

АЛФА-1-АНТИТРИПСИНОВ ДЕФИЦИТ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Р. Мекова¹, М. Боянов¹ и Е. Меков²

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

²Клиничен център по белодробни болести, СБАЛББ „Св. София“, Медицински университет – София

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

R. Mekova¹, M. Boyanov¹ and E. Mekov²

¹Clinic of Endocrinology and Metabolic Disorders, Department Internal Diseases, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

²Clinical Center of Pulmonary Diseases, SHATPD “Sv. Sofia”, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Алфа-1-антитрипсинът (ААТ) е основен защитен протеин в циркулацията. Основната му функция е инактивиране на неутрофилната еластаза и други протеази, като по този начин поддържа баланса между протеази и антипротеази. А-1-антитрипсиновият дефицит (ААТД) е често срещано и обичайно недиагностицирано генетично заболяване, което засяга между 1:600 и 1:5000 деца и предразполага към чернодробно заболяване и емфизем в ранна възраст. ААТД е и рисков фактор за развитие на захарен диабет (ЗД) тип 2. Въпреки че не е открита разлика в средното ниво на ААТ между пациенти със и без диабет тип 2, броят на пациентите с ниво < 1 g/l е с 50% по-висок в диабетната група, а честотата на ААТД генотиповете е по-висока при пациентите с диабет, сравнено с контролите. При пациентите със ЗД тип 2 жените имат по-висока концентрация на ААТ от мъжете. Механизмът на действие на ААТ при ЗД тип 2 до голяма степен остава неясен, но е известно, че ААТ предпазва панкреасните β-клетки от апоптоза чрез инхибиране активността на каспаза-3. Според съвременните схващания патогенезата на ЗД тип 2 е свързана с β-клетъчна увреда. Приложението на ААТ при болни със ЗД тип 2 може да намали тежестта на заболяването, но проучванията в тази област са недостатъчни.</p> <p>захарен диабет, α1-антитрипсин, дефицит</p> <p><i>Д-р Р. Мекова, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Alpha-1-antitrypsin (AAT) is a major protective protein in the circulation. The main function of AAT is inactivation of neutrophil elastase and other proteases, thereby maintaining the balance between proteases and antiproteases. Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) is a common and often undiagnosed genetic disorder that affects between 1:600 and 1:5000 children and predisposes to liver disease and emphysema in early age. AATD is a risk factor for development of diabetes mellitus (DM) type 2. Although no difference was found in the average level of AAT between patients with and without type 2 diabetes, the number of patients with AAT < 1 g/l was 50% higher in the diabetic group, and the frequency of the genotypes AATD is higher in diabetic patients when compared to controls. In patients with type 2 DM, women have higher concentration of AAT than men. The mechanism of action of AAT in type 2 DM is largely unclear, but it is known that AAT protects pancreatic β-cells from apoptosis by inhibiting caspase-3. According to present concepts pathogenesis of DM type 2 is associated with β-cell damage. Administration of AAT in patients with DM type 2 can reduce the severity of the disease, but research in this area is insufficient.</p> <p>diabetes mellitus, α1-antitrypsin, deficiency</p> <p><i>R. Mekova, M. D., Clinic of Endocrinology and Metabolic Disorders, UMHAT “Aleksandrovska”, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

ААТ е 52-kDa гликопротеин, част от групата на серин протеазните инхибитори (serpin) и е основен защитен протеин в циркулацията [25]. ААТ се произвежда основно в **черния дроб**, а в по-малка степен – и в моноцити, макрофаги, неутрофили, ендотелни клетки, ендометриални клетки и други епителни клетки, като панкреасните островни α - и δ -клетки. Въпреки названието си взаимодейства по-силно с неутрофилната еластаза, а не с трипсина [2]. **Полуживотът** му е 3-5 дни [25]. Серумно ниво от 0.5 g/l представлява защитния праг, под който значително нараства рискът от развитие на емфизем.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА α 1-АНТИТРИПСИНОВИЯ ДЕФИЦИТ

α 1-антитрипсиновият дефицит (ААТД) е често срещано заболяване – честотата в различните популации в световен мащаб е между 1:600 – 1:5000 [13]. Честотата на Z-алела е по-висока в Северна и Западна Европа, докато S-алелът се среща по-често в Югозападна Европа [38]. Изолирани области с ниско генетично разнообразие и затворени популации, като острови или високотланни райони, имат по-висока честота на Z- и S-алели [11, 64].

