکیل یک پلاک آترواسکلروزی با اکسیداسیون LDL در درونی ترین غشای پوششی رگ ها (Intima) شروع می شود که ماکروفاژهای برداشت کننده LDL اکسید شده را جذب می کنند. این رخداد یک انفجار تنفسی را در ماکروفاژها تحریک می کند که منجر به تنظیم افزایشی NADPH اکسیداز (که پراکسید هیدروژن (H₂O₂) تولید می کند) و میلوپراکسیداز (که رادیکال تیروزیل تولید کرده و از H₂O₂ برای ایجاد HOCl و سپس NO² استفاده می نماید) می شود. این ترکیبات واکنشگر به محیط اطراف آزاد شده و در آنجا طی فرآیندی پروتئین ها را اکسیده می نمایند. اکسیداسیون پیوسته HDL، برداشت لیپید های تجمع یافته را از سلول ها توسط این لیپوپروتئین مختل می کند. پتانسیل آنتی اکسیدانی بیلی روبین در مورد بیماری های قلبی عروقی دارای اهمیت می باشد؛ زیرا اکسیداسیون LDL، که توسط بیلی روبین مهار می شود، یک فرضیه مهم بیماری زایی در بیماری های قلبی عروقی (Cardiovascular Diseases) است.

اثر آنتی اکسیدانی بیلی روبین ممکن است از طریق جلوگیری از پراکسیداسیون لیپوپروتئین ها در اینتیمای (Intima)، اکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی در سلول های اندوتلیال و ماکروفاژها یا حتی فعال سازی متالوپروتئینازها (Matrix Metallo Proteinases) در اینتیمای اعمال شود (۳). اگرچه معمولاً فرض بر این است که بیلی روبین اثرات حفاظت

به لیپیدهای غشایی به غشاهای میتوکندریایی و دیگر اندامک ها متصل می گردد (۹). Keshavan و همکاران نشان دادند که هم راستا با یافته های Rodrigues و همکاران، در نورون های مغز موش، آپوپتوز القا شده توسط بیلی روبین از طریق مسیر داخلی (میتوکندریایی) وساطت می شود. در سلول های-HRT 18 سرطان کولون نیز بیلی روبین منجر به افزایش قابل توجه مقادیر پروتئین p53 و p27 و مهار فسفریلاسیون Rb شد به طوری که سلول های توموری در حفاصل G0/G1 متوقف شدند. به نظر می رسد این اثر ویژه ی شکل غیرکوئژوگه بیلی روبین باشد همان طور که بیلی وردین و کوئژوگه های پایداری مانند بیلی روبین دی تورات (Bilirubin ditaurate) (ditaurobilirubin)، زیست پذیری سلول را تغییر ندادند (۹)، دیگر آنتی اکسیدان ها مانند مانیتول، N-استیل سیستئین (NAC)، اِسلِن (ebselen) و EDTA هیچ اثری روی رده های سلولی سرطانی نشان ندادند. دیگر رنگدانه های طبیعی موجود در بدن، مانند اوروبیلین و استرکوبیلین نیز هیچ اثر امیدوار کننده ای روی رده های سلولی سرطان انسان نشان ندادند. بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته علیرغم مقادیر بالای بیلی روبین سرم، پیش روی تومور را نشان دادند. فرض بر این است که در این موارد، حجم تومور بر قابلیت ضد تکثیر رنگدانه ی صفرای غلبه کرده یا این که این تومورها به اثرات مهار کننده رشد بیلی روبین مقاوم می شوند. در مطالعات پیشین، بیلی روبین بر سلول های WI38 فیبروبلاست نرمال انسان اثر معنی داری نداشت. این موضوع نشان می دهد بیلی روبین فاقد آثار جانبی روی سلول های بافت نرمال می باشد (۱۰، ۱۱). اثر بیلی روبین در بدن (*in vivo*) بستگی به درجه چسبندگی سلول های سرطانی دارد. اگر بیلی روبین فوراً پس از تزریق سلول های TMK-1 تجویز شود، نمو این سلول ها را مهار می نماید، اما چنانچه بیلی روبین فوراً پس از تزریق سلول های TMK-1 تجویز نشود اثر آن روی مهار رشد تومور محدود می باشد (۱۱). بیلی روبین و ارتباط آن با سرطان یک موضوع جدید است و بنابراین مطالعات کمی در این

استاتین ها به ویژه آترواستاتین ممکن است بیان هم اکسیژنازا را افزایش داده و بنابراین غلظت های بیلی روبین را افزایش دهند (۵، ۶).

بیلی روبین و سرطان

ایده بررسی اثر بیلی روبین بر روی سرطان به علت خاصیت آنتی اکسیدانی آن بوده است زیرا در این بیماری رادیکال های آزاد به عنوان یکی از فاکتورهای مهم ایجاد بیماری عمل کرده و منجر به از دست رفتن یکپارچگی سلول می شوند. به علاوه، بیلی روبین و مشتقات آن توقف سیکل سلولی، آپوپتوز و تعادل سلول را القا می کنند. بیلی روبین با مسیرهای پیام رسانی سرطان را تداخل کرده و تکثیر سلول توموری را در چندین رده سلول سرطانی مهار می کند که نشان دهنده یک اثر ضد سرطانی احتمالی این ملکول می باشد. سرطان کولورکتال، سومین سرطان شایع از سرطان های غیر پوستی و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا، نتیجه تغییرات ناشی از افزایش فعالیت آنکوژن ها و یا تغییرات ناشی از دست رفتن عملکرد ژن های سرکوبگر تومور، از جمله p53، Smad4 و اجزای مسیر k-ras می باشد (۷-۹). مطالعه Ollinger و همکاران روی سلول های HRT-18 سرطان کولون نشان داد که بیلی روبین روی p53، p27، Rb، کاسپاز ۷، PARP و هم چنین MEK/ERK 1/2 اثر گذار است (۱۰). این نتایج نشان می دهند که افراد مبتلا به سندروم ژیلبرت ممکن است در برابر بروز سرطان محافظت شوند (۴). آزمایش های صورت گرفته روی رده های سلولی سرطانی انسان یک دوگانگی را در عملکرد بیلی روبین نشان می دهد. عملکردهای پرواکسیداتیو و آنتی اکسیداتیو بیلی روبین می توانند بسته به رده سلولی متفاوت باشند، اما به نظر می رسد که جنبه آنتی اکسیدانی بیلی روبین نسبت به جنبه پرواکسیدانی آن محتمل تر باشد (۱۱). مطالعات قبلی نشان داده اند که بیلی روبین غیرکوئژوگه به سرعت از طریق وزیکول های غشایی انتشار می یابد و این یک مکانیسم مهم برای جذب بیلی روبین به داخل سلول ها است. در سیتوپلاسم، بیلی روبین احتمالاً در نتیجه تمایل بالا برای اتصال

اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی به شمار می رود (۱۷، ۱۸). به خاطر تاثیرات چشمگیر بهداشتی و اقتصادی این بیماری، پیشگیری از دیابت اهمیت فوق العاده ای دارد. بر این اساس، تمرکز فعالیت های پژوهشی روی دستیابی به فاکتورهای فیزیولوژیک بوده است که خطر بروز دیابت ملیتوس را در فرد کاهش می دهند. بیلی روبین به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان و ضد التهاب درونی قوی در نظر گرفته شده است. بنابراین، به نظر می رسد که سطوح بالاتر بیلی روبین با پاتولوژی خود ایمنی و وابسته به التهاب دیابت نوع ۱ و استرس اکسیداتیو فیزیولوژیک مرتبط با بروز دیابت نوع ۲ مرتبط باشد. همچنین، گزارش شده که افزایش سطح بیلی روبین با خطر پایین تر پرفشاری شریانی، دیابت، سندرم متابولیک و چاقی مرتبط است (۱۹، ۲۰). ارتباط منفی بین غلظت های بیلی روبین سرم و تست های تحمل گلوکز در اوایل سال ۱۹۹۶ گزارش شد. از آن به بعد، مطالعات بالینی متعددی ارتباط احتمالی بین مقادیر بیلی روبین سرم/ پلاسما و خطر و عوارض دیابت را ارزیابی کرده اند (۱۶). اولین گزارش از رابطه بین بیلی روبین و دیابت در سال ۲۰۰۷ توسط Inoguchi و همکاران منتشر شد که کاهش میزان شیوع عوارض عروقی را در بیماران مبتلا به دیابت همراه با سندروم ژیلبرت در مقایسه با افراد با بیلی روبین نرمال و هیپرگلیسمیک گزارش دادند. این یافته ها هم راستا با مشاهده شیوع پایین دیابت در افراد با تغییر پروموتور 7(TA) در UDP- گلوکرونیل ترانسفراز 1A1 (UDP- Glucuronosyltransferase family 1 member A1) که مسئول هموستاز بیلی روبین سیستمی است و با مقادیر پایین محصولات انتهایی گلیکاسیون پیشرفته در افراد مبتلا به سندروم ژیلبرت در مقایسه با افراد با بیلی روبین نرمال می- باشد. تحقیق اخیر نشان می دهد که مقادیر فیزیولوژیک بیلی روبین تام تولید انواع رادیکال های آزاد را مهار می کند که ممکن است مانع پاسخ های مهارى سلول به برداشت گلوکز بالا شود. افزایش بیلی روبین با بهبود حساسیت به انسولین، کاهش مقاومت به انسولین و افزایش مقادیر آدیپونکتین، یک عامل

زمینه منتشر شده است. مقادیر بالاتر بیلی روبین پلاسما یا تغییر پروموتور ژن UGT1A1 [7/7(TA)] با مرگ و میر ناشی از سرطان ارتباط منفی دارد. این موضوع به ویژه در مورد سرطان کولورکتال، سرطان ریه و سینه صادق است (۵). اثرات ضد تکثیر بیلی روبین در یک مطالعه آزمایشگاهی (*in vitro*) توسط Zucker و همکاران گزارش شده است. در آن مطالعه، غلظت های فیزیولوژیک بیلی روبین غیرکونژوگه تکثیر سلول های سرطان سینه را به صورت وابسته به دوز مهار کرد (۱۲). بیشترین ارتباط بین بیلی روبین سرم و سرطان با مرگ و میر سرطان کولون دیده شده است (۱۳) مشخص شده است که افراد با سابقه بدخیمی های غیر پوستی نسبت به افراد کنترل سالم مقادیر بسیار پایین تر بیلی روبین سرم را دارا می باشند و بیشترین اختلاف مربوط به افراد با سابقه سرطان کولورکتال است (۸/۹ در مقابل ۱۰/۶ میلی مول در لیتر). به علاوه، افزایش ۱۷ میلی مول در لیتر بیلی روبین سرم با شیوع بسیار پایین تر سرطان کولورکتال و با یک نسبت پایین تر با بدخیمی های غیر گوارشی مرتبط است (۱۴). اخیراً پیشنهاد شده که بیلی روبین ممکن است یک اثر حفاظتی در برابر بیماری های تنفسی داشته باشد، زیرا ارتباط معکوس بین مقادیر بیلی روبین و خطر سرطان ریه در دو مطالعه آینده نگر گزارش شده است (۱۳، ۱۵).

بیلی روبین و دیابت

دیابت ملیتوس، که علامت آن افزایش گلوکز پلاسما است، با افزایش استرس اکسیداتیو و هم چنین افزایش تشکیل محصولات انتهایی گلیکاسیون پیشرفته (*Advanced Glycation End products*) مرتبط می باشد. تولید بیش از حد مولکول های اکسید کننده منجر به از دست رفتن پیش رونده سلول های بتا (β) پانکراس می شود که مقادیر انسولین را کاهش می دهد (۱۶). دیابت یکی از شایع ترین بیماری های متابولیکی در جهان است که عوارض متعددی از جمله مشکلات قلبی عروقی، اختلال در عروق کوچک (رتینوپاتی و نفروپاتی) و عروق بزرگ (کرونری) به همراه دارد و این عوارض از علل