ААТД често остава **недиагностициран**. Luisetti и Seersholm установяват откриваемост в 8 държави от 0.35% (1068 от очакваните 305 009 носители на PiZZ и PiSZ) [38]. Средното забавяне между първия симптом и поставянето на диагнозата е 7.2 ± 8.3 год., като 44% от пациентите са се консултирали поне с трима лекари преди това [68]. Това се потвърждава и от по-скорошни проучвания, където средното време между първия симптом и поставянето на диагнозата е съответно 8.3 ± 6.9 години и 5.6 ± 8.5 год. [7, 67].

ГЕНЕТИЧНА ПРЕДИСПОЗИЦИЯ И ДИАГНОСТИКА

ААТД е вродено **автосомно кодоминантно** заболяване с идентифицирани над 120 алела [14]. Генът SERPINA1, който е отговорен за заболяването, се намира на дългото рамо на хромозома 14 (14q31-32.3), има дължина 12.2 kb, 4 кодиращи и 3 некодиращи екзона. Фенотиповете се класифицират чрез PI система (PI = protease inhibitor) в зависимост от наследените алели. Алелът се определя в зависимост от миграцията на молекулата в изоелектричен pH градиент от „А“ за анод до „Z“ за по-бавно придвижващите се варианти.

ААТ вариантите са 4 групи. Често срещани алели са: 1. *Нормални варианти* с нормално

ниво на серумен ААТ (0.8-2.2 g/l); 2. *Дефицитни варианти* с ниво на серумен ААТ под 0.8 g/l, а при някои алели (напр. Z) – и съпътстващо намаление на функционалната активност на молекулата на ААТ. 95% от клинично разпознатия ААТД е свързан с **точкова мутация** на 342-ро място, водещо до поява на Z алел. Рядко срещани алели са: 1. *Null варианти* с липсващ ААТ поради грешки в транскрипцията или трансляцията; 2. *Дисфункционални варианти*, при които има нарушена функция (напр. при F-вариант – намалено свързване с неутрофилната еластаза; при Pittsburgh вариант – инхибиторна активност към тромбина) [47].

В тази връзка диагностиката на ААТД започва с **определяне на серумното му ниво** (най-често чрез нефелометрия). При ниско серумно ниво (под 1 g/l) или при анализ на родственици се прави и фено- или генотипизиране.

ФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ААТ

Основната функция на ААТ е **инактивиране на неутрофилната еластаза** и други протеази, за поддържане баланса между протеази и антипротеази [56]. В допълнение ААТ регулира и други процеси, като токсичността на реактивните кислородни радикали, клетъчно-медиацията на имунитет и толеранс, неутрофилно и ендотоксин-медиацията на възпаление, размножаване, ендотелна функция и апоптоза [9, 13].

ААТ е **острофазов протеин** – концентрацията му нараства по време на възпаление или инфекция чрез IL-1/IL-6 индуцирано производство [65]. Това нарастване е почти четирикратно и продължава 7-10 дни, като кривата прилича на тази при заместителна терапия [78]. Също така се наблюдават повишени нива при бременност [32] и с напредване на възрастта [48].

ААТ и всички серин протеазни инхибитори притежават **антибактериални** свойства [55]. Установена е намалена смъртност от инфекциозни заболявания при пациенти с ААТД [36]. Авторите обясняват тези резултати с натрупване на ААТ полимери в хепатоцитите и алвеолите, усилващи острата възпалителната реакция. Намалената протеазна инхибиция води до увеличен фертилитет, стимулиране на овулацията и висока честота на близнаци [4]. Повишената защита срещу инфекции и фертилитет обяснява високата честота на мутации в ААТ ген в някои страни.