افزاینده ی حساسیت به انسولین، مرتبط می باشد (۵). موش های صحرایی آزمایشگاهی گان (Gunn) دیابتی، یک مدل با ارزش جهت بررسی کمبود ارثی UDP - گلوکرونیل ترانسفراز و هیپر بیلی روبینمی غیرکونژوگه غیرهمولیتیک، در مقایسه با هم نژادهای هتروزیگوت دیابتی با بیلی روبین نرمال، آلبومینوری کمتر را بروز دادند، هم چنین مقادیر ادراری نرمال ۸-هیدروکسی-۲-داکسی گوانوزین (8-OHdG) و هم چنین ۸-اپی پروستاگلاندین $F2\alpha$ که هر دو نشانه های استرس اکسیداتیو سیستمی هستند را نشان دادند. در جمعیت ژاپنی ها نشان داده شده است که غلظت های بیلی روبین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار آلبومینوری با مقادیر هموگلوبین A1c (HbA1c) بعنوان یک فاکتور خطر مستقل بیماری قلبی عروقی، و هم چنین با مقاومت به انسولین و میزان شیوع سندروم متابولیک در میان کودکان و نوجوانان و نیز در جمعیت بزرگسال مرتبط است. به علاوه، غلظت ۱/۷ میکرومول در لیتر بیلی روبین مانع آپوپتوز القا شده توسط استرپتوزوتوسین در کشت سلولی انسولینومی موش صحرایی آزمایشگاهی می گردد که خود تاییدی بر یافته های *in vivo* است. مطالعات اخیر نشان می دهند که بیلی روبین خصوصیات ضد التهابی و خواص بالقوه در فعال سازی Akt و eNOS و سنتز نیتریک اکسید (NO) دارد که موجب بهبود عملکرد سلول های آندوتلیال و مقاومت به انسولین می گردد. مطالعه روی افراد مبتلا به سندروم ژلیبرت نشان داده است که یک رابطه منفی بین غلظت بیلی روبین سرم و اشکال محلول لیگاند CD40 و P-سلکتین وجود دارد. چندین مطالعه نیز یک رابطه منفی بین غلظت بیلی روبین سرم و پروتئین واکنشگر C نشان می دهند (۱۶، ۲۱، ۲۲). بررسی بهداشت و تغذیه ملی ایالات متحده (National Health and Nutrition Examination Survey) روی ۱۶۰۰۰ نفر نشان داد که افراد با مقدار بیلی روبین بالای ۱۰ میکرومول در لیتر، ۲۰٪ کمتر خطر بروز دیابت را نشان می دهند (۲۰). در یک مطالعه مقطعی بزرگ در کشور کره روی تقریباً ۹۴۰۰۰ نفر مشخص شد که

بیلی روبین بالای سرم با کاهش خطر دیابت ملیتوس و نفروپاتی دیابتی مرتبط است. گروه دیگری از محققین ژاپنی نیز در مطالعه مقطعی خود روی بیش از ۳۰۰۰ نفر گزارش کردند که افراد با بالاترین مقادیر بیلی روبین در مقایسه با افراد با پایین ترین مقادیر بیلی روبین شیوع ۴ برابر پایین تر رتینوپاتی دیابتی را دارند (۲۱). Ohnaka و همکاران ارتباط معکوس بیلی روبین سرم و C Reactive Protein (CRP) را با دیابت نوع ۲ نشان دادند که بیانگر اثر حفاظتی غلظت های بالاتر بیلی روبین سرم در برابر دیابت نوع ۲ است (۱۸). در یک مطالعه بزرگ دیگر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، غلظت های بیلی روبین پلاسما ارتباط منفی با خطر قطع عضو اندام تحتانی داشت. به نظر می رسد بیلی روبین سرم رابطه منفی با حالت پیش دیابتی هم داشته باشد که این امر تایید دیگری بر نقش بیلی روبین به عنوان یک مارکر زیستی دیابت در آینده می باشد (۵). بیلی روبین سرم با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی و تمام علل مرگ و میر در بیماران دیابتی، مستقل از فاکتورهای خطر بیماری قلبی عروقی، ارتباط منفی داشته و پیش بینی خطر مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی عروقی را بهبود می بخشد (۱۸). از همه مهمتر، پیشنهاد شده است که بالا بردن مقادیر بیلی روبین سرم ممکن است یک راهکار درمانی احتمالی باشد. این ممکن است شامل تجویز القا کننده های هم اکسیژنازا، مکمل بیلی روبین یا بیلی وردین و تجویز داروهایی باشد که فعالیت UDP - گلوکرونیل ترانسفراز 1A1 (UGT1A1) را کاهش می دهند. هم اکسیژنازا می تواند توسط تعداد زیادی از داروهای معمول، از جمله داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و آگونیست های PPAR و هم چنین توسط القا کننده های طبیعی با منشاء گیاهی از قبیل پلی فنول ها، کورکومین و سیلیمارین افزایش یابد. اما تا کنون هیچ مدرک ثابت شده ای اثر مفید این داروها و القا کننده های طبیعی را نشان نداده است (۲۱).

بیلی روبین و بیماری های عصبی

عدم تعادل اکسیداتیو به علت محتوای لیپیدی و مصرف اکسیژن بالا و مکانیسم های آنتی اکسیدان محدود در مغز، یک مشخصه

افزاینده ی حساسیت به انسولین، مرتبط می باشد (۵). موش های صحرایی آزمایشگاهی گان (Gunn) دیابتی، یک مدل با ارزش جهت بررسی کمبود ارثی UDP - گلوکرونیل ترانسفراز و هیپر بیلی روبینمی غیرکونژوگه غیرهمولیتیک، در مقایسه با هم نژادهای هتروزیگوت دیابتی با بیلی روبین نرمال، آلبومینوری کمتر را بروز دادند، هم چنین مقادیر ادراری نرمال ۸-هیدروکسی-۲-داکسی گوانوزین (8-OHdG) و هم چنین ۸-اپی پروستاگلاندین $F2\alpha$ که هر دو نشانه های استرس اکسیداتیو سیستمی هستند را نشان دادند. در جمعیت ژاپنی ها نشان داده شده است که غلظت های بیلی روبین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار آلبومینوری با مقادیر هموگلوبین A1c (HbA1c) بعنوان یک فاکتور خطر مستقل بیماری قلبی عروقی، و هم چنین با مقاومت به انسولین و میزان شیوع سندروم متابولیک در میان کودکان و نوجوانان و نیز در جمعیت بزرگسال مرتبط است. به علاوه، غلظت ۱/۷ میکرومول در لیتر بیلی روبین مانع آپوپتوز القا شده توسط استرپتوزوتوسین در کشت سلولی انسولینومی موش صحرایی آزمایشگاهی می گردد که خود تاییدی بر یافته های *in vivo* است. مطالعات اخیر نشان می دهند که بیلی روبین خصوصیات ضد التهابی و خواص بالقوه در فعال سازی Akt و eNOS و سنتز نیتریک اکسید (NO) دارد که موجب بهبود عملکرد سلول های آندوتلیال و مقاومت به انسولین می گردد. مطالعه روی افراد مبتلا به سندروم ژلیبرت نشان داده است که یک رابطه منفی بین غلظت بیلی روبین سرم و اشکال محلول لیگاند CD40 و P-سلکتین وجود دارد. چندین مطالعه نیز یک رابطه منفی بین غلظت بیلی روبین سرم و پروتئین واکنشگر C نشان می دهند (۱۶، ۲۱، ۲۲). بررسی بهداشت و تغذیه ملی ایالات متحده (National Health and Nutrition Examination Survey) روی ۱۶۰۰۰ نفر نشان داد که افراد با مقدار بیلی روبین بالای ۱۰ میکرومول در لیتر، ۲۰٪ کمتر خطر بروز دیابت را نشان می دهند (۲۰). در یک مطالعه مقطعی بزرگ در کشور کره روی تقریباً ۹۴۰۰۰ نفر مشخص شد که

قرارگیری آمیلوئید بتا (Amyloid β -peptide) در دو لایه سلول منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب، کاهش گلوکاتینون، اختلال در عملکرد میتوکندریایی با بحران انرژی زیستی و آپوپتوز می شود. در این بیماری، کمپلکس هم اکسیژناز ۱- بیلی وردین ردوکتاز علی رغم تنظیم افزایشی به حد کافی فعال نیست تا با چالش اکسیداتیو/ نیتروژاتیو مربوطه که مشخصه بیماری آلزایمر است مقابله نماید. در بیماری پارکینسون رادیکال های آزاد به عنوان عاملی اصلی جهت شروع بیماری در نظر گرفته می شوند. فرض بر این است که L-دوپا هم تولید گونه های واکنشگر اکسیژن را افزایش داده و هم به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می کند. بیماران مبتلا به پارکینسون که در معرض L-دوپا قرار گرفته اند نسبت به بیماران تیمار نشده یا کنترل، مقادیر بیلی روبین پلاسمایی بالاتری دارند. این مشاهده ممکن است توانایی سیستم بیلی روبین را جهت مقابله با تولید گونه های واکنشگر اکسیژن نشان دهد (۵). در نمونه حیوانی مشابه، تجویز بیلی روبین غیرکونژوگه از القا انسفالومیلیت خود ایمنی تجربی حاد و مزمن جلوگیری کرده و روند پیشرفت بیماری را متوقف می کند. بیلی روبین ممکن است میان کنش بین اینتگرین 4α و Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) را در فاز اولیه انسفالومیلیت خود ایمنی تجربی که تعیین کننده فراخواندن سلول های T درگیر در پاتوژنز بیماری است، مهار نماید (۳). سکته مغزی خاموش (Silent Cerebral Infarction) ممکن است موجب بروز سایر اختلالات سیستم عصبی و بیماری هایی از قبیل ایسکمی، زوال عقل، سکته مغزی و بیماری قلبی عروقی گردیده و آن ها را پیش بینی نماید. در یک مطالعه با حجم نمونه ۲۸۶۵ نفر، ۳۴۳ مورد سکته مغزی خاموش با مقادیر پایین تر بیلی روبین پلاسما مشاهده گردید. پس از تعدیل نمودن مطالعه نسبت به عوامل خطر عروقی متعارف، یک ارتباط معنی دار بین بیلی روبین پلاسمایی بالا و کاهش خطر سکته مغزی خاموش بدست آمد (۲۵). نقش بیلی روبین به عنوان یک مارکر زیستی یا پیش بینی کننده شیزوفرنی کمتر مشخص می باشد. در مواردی بیلی روبین به

معمول اختلالات عصبی است. بنابراین، خصوصیات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی بیلی روبین می تواند در ظهور بیماری هایی که سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System) را تحت تاثیر قرار می دهند، مانند بیماری آلزایمر، زوال عقل، مالتیپل اسکلروزیس و سکته مغزی مهم باشد (۱، ۵). هم اکسیژناز ۲ (Heme oxygenase 2) آنزیمی که به طور وسیع در نوروها بیان می شود نقش محافظتی در سیستم عصبی مرکزی دارد. عملکرد محافظتی هم اکسیژناز ۲ ناشی از بیلی روبین و بیان نیتریک اکسید سنتاز قابل القا (inducible NO synthase) و تولید نیتریک اکسید می باشد که روی شکل پذیری سیناپسی، بهبود فرآیندهای حافظه و به طور اختصاصی، کاهش آپوپتوز اما نه نکروز موثر می باشد (۲۳). بیلی روبین عملکردهای ضد التهابی نیز در بافت مغز دارد. در مطالعه Liu و همکاران، بیلی روبین (۲۵-۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم دو بار در روز به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز) به طور قابل توجهی انسفالومیلیت خودایمنی تجربی را در موش های S/JL/J سرکوب کرد (۱۹). در آزمایشگاه، ۲۰ تا ۱۵۰ میلی مول بیلی روبین تام تکثیر سلول T، آزاد شدن اینترلوکین ۲ (IL2)، TNF- α ، اینترلوکین ۴ (IL4) و اینترلوکین ۱۰ (IL10) و همچنین بیان MHC class II را از طریق پیام رسانی NF-kB در ماکروفاژها مهار کرده است. اثر مفید بیلی روبین در بدن با کاهش مارکرهاى التهاب ذکر شده در بالا و آسیب عصبی پس از افزایش ۸ تا ۱۰ برابری میزان بیلی روبین سرم در موش های صحرایی آزمایشگاهی EAE تایید گردیده است. این اثرات در غلظت های پایین بیلی روبین وجود دارند، به طوری که اثر حفاظتی آن در غلظت های بالاتر (۲۵۰ نانومولار) که در آن، بیلی روبین ممکن است به عنوان یک ترکیب سمی پرواکسیدان در سیستم عصبی عمل کند، کاهش می یابد (۱، ۲۴). بیماری آلزایمر یکی از معمول ترین بیماری های مخرب عصبی می باشد که هیپوکامپ، هسته آمیگدال و قشر جلویی را درگیر کرده و بنابراین منجر به نواقص شناختی و حافظه می شود. در بیماری آلزایمر،