ААТ притежава **противовъзпалителни** свойства в редица тъкани, като бъбрек, бял дроб, черен дроб [12, 53, 76]. Доказан е инхибиторният му ефект върху TNF- α при ендотелни клетки, като това би могло да бъде използвано за предотвратяване на съдова увреда при въз-

палително заболяване [70]. Подобен ефект върху TNF- α индуцираната апоптоза се наблюдава и върху β -клетките [26], следователно ААТ може да подобри β -клетъчната функция чрез инхибиране на клетъчната смърт [34, 80]. ААТ възстановява нарушената инсулинова секреция в присъствие на проинфламаторни цитокини [34]. Освен това ААТ директно се свързва с IL-8, който е основен неутрофилен хемоатрактант.

Блокирането на IL-8 може да е полезно при пациенти с **диабетна ретинопатия** [62].

Пространствената нестабилност на серин протеазните инхибитори (серпини) обяснява податливостта им към мутация и полимеризация и появата на серпинопатии [28]. Полимеризацията при PiZZ генотип предизвиква задържане на агрегатите в хепатоцитите и клетъчна уреда, водеща до автофагия и чернодробна цироза [51].

Клинична картина на ААТД

ААТД се свързва с появата на белодробно заболяване (емфизем и бронхиектазии) [74], чернодробно заболяване (хроничен хепатит, цироза, хепатом) [23], кожно заболяване (паникулит) [43], васкулит (грануломатоза на Вегенер) [39]. Макар и в по-малка степен ААТД се асоциира още с други заболявания, като гломерулонефрит [45], някои карциноми [71], интракраниални и интраабдоминални аневризми [18], фибромускулна дисплазия [3] и панкреатит [58]. По-малко известна е връзката му с диабетната патология.

ААТ и ЗД тип 2

ЗД тип 2 се характеризира с **хронично системно възпаление** [17]. Блокирането на възпалителните пътища може да запази инсулиновия отговор – съобщава се за намаление в нивата на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) от производен на ацетилсалициловата киселина препарат (салсалат) [15]. По подобен начин блокирането на IL-1 чрез IL-1 рецепторен антагонист (анакинра) [30] и чрез антитяло срещу IL-1 β [21] показва добри резултати.

През 2006 г. е изказано предположение за възможна хипосекреторна мутация в инхибитора за α 1-протеиназния ген като рисков фактор за бронхопулмонална и ендокринна патология [24].

ААТД е рисков фактор за развитие на ЗД тип 2 [61]. Проучване не открива разлика в средното ниво на ААТ между пациенти с диабет тип 2 ($n = 163$) и контролна група ($n = 158$). Броят на пациентите с ниво < 1 g/l обаче е 50% по-

висок в диабетната група ($p < 0.05$), а честотата на ААТД генотиповете е по-висока при пациентите с диабет (11.5%) сравнено с контролна група (3.9%) ($p > 0.05$). При пациентите със ЗД тип 2 жените имат по-висока концентрация на ААТ от мъжете ($p < 0.05$). Концентрацията на ААТ при диабетици показва слаба връзка с триглицеридите ($r = -0.181$). При пациентите с диабет и ААТ < 1 g/l е открита зависимост между ААТ и систолно артериално налягане ($r = 0.417$) и обратна зависимост с отношението талия/ханш ($r = -0.450$). Нивото на ААТ не зависи от теглото и гликемичния контрол при диабетици [61]. Нивата на ААТ не се различават значимо между пациенти със ЗД тип 2 с ретинопатия и контроли [59].