بیماری کبد چرب غیر الکلی با توجه به شیوع بالا، پیش آگهی بالینی وخیم و چالش های سلامت عمومی آن اهمیت بسیاری دارد (۲۹). بنظر می رسد استرس اکسیداتیو می تواند یک محرک مهم در پیش روی از استئاتوز خوش خیم به شکل های پیشرفته تر این بیماری باشد و گونه های واکنشگر اکسیژن مشتق از اکسیداسیون اسیدهای چرب نیز باید عاملی برای دائمی کردن آسیب کبدی بیماری در نظر گرفته شوند. می توان تصور کرد که بیلی روبین می تواند احتمالاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو با کاهش خطر بیماری کبد چرب غیر الکلی مرتبط باشد (۲۸). مکانیسم احتمالی دیگر بیلی روبین در کاهش خطر بیماری کبد چرب غیر الکلی، مهار مقاومت به انسولین است که یک فاکتور خطر مهم برای این بیماری و یک مارکر زیستی جدید برای آسیب کبدی می باشد (۳۰-۳۲). افزایش بیلی روبین اثرات حفاظتی خود را در برابر مقاومت به انسولین و بهبود قابل توجه حساسیت به انسولین از طریق تنظیم افزایشی تولید آدیپونکتین و مقادیر PPAR γ اعمال می نماید. همچنین بیلی روبین می تواند از طریق سرکوب التهاب یا فعالیت کمپلمان و تجمع لیپیدها که نقش مهمی در تحریک بیماری زای کبد چرب غیر الکلی دارند، عوارض این بیماری را کاهش دهد. اثرات ضد التهابی بیلی روبین نقش مهمی در کاهش تولید سایتوکاین های پیش التهابی، از قبیل اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱ که به استئاتوز کبدی در مدل موشی بیماری کبد چرب غیر الکلی کمک می کنند، دارد. به علاوه، بیلی روبین می تواند بر لیپوژن، لیپولیز بافت چربی و متابولیسم اسیدهای چرب آزاد اثر قابل توجهی داشته باشد. در برخی مطالعات مقادیر بالاتر بیلی روبین مستقیم سرم به طور معنی دار با کاهش خطر بروز موارد جدید بیماری کبد چرب غیر الکلی مشاهده شد (۲۷، ۲۸). Kumar و همکاران نشان دادند که بیماران مبتلا به هیپربیلی روبینمی غیرکونژوگه، اختلالات کبدی بسیار خفیف تری دارند. همچنین در مطالعه دیگری گزارش شد که مبتلایان به استئاتوهپاتیتیس غیر الکلی التهابی شیوع بسیار پایین تر هیپربیلی روبینمی غیرکونژوگه را دارا می باشند. اخیراً، Chang

عنوان یک عامل خطر ایجاد شیزوفرنی مطرح شده است. در مطالعه ای که در آن غلظت های بیلی روبین سرم همراه با ژنوتیپ های UDP - گلوکونیل ترانسفراز 1A1 (UGT1A1) در بیماران مبتلا به شیزوفرنی مورد بررسی قرار گرفتند، کاهش غلظت بیلی روبین در بیماران در تمام ژنوتیپ ها مشاهده شد که نشان دهنده مصرف این آنٹی اکسیدان درونی مهم توسط افزایش استرس اکسیداتیو همراه شیزوفرنی می باشد. از دیدگاه نظری، منبع بیلی روبین غیرکونژوگه در مغز ممکن است در پیشگیری یا پیش روی بیماری های عصبی مفید باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک متقاعد کننده در مورد ارتباط بین شرایط عصبی و هیپر بیلی روبینمی غیرکونژوگه مزمن، مثلاً در بیماران مبتلا به سندروم ژیلبرت یا سندروم کریگلر نجار، کمیاب هستند و مطالعات آتی برای شناسایی روابط مشخص لازم است (۵، ۲۶).

بیلی روبین و بیماری کبد چرب غیر الکلی

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Nonalcoholic Fatty Live Disease)، یک اختلال بالینی پاتولوژیک معمول که با تجمع بیش از حد لیپیدها در هپاتوسیت ها مشخص می شود، طیف های بافت شناسی وسیعی را اعم از استئاتوز (Steatosis) خوش خیم تا استئاتوهپاتیتیس غیر الکلی التهابی (Nonalcoholic steatohepatitis) شامل می شود. بیماری کبد چرب غیر الکلی یک بیماری چند سیستمی است که ممکن است به سیروز یا کارسینوم هپاتوسلولار منجر شود و با افزایش مرگ و میر قلبی عروقی مرتبط می باشد. این بیماری ارتباط نزدیکی با چاقی، دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ دارد و یک نشانه سندروم متابولیک در نظر گرفته می شود. بیماری کبد چرب غیر الکلی معمول ترین بیماری کبدی مزمن در سراسر دنیا با شیوع تقریبی ۹٪ تا ۳۶/۹٪ در جمعیت عمومی می باشد که در دیابت تا ۵۰-۳۰ درصد و در چاقی ۹۰-۸۰٪ افزایش می یابد (۲۷، ۲۸). به علاوه، مشاهده شده که این بیماری به طور فزاینده ای به عنوان معمول ترین نشانه برای پیوند کبد ظاهر می شود. بنابراین، شناسایی خطر