Установени са значимо по-ниски стойности на плазмен ААТ и намалена инхибиторна активност при пациенти със ЗД тип 1, сравнено с контроли [60]. Намалена инхибиторна активност има и при ЗД тип 2, сравнено с контролна група, като се наблюдава силна зависимост с продължителността на диабета ($r = -0.542$) [22]. Друго проучване съобщава за увеличена активност на ААТ при пациенти със ЗД тип 2 при значимо намаление на активността на матриксна металопротеиназна-2 и -7 в серум, което корелира с намалението на С-пептид в кръвта ($r = 0.8$) [57].

Защитата на островните клетки от възпалителна увреда посредством ААТ е широко изучавана [26, 33, 34, 54, 69, 77]. Въпреки че механизъмът до голяма степен остава неясен, **ААТ предпазва панкреасните β -клетки от апоптоза** чрез инхибиране активността на каспаза-3 [80]. Подобен антиапоптозен механизъм чрез блокиране на каспаза-3 е наблюдаван и в белия и черния дроб [52, 75].

ААТ води до зависимо от глюкозата увеличаване на инсулиновата секреция посредством цАМФ, усилва ефекта на GLP-1 и форсколин и неутрализира инхибиторния ефект на клонидина върху инсулиновата секреция. В допълнение ААТ предпазва β -клетките от цитокин-индуцирана апоптоза, намалява риска от развитие на ЗД тип 1 и стимулира инсулиновата секреция при ЗД тип 2 [26].

Системата ААТ-неутрофилна еластаза регулира активирания от АМФ протеинкиназа, оксидацията на мастни киселини и енергоразхода. Нарушеният баланс между ААТ и неутрофилната еластаза води до затлъстяване и свързаното с него възпаление, инсулинова резистентност и чернодробна стеатоза [40]. ААТ намалява елиминацията чрез блокиране захващането на окисления **LDL**. Открита е директна връзка между ААТ и аполипопротеин В на LDL частици, ка-

то се наблюдават и ААТ-LDL комплекси върху атеросклеротични лезии [42].

При пациенти с диабет се наблюдават значимо повече комплекси FXIa-AAT (FXIa = активиран фактор XI), сравнено с контролна група. Абнормно активираният фактор XI в плазмата води до **хиперкоагулобилитет** в ранната контактна фаза на кръвосъсирване. В същото проучване не е намерена значима разлика по отношение на тези комплекси между контролната група и нормоалбуминуричната група с диабет, но има значима разлика между тези групи, сравнени с микро- и албуминуричната група [46].

Прогресията на **атеросклерозата** при пациенти с диабет се свързва с вариации в гена за ААТ и ниските нива на ААТ способстват за атерогенезата [72].

Активността на антитрипсина показва значима корелация с **гликемичния контрол** (HbA1c) [27], но са необходими допълнителни проучвания в тази област с оглед изясняване участието на ААТ в глюкозния метаболизъм при ЗД тип 2.

ЛЕЧЕНИЕ НА ААТД

За период от над 20 години заместителната терапия се е доказала като безопасна и добре толерирана и към момента е основно лечение на ААТД [66]. Лечението е скъпо, но сравнително **ефективно**, като значително намалява смъртността при тези болни (RR 0.64; $p = 0.02$), забавя влошаването на белодробната функция и прогресията на емфизем [73].

Еднократна инфузия от 60 mg/kg **веднъж седмично** на пречистен ААТ увеличава неговото ниво над защитния праг от 0,5 g/l за целия период, заедно с покачване на антиеластанната активност в бронхоалвеоларен лаваж [78]. **Алтернативни дозови режими**, напр. 120 mg/kg веднъж на две седмици или 250 mg/kg веднъж месечно не поддържат необходимите серумни нива през целия период и са свързани с **положи резултати** [1, 16].

ААТ лечение при ЗД тип 2 би било от полза не само поради стимулиране на инсулиновата секреция, но и поради инхибиране на възпалителните прояви. Това успешно е постигнато чрез използване на IL-1-рецепторен антагонист, което потвърждава възпалителния компонент в патогенезата на ЗД тип 2 [31].

Проучват се **нови методи** на лечение, като генна терапия [5, 19], инхибиране на интрахепаталната ААТ полимеризация [49], стимулиране на чернодробната ААТ секреция [6, 41], удължаване серумния полуживот на ААТ [8], доставяне на ААТ чрез инхалация, определяне на дозата за венозната заместителна терапия.

Свърхекспресията на ААТ чрез генна терапия значимо намалява честотата на инсулинит и предотвратява развитието на хипергликемия в NOD мишки (NOD = non-obese diabetic) [37, 63]. Приложението на ААТ води до увеличаване на времето до отхвърляне на панкреасен алографт и свързания с островните клетки цитопротективен ефект *in vitro* и при мишки [34, 35, 54]. Краткосрочно лечение с ААТ при трансплантация на островни клетки има ефект, докато контролната група не възстановява еугликемията при мишки [29]. Въпреки това засега резултатите по отношение на генната терапия при хора не са обнадеждаващи – най-високата експресия на ААТ е 200 пъти по-ниска от защитния праг от 0.5 g/l [20]. Инхалаторният рекомбинантен ААТ намалява индуцирания от цигарен дим емфизем при мишки [50], подобно на инжекционната форма [10].

Трансплантиран **NIT-hAAT комплекс** (комплекс между инсулином клетъчна линия, NIT-1 и човешки ААТ) притежава имуномодулаторни свойства, като забавя възникването на автоимунен диабет, намалява диабетната заболяемост, инхибира инсулинита и β -клетъчната апоптоза и намалява възпалението около транспланта, намалявайки отхвърлянето [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ААТД е рисков фактор за развитие на захарен диабет тип 2. Механизмът на действие на ААТ при ЗД тип 2 до голяма степен остава неясен, но е известно, че ААТ предпазва панкреасните β -клетки от апоптоза чрез инхибиране активността на каспаза-3. Приложението на ААТ при болни със ЗД тип 2 може да намали тежестта на заболяването, но проучванията в тази област са недостатъчни.

Библиография

1. Barker, A. F. et al. Pharmacokinetic study of alpha-1 antitrypsin infusion in alpha-1 antitrypsin deficiency. – *Chest*, **112**, 1997, 607-613.
2. Beatty, K., J. Bieth et J. Travis. Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized alpha-1-proteinase inhibitor and alpha-1-antichymotrypsin. – *J. Biol. Chem.*, **255**, 1980, 3931-3934.
3. Bofinger, A. et al. Alpha-1 antitrypsin phenotypes in patients with renal arterial fibromuscular dysplasia. – *J. Hum. Hypertens.*, **14**, 2000, 91-94.
4. Boomsma, D. I. et al. Protease inhibitor (Pi) locus, fertility and twinnings. – *Hum. Genet.*, **89**, 1992, 329-332.
5. Brantly, M. L. et al. Sustained transgene expression despite T lymphocyte responses in a clinical trial of rAAV1-AAT gene therapy. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 2009, 16363-16368.
6. Burrows, J. A., L. K. Willis et D. H. Perlmutter. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha-1 antitrypsin (alpha-1 AT) Z: a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha-1