سیتوتوکسیک لنفوسیت T را در آزمایشگاه مهار می کند. همین گروه نشان دادند که بیلی روبین تکثیر سلول T القا شده توسط فیتوهماگلوتینین A (Phytohaemagglutinin A) را دچار اختلال می کند (۳۷). Wu و همکاران، در یک مطالعه آزمایشگاهی نشان دادند که تجویز بیلی روبین (امانه مونواکسید کربن) به صورت وابسته به دوز بیان Major Histocompatibility Complex class II القا شده توسط اینترفرون گاما (IFN- γ) را که احتمالاً برای فعال سازی سلول T طی رد آلوگرافت حاد مورد نیاز است، مهار می کند (۳۸). در بیماران با گلوومرولوپاتی دیابتی در مرحله نهایی که نیازمند پیوند کبد می باشند، القا بیان هم اکسیژناز ۱ در جزایر اندام پیوندی اثرات مفیدی داشت. Kato و همکاران در مطالعه خود روی یک مدل جونده نشان دادند که شستشوی کبد با بیلی روبین پیش از پیوند یک استراتژی ساده برای بهبود استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد کبدی می باشد، هم چنین اثرات محافظتی افزایش سطح بیلی روبین سرم بعد از عمل روی بقای پیوند و میزان رد حاد پس از پیوند کلیه نشان داده شده است (۳۹). اثر حفاظتی تجویز بیلی روبین به دهنده های پیوند در مطالعه ترکیبی از اهدا کننده و گیرنده با اختلافات شدید ایمنی زایی تایید شد بطوریکه جزایر لانگرهانس پانکراس موش های BALB/c (H-2d) به موش های C57BL/6 (H-2b) پیوند شدند. همین مطالعه نشان داد که پیش تیمار بیلی روبین به دهنده، تعداد ماکروفاژهای نفوذی به پیوند های جزیره و بیان ژن های پیش التهابی و پیش آپوپتوزی که به تخریب جزایر پیوند شده کمک می کنند را کاهش می دهد. تیمار بیلی روبین به دهنده جزیره به طور قابل توجه بیان TNF، نیتریک اکسید سنتاز قابل القا (iNOS)، کموکاین های CCL1 و CXCL10، Fas، caspase-3، -8، -9 و دُمین تعامل bcl-2 در گرافت های پیوند شده در روزهای مختلف پیوند را مهار می کند (۳۵). به نظر می رسد بیلی روبین تعداد زیادی از فعالیت های مورد نیاز جهت غلبه بر فرآیند های پاتولوژیک درگیر در رد مزمن، از جمله اثرات ضد التهابی، اثرات آنتی اکسیدان و تعدیل آپوپتوز

و همکاران یک ارتباط معکوس بین مقدار بیلی روبین کانژوگه سرم و بروز بیماری کبد چرب غیر الکلی نشان دادند (۳۳). Kwak و همکاران در یک مطالعه مقطعی، روی ۱۷۳۴۸ نفر، نشان دادند که با افزایش میزان بیلی روبین سرم بروز بیماری کبد چرب غیر الکلی در هر دو جنس کاهش می یابد (۳۴).

بیلی روبین و پیوند عضو

پیوند اندام ها به عنوان یک درمان موفقیت آمیز برای درمان نارسایی اندام ها تبدیل شده است. پیوند اندام های آلوژنیک (Allogeneic) نیاز به سرکوب پاسخ ایمنی میزبان جهت جلوگیری از رد عضو دارد، اما عوارض این روش که به دلیل افزایش بروز تومورها (مانند لنفوم) و این حقیقت که بیماران، مستعد عفونت های ویروسی، قارچی و باکتریایی می باشند، یک مسئله بزرگ است. به علاوه، داروهای سرکوبگر ایمنی ممکن است صرفاً بتوانند آسیب حاصل از برقراری مجدد جریان خون پس از ایسکمی (Ischemia-reperfusion injury) یا رد پیوند مزمن را سرکوب نمایند. بنابراین، راهکارهای درمانی با عوارض کمتر جهت القا تحمل به آلوگرافت ها^۱ برای بهبود کیفیت زندگی و بقا در دریافت کننده های پیوند مورد نیاز هستند. هم اکسیژناز ۱ یک عامل مهم در برقراری مجدد جریان خون پس از ایسکمی، رد آلوگرافت و القا تحمل پیوند می باشد. القا/ افزایش بیان هم اکسیژناز ۱ نتیجه را پس از پیوند آزمایشی در چندین مدل بهبود می بخشد. شواهد نشان می دهد که هر سه محصول تجزیه هم وقتی در یک بافت دهنده بیان می شوند یا زمانی که به یک حیوان تجویز می شوند ویژگی های محافظتی دارند (۳۵). در سال ۱۹۸۰، Sima و همکاران با مشاهده اثرات مستقیم بیلی روبین روی لنفوسیت ها و گرانولوسیت ها در آزمایشگاه و هم چنین کاهش سلول های تولید کننده آنتی بادی در طحال موش های تیمار شده با بیلی روبین برای اولین بار اثرات سرکوبگر ایمنی را به بیلی روبین نسبت دادند (۳۶). در سال ۱۹۹۶، Haga و همکاران نشان دادند که بیلی روبین در غلظت ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومولار فعالیت

های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد تکثیر و تعدیل ایمنی بیلی روبین و دیگر رنگدانه های مرتبط منجر به این ایده جذاب می شود که تنظیم این مولکول ها می تواند در روش های پیشگیرانه یا درمانی در شرایط مختلف، از جمله اختلالات متابولیک، قلبی عروقی، سرطان زا و عصبی مورد استفاده قرار گیرد. این مسئله، اهمیت مطالعه افراد را در یک شرایط خوش خیم (سندروم ژیلبرت) مورد تایید قرار می دهد، شرایطی که میلیون ها نفر را در سراسر دنیا تحت تاثیر قرار می دهد و می تواند آن ها را در مقابل انواعی از بیماری ها محافظت نماید. بهتر است به این نکته نیز توجه شود که اکثر اطلاعات در مورد بیلی روبین و بیماری برگرفته از مطالعات طولانی مدت هستند. اگر بیلی روبین یک عامل آنتی اکسیدان و ضد التهابی موثر باشد باید در بهبود شرایط پزشکی حاد نیز نقش داشته باشد. بنابراین، ضروری است که اثرات مسیر کاتابولیسم هم در شرایط پزشکی حاد با جزئیات بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. مطالعات بیشتری در مدل های انسانی و حیوانی جهت تایید این که آیا بیلی روبین در شرایط بیماری فردی، بیماری زا یا محافظ می باشد و تعیین مقادیر بیلی روبین پلاسما که اثرات حفاظتی را از اثرات سمی در هر مورد جدا می نماید، مورد نیاز می باشد. اثر آنتی اکسیدان ها و اکسیدان های موجود در غذا، تناسب فیزیکی و ظرفیت هوازی روی فعالیت هم اکسیژنان، کربن مونواکسید و بیلی روبین نیز نیاز به بررسی دارد. اگرچه مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته اند موید این هستند که بیلی روبین و آنزیم های مربوطه عوامل اصلی در سلامت و بیماری هستند، مطالعات آینده برای تایید بسیاری از عملکردهای مورد قبول بیلی روبین، به ویژه در انسان لازم است. از جمله سوالاتی که پاسخ به آن ها هنوز نیازمند کاوش بیشتری است می تواند شامل موارد زیر باشد:

مقدار آستانه محافظتی بیلی روبین غیرکونژوگه در سلول ها و یا بافت های مختلف چقدر است؟ آیا بیماری های مختلف می توانند به غلظت های یکسان بیلی روبین غیرکونژوگه به طور متفاوت پاسخ دهند؟ آیا مقادیر مختلف بیلی روبین غیر کونژوگه

را دارا می باشد. بیلی روبین آپوپتوز را در سلول های عضله صاف عروقی موش تحریک شده با سرم ۲ درصد القا نموده و پیش روی سیکل سلولی را در فاز G0/G1 از طریق سرکوب فعالیت p38 MAPK و هیپوفسفریلاسیون پروتئین سرکوبگر تومور رتینوبلاستوما را، احتمالاً به صورت وابسته به p53، مهار می کند (۴۰-۴۲). بازگرداندن جریان خون برای نجات بافت دچار ایسکمی و هیپوکسی از مرگ ضروری است، اما برقراری مجدد جریان خون منجر به آسیب های سلولی بیشتر می شود. نتایج قطع و بازگرداندن منبع خون به طور کلی به IRI اشاره دارد. بیماری زایی کلی IRI شامل التهاب و گونه های واکنشگر اکسیژن می باشد. بر اساس یافته های Sedlak و Snyder، قابلیت آنتی اکسیدانی بیلی روبین مسئول کاهش آسیب اکسیداتیو در IRI می باشد (۴۳). همچنین، ویژگی های ضد التهابی و ضد آپوپتوزی این رنگدانه صفراوی عملکرد اندام را در چندین مدل IRI بهبود می بخشد. در آزمایشگاه، بیلی روبین در غلظت ۰/۰۳ میلی گرم در دسی لیتر (۰/۵ میکرومولار) در برابر آسیب اکسیژناسیون مجدد محافظت ایجاد کرد و زیست پذیری میوبلاست های قلبی موش H9C2 را افزایش داد (۴۴).

نتیجه گیری

شیوع بیماری های مزمن در سراسر دنیا در حال افزایش است و نیاز به مارکهای زیستی مناسب در زمینه بالینی جهت پیش بینی خطر پاتولوژی های مهم، از جمله بیماری قلبی عروقی، سرطان، دیابت، بیماری های مخرب عصبی و تمام علل مرگ و میر مشهود است. به طور واضح، بیلی روبین که تا دهه های اخیر به عنوان یک محصول دفعی متابولیسم هم در نظر گرفته می شد، می تواند به عنوان یک مولکول فعال با عملکردها و قابلیت های درمانی که هنوز کشف نشده اند، در نظر گرفته شود. در این بررسی، مطالعات تجربی و همچنین بالینی در مورد ارتباط بین بیماری قلبی عروقی، سرطان، دیابت، بیماری های مخرب عصبی، بیماری کبد چرب غیر الکلی و پیوند عضو با بیلی روبین غیرکونژوگه مورد بحث قرار گرفته است. فعالیت

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

می توانند برای دستیابی به شرایط حفاظت یکسان در بافت ها و یا بیماری های مختلف ضروری باشند؟ آیا ویژگی های ضد التهابی و آنتی اکسیدان عوامل زرد نیز می توانند منجر به اثرات مخالف تحت شرایط خاص شوند؟

References

- Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(9):758-68.
- Qaisiya M, Zabetta CDC, Bellarosa C, Tiribelli C. Bilirubin mediated oxidative stress involves antioxidant response activation via Nrf2 pathway. *Cellular Signalling*. 2014;26(3):512-20.
- Rigato I, Ostrow JD, Tiribelli C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. *Trends in molecular medicine*. 2005;11(6):277-83.
- Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Advances in clinical chemistry*. 2007;43:1-57.
- Wagner K-H, Wallner M, Mölzer C, Gazzin S, Bulmer AC, Tiribelli C, et al. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. *Clinical science*. 2015;129(1):1-25.
- Szabó M, Veres Z, Bártai-Konczos A, Kékesi O, Kis E, Szabó K, et al. Statins alter the hepatobiliary transport of unconjugated and conjugated bilirubin in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Toxicology in vitro*. 2014;28(6):1136-43.
- Shafiee SM, Seghatoleslam A, Nikseresht M, Hosseini SV, Alizadeh-Naeni M, Safaei A, et al. UBE2Q1 expression in human colorectal tumors and cell lines. *Molecular Biology Reports*. 2013;40(12):7045-51.
- Shafiee SM, Seghatoleslam A, Nikseresht M, Hosseini SV, Alizadeh-Naeni M, Safaei A, et al. Expression status of UBE2Q2 in colorectal primary tumors and cell lines. *Iranian journal of medical sciences*. 2014;39(2 Suppl):196.
- Keshavan P, Schwemberger SJ, Smith DL, Babcock GF, Zucker SD. Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *International journal of cancer*. 2004;112(3):433-45.
- Ollinger R, Kogler P, Troppmair J, Hermann M, Wurm M, Drasche A, et al. Bilirubin inhibits tumor cell growth via activation of ERK. *Cell Cycle*. 2007;6(24):3078-85.
- Rao P, Suzuki R, Mizobuchi S, Yamaguchi T, Sasaguri S. Bilirubin exhibits a novel anti-cancer effect on human adenocarcinoma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;342(4):1279-83.
- Vitek L. Impact of serum bilirubin on human diseases. *Pediatrics*. 2005;115(5):1411-2.
- H Breimer L, P Mikhailidis D. Is bilirubin a marker of vascular disease and/or cancer and is it a potential therapeutic target? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(33):3644-55.
- Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the US population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology*. 2004;40(4):827-35.
- Kühn T, Sookthai D, Graf ME, Schübel R, Freisling H, Johnson T, et al. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study. *British journal of cancer*. 2017;117(10):1572.
- Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3.
- Hosseini M, Shafiee SM, Baluchnejadmojarad T. Garlic extract reduces serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity in nondiabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Pathophysiology*. 2007;14(2):109-12.
- Chen S-C, Lin C-P, Hsu H-C, Shu J-H, Liang Y, Hsu P-F, et al. Serum bilirubin improves the risk predictions of cardiovascular and total death in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2019;488:1-6.