- AT deficiency. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 2000, 1796-1801.
7. Campos, M. A. et R. Sandhaus. Quality of life among patients with alpha-1 antitrypsin deficiency on augmentation therapy. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 169, 2004, A517.
 8. Cantin, A. M. et al. Polyethylene glycol conjugation at Cys232 prolongs the half-life of alpha-1 proteinase inhibitor. – Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 27, 2002, 659-665.
 9. Carrell, R. W. What we owe to alpha-1 antitrypsin and to Carl-Bertil Laurell. – COPD, 1, 2004, 71-84.
 10. Churg, A. et al. Alpha-1-antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 168, 2003, 199-207.
 11. Corda, L. et al. Population genetic screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in a high-prevalence area. – Respiration, 82, 2011, № 5, 418-425.
 12. Daemen, M. A. et al. Functional protection by acute phase proteins alpha(1)-acid glycoprotein and alpha(1)-antitrypsin against ischemia/reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. – Circulation, 102, 2000, 1420-1426.
 13. De Serres, F. J., I. Blanco et E. Fernandez-Bustillo. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide: a review of existing genetic epidemiological data. – Monaldi Arch. Chest Dis., 67, 2007, 184-208.
 14. De Meo, D. L. et E. K. Silverman. Alpha-1 antitrypsin deficiency: 2. Genetic aspects of alpha-1 antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. – Thorax, 59, 2004, 259-264.
 15. Desouza, C. V. An overview of salsalate as a potential antidiabetic therapy. – Drugs Today (Barc.), 46, 2010, 847-853.
 16. Dirksen, A. et al. A randomized clinical trial of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 160, 1999, 1468-1472.
 17. Donath, M. Y. et S. E. Shoelson. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. – Nat. Rev. Immunol., 11, 2011, 98-107.
 18. Elzouki, A. N. et al. Is there a relationship between abdominal aortic aneurysms and alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZ)? – Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 17, 1999, 149-154.
 19. Flotte, T. R. et al. Phase I trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus alpha-1 antitrypsin (rAAV2-CB-hAAT) gene vector to AAT-deficient adults. – Hum. Gene Ther., 15, 2004, 93-128.
 20. Flotte, Tr. et al. Phase 2 clinical trial of recombinant adeno-associated virus vector expressing alpha-1 antitrypsin: interim results. – Hum. Gene Ther., 22, 2011, № 10, 1239-1247.
 21. Geiler, J. et M. F. McDermott. Gevokizumab, an anti-IL-1beta mAb for the potential treatment of type 1 and 2 diabetes, rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. – Curr. Opin. Mol. Ther., 12, 2010, 755-769.
 22. Hashemi, M. et al. Impaired activity of serum alpha1-antitrypsin in diabetes mellitus. – Diabetes Res. Clin. Pract., 75, 2007, 246-248.
 23. Hussain, M., G. Mieli-Vergani et A. P. Mowat. Alpha-1 antitrypsin deficiency and liver disease: clinical presentation, diagnosis and treatment. – J. Inherit. Metab. Dis., 14, 1991, 497-511.
 24. Izmerov, N. F. et al. The condition of the proteinase-antiproteinase system in patients with type II diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. – Vestn. Ross Akad. Med. Nauk., 3, 2006, 15-18.
 25. Janciauskiene, S. M. et al. The discovery of alpha1-antitrypsin and its role in health and disease. – Respir. Med., 105, 2011, 1129-1139.