19. Mancuso C. Bilirubin and brain: a pharmacological approach. *Neuropharmacology*. 2017;118:113-23.
20. Cheriya P, Gorrepati VS, Peters I, Nookala V, Murphy ME, Srouji N, et al. High total bilirubin as a protective factor for diabetes mellitus: an analysis of NHANES data from 1999-2006. *Journal of clinical medicine research*. 2010;2(5):201.
21. Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y. Bilirubin as an important physiological modulator of oxidative stress and chronic inflammation in metabolic syndrome and diabetes: a new aspect on old molecule. *Diabetology International*. 2016;7(4):338-41.
22. Zhu B, Wu X, Bi Y, Yang Y. Effect of bilirubin concentration on the risk of diabetic complications: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Scientific reports*. 2017;7:41681.
23. Barone E, Di Domenico F, Mancuso C, Butterfield DA. The Janus face of the heme oxygenase/biliverdin reductase system in Alzheimer disease: it's time for reconciliation. *Neurobiology of disease* ۵۹-۶۲:۱۴۴;۲۰۱۴.
24. Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Molecular Pharmacology*. 2004;66(4):773-9.
25. Li R-Y, Cao Z-G, Zhang J-R, Li Y, Wang R-T. Decreased serum bilirubin is associated with silent cerebral infarction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(4):946-51.
26. Vitek L, Novotná M, Leníček M, Novotný L, Eberová J, Petrášek J, et al. Serum bilirubin levels and UGT1A1 promoter variations in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*. 2010;178(2):449-50.
27. Chang Y, Ryu S, Zhang Y, Son HJ, Kim J-Y, Cho J, et al. A cohort study of serum bilirubin levels and incident non-alcoholic fatty liver disease in middle aged Korean workers. *PloS one*. 2012;7(5):e37241.
28. Tian J, Zhong R, Liu C, Tang Y, Gong J, Chang J, et al. Association between bilirubin and risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease based on a prospective cohort study. *Scientific reports*. 2016;6.
29. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplantation*. 2001;7(9):797-801.
30. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440(7086):944-8.
31. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
32. Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A, et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;63(1):107-16.
33. Kwak M-S, Kim D, Chung GE, Kang SJ, Park MJ, Kim YJ, et al. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology*. 2012;18(4):383.
34. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies AT, Zanger UM, Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67(4):1609-19.
35. Öllinger R, Wang H, Yamashita K, Wegiel B, Thomas M, Margreiter R, et al. Therapeutic applications of bilirubin and biliverdin in transplantation. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(12):2175-86.
36. Miler I, Sima P, Větvická V, Indrova M, Slavikova M. The potential immunosuppressive effect of bilirubin. *Allergie und Immunologie*. 1988;34(3):177-84.

37. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Intracellular accumulation of unconjugated bilirubin inhibits phytohemagglutinin-induced proliferation and interleukin-2 production of human lymphocytes. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(7):1468-74.
38. Wu J, Ma J, Fan S-T, Schlitt HJ, Tsui T-Y. Bilirubin derived from heme degradation suppresses MHC class II expression in endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;338(2):890-6.
39. Spetzler V, Goldaracena N, Kathis JM, Marquez M, Selzner M, Selzner N. Elevated Preoperative Serum Bilirubin Improves Reperfusion Injury and Survival Postliver Transplantation. *Transplantation direct*. 2017;3(8).
40. Liu X-m, Chapman GB, Wang H, Durante W. Adenovirus-mediated heme oxygenase-1 gene expression stimulates apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2002;105(1):79-84.
41. Öllinger R, Bilban M, Erat A, Froio A, McDaid J, Tyagi S, et al. Bilirubin. *Circulation*. 2005;112(7):1030-9.
42. Öllinger R, Yamashita K, Bilban M, Erat A, Kogler P, Thomas M, et al. Bilirubin and biliverdin treatment of atherosclerotic diseases. *Cell Cycle*. 2007;6(1):39-43.
43. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 2004;113(6):1776-82.
44. Foresti R, Goatly H, Green CJ, Motterlini R. Role of heme oxygenase-1 in hypoxia-reoxygenation: requirement of substrate heme to promote cardioprotection. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(5):H1976-H84.

New Aspects of Bilirubin Effects in Health and Disease: a Review

Maryam Niknam¹, Sayed Mohammad Shafiee^{1*}

1. Department of Biochemistry, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding author: shafieem@sums.ac.ir

Abstract

Bilirubin belongs to a phylogenetically old superfamily of tetrapyrrolic compounds. Although for decades bilirubin was believed to be only a waste product of the heme catabolic pathway and a potentially toxic compound; recent data has convincingly demonstrated that mildly elevated serum bilirubin levels are strongly associated with a lower prevalence of oxidative stress-mediated diseases, such as cardiovascular diseases (CVD), diabetes, cancer and all-cause mortality. Therefore, bilirubin is emerging as a 'health-promoting' molecule and the role of bilirubin as a biological predictor in the risk assessment of chronic disorders is of great medical and economic importance. In the present review, detailed information on the association between bilirubin and all-cause mortality, as well as the pathological conditions of CVD, cancer, diabetes, neurodegenerative diseases, non-alcoholic fatty liver disease and organ transplantation is provided. All of these pathological conditions represent an important threat to human civilization, being the major killers in developed countries, with a steadily increasing prevalence. Thus, it is extremely important to search for novel markers of these diseases, as well as for finding new therapeutic modalities to reverse this unfavorable situation. Thus, it is suggested to consider bilirubin in clinical trials as a molecule which may be involved in resistance to diseases.

Keywords:

Bilirubin,
Health,
Diseases

©2018 Torbat Heydariyeh
University of Medical
Sciences. All rights
reserved.

How to Cite this Article: Niknam M, Shafiee SM. New Aspects of Bilirubin Effects in Health and Disease: a Review. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2019;7(1):78-91.