 26. Kalis, M. et al. Alpha 1-antitrypsin enhances insulin secretion and prevents cytokine-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells. – Islets, 2, 2010, № 3, 185-189.
 27. Knapik-Kordecka, M., A. Piwowar et M. Warwas. Levels of cystatin C, activity of antipapain and antitrypsin in plasma of patients with diabetes mellitus type 2. – Wiad Lek., 53, 2000, № 11-12, 617-622.
 28. Kopito, R. R. et D. Ron. Conformational disease. – Nat. Cell Biol., 2, 2000, E207-E209.
 29. Koulmanda, M. et al. Alpha 1-antitrypsin reduces inflammation and enhances mouse pancreatic islet transplant survival. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 2012, № 38, 15443-15448.
 30. Larsen, C. M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist-treatment of patients with type 2 diabetes. – Ugeskr. Laeger, 169, 2007, 3868-3871.
 31. Larsen, C. M. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. – N. Engl. J. Med., 356, 2007, 1517-1526.
 32. Larsson, A. et al. Reference values for alpha1-acidglycoprotein, alpha1-antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy. – Acta Obstet. Gynecol. Scand., 87, 2008, 1084-1088.
 33. Lewis, E. C. et al. Alpha1-antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105, 2008, 16236-16241.
 34. Lewis, E. C. et al. Alpha1-antitrypsin monotherapy prolongs islet allograft survival in mice. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 2005, 12153-12158.
 35. Loganathan, G. et al. Insulin degradation by acinar cell proteases creates a dysfunctional environment for human islets before/after transplantation: benefits of alpha-1 antitrypsin treatment. – Transplantation, 92, 2011, № 11, 1222-1230.
 36. Lomas, D. A. The selective advantage of alpha-1 antitrypsin deficiency. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 173, 2006, 1072-1077.
 37. Lu, Y. et al. alpha1-Antitrypsin gene therapy modulates cellular immunity and efficiently prevents type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. – Hum. Gene Ther., 17, 2006, 625-634.
 38. Luisetti, M. et N. Seersholm. Alpha-1 antitrypsin deficiency: 1. Epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency. – Thorax, 59, 2004, 164-169.
 39. Mahr, A. D. et al. Alpha-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. – Arthritis Rheum., 62, 2010, 3760-3767.
 40. Mansuy-Aubert, V. et al. Imbalance between neutrophil elastase and its inhibitor α 1-antitrypsin in obesity alters insulin sensitivity, inflammation, and energy expenditure. – Cell Metab., 17, 2013, № 4, 534-548.
 41. Marcus, N. Y. et D. H. Perlmutter. Glucosidase and mannosidase inhibitors mediate increased secretion of mutant alpha-1 antitrypsin Z. – J. Biol. Chem., 275, 2000, 1987-1892.
 42. Mashiba, S. et al. In vivo complex formation of oxidized alpha(1)-antitrypsin and LDL. – Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21, 2001, 1801-1808.
 43. McBean, J. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency panniculitis. – Cutis, 71, 2003, 205-209.
 44. Molano, R. D. J. et al. Prolonged islet allograft survival by alpha-1 antitrypsin: the role of humoral immunity. – Transplant. Proc., 40, 2008, 455-456.
 45. Montanelli, A. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and nephropathy. – Nephron, 90, 2002, 114-115.

46. Murakami, T. et al. Elevation of factor X α -alpha 1-antitrypsin complex levels in NIDDM patients with diabetic nephropathy. – *Diabetes*, 42, 1993, № 2, 233-238.
47. Owen, M. C. et al. Mutation of antitrypsin to antithrombin: alpha-1 antitrypsin Pittsburgh (358 Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. – *N. Engl. J. Med.*, 309, 1983, 694-698.
48. Paczek, L., W. Michalska et I. Bartłomiejczyk. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. – *Age Ageing*, 37, 2008, 318-323.
49. Parfrey, H. et al. Inhibiting polymerization: new therapeutic strategies for Z alpha-1 antitrypsin-related emphysema. – *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 31, 2004, 133-139.
50. Pemberton, P. A. et al. Inhaled recombinant alpha 1-antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. – *COPD*, 3, 2006, 101-108.
51. Perlmutter, D. H. Alpha-1-antitrypsin deficiency: importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates. – *Ann. Rev. Med.*, 62, 2011, 333-345.
52. Petracek, I. et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. – *Am. J. Pathol.*, 169, 2006, 1155-1166.
53. Petracek, I. et al. A novel anti-apoptotic role for alpha1-antitrypsin in the prevention of pulmonary emphysema. – *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 173, 2006, 1222-1228.
54. Pileggi, A. et al. Alpha-1 antitrypsin treatment of spontaneously diabetic nonobese diabetic mice receiving islet allografts. – *Transplant Proc.*, 40, 2008, 457-458.
55. Porat, R. et al. Enhancement of growth of virulent strains of *Escherichia coli* by interleukin-1. – *Science*, 254, 1991, 430-432.
56. Potempa, J., E. Korzus et J. Travis. The serpin superfamily of proteinase inhibitors: structure, function and regulation. – *J. Biol. Chem.*, 269, 1994, 15957-15960.
57. Poteryaeva, O. N., G. S. Russkich et L. E. Panin. Analysis of serum activities of matrix metalloproteinases and alpha1-proteinase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. – *Bull. Exp. Biol. Med.*, 152, 2012, № 5, 578-579.
58. Rabassa, A. A., M. R. Schwartz et A. Ertan. Alpha-1 antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis. – *Dig. Dis. Sci.*, 40, 1995, 1997-2001.
59. Rema, M., V. Mohan et C. Snehalatha. Acute phase serum proteins in diabetic retinopathy. – *Indian J. Ophthalmol.*, 44, 1996, № 2, 83-85.
60. Sandler, M. et al. Serum alpha1-protease inhibitor in diabetes mellitus: reduced concentration and impaired activity. – *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 5, 1988, 249-255.
61. Sandstrom, C. et al. An association between type 2 diabetes and alpha1-antitrypsin deficiency. – *Diabet. Med.*, 25, 2008, 1370-1373.
62. Segel, G. B., M. W. Halterman et M. A. Lichtman. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. – *J. Leukoc. Biol.*, 89, 2011, 359-372.
63. Song, S. et al. Recombinant adeno-associated virus-mediated alpha1-antitrypsin gene therapy prevents type 1 diabetes in NOD mice. – *Gene Ther.*, 11, 2004, 181-186.
64. Spinola, C. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Madeira (Portugal): the highest prevalence in the world. – *Respir. Med.*, 103, 2009, 1498-1502.
65. Stockley, R. A. Proteases and anti-proteases. – *Novartis Found Symp.*, 234, 2001, 189-204.
66. Stoller, J. K. et al. Augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin: patterns of use and adverse events. – *Chest*, 123, 2003, 1425-1434.
67. Stoller, J. K. et al. Delay in diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: a continuing problem. – *Chest*, 128, 2005, 1989-1994.
68. Stoller, J. K. et al. Physical and social impact of alpha-1 antitrypsin deficiency: results of a survey. – *Cleve Clin. J. Med.*, 61, 1994, 461-467.
69. Strom, T. B. Saving islets from allograft rejection. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 2005, 12651-12652.
70. Subramaniam, D. et al. TNF-alpha-induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized alpha1-antitrypsin. – *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 40, 2008, 258-271.
71. Sun, Z. et P. Yang. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha-1 antitrypsin in cancer development and progression. – *Lancet Oncol.*, 5, 2004, 182-190.
72. Talmud, P. J. et al. Progression of atherosclerosis is associated with variation in the alpha1-antitrypsin gene. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 2003, № 4, 644-649.
73. The Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 1998, 49-59.
74. Tomaszewski, J. F. Jr. et al. The bronchopulmonary pathology of alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency: findings of the Death Review Committee of the national registry for individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. – *Hum. Pathol.*, 35, 2004, 1452-1461.
75. Van Mollle, W. et al. Activation of caspases in lethal experimental hepatitis and prevention by acute phase proteins. – *J. Immunol.*, 163, 1999, 5235-5241.
76. Van Mollle, W. et al. Alpha 1-acid glycoprotein and alpha 1-antitrypsin inhibit TNF-induced but not anti-Fas-induced apoptosis of hepatocytes in mice. – *J. Immunol.*, 159, 1997, 3555-3564.
77. Weir, G. C. et M. Koulamnda. Control of inflammation with alpha1-antitrypsin: a potential treatment for islet transplantation and new-onset type 1 diabetes. – *Curr. Diab. Rep.*, 9, 2009, 100-102.
78. Wewers, M. D. et al. Replacement therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. – *N. Engl. J. Med.*, 316, 1987, 1055-1062.
79. Ye, J. et al. Alpha-1-antitrypsin for the improvement of autoimmunity and allograft rejection in beta cell transplantation. – *Immunol. Lett.*, 150, 2013, № 1-2, 61-68.
80. Zhang, B. et al. Alpha1-Antitrypsin protects beta-cells from apoptosis. – *Diabetes*, 56, 2007, 1316-1323.

Постъпил за печат на 4 ноември 2013 г.