

ROSANA LOPES RODRIGUES AMON

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

EDGAR MATIAS BACH HI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em agosto de 2021.
Aprovado em dezembro de 2021.*

USO DE ANTICORPOS ANTI-TRANSPORTADOR DE ZINCO (ANTI-ZNT8) PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

RESUMO

O Diabetes Mellitus Tipo I (DM1) é uma doença autoimune representada pela infiltração linfocitária e destruição das células beta-pancreáticas. O objetivo foi verificar a importância do uso do marcador Anti-ZnT8 no diagnóstico precoce do DM1. Foi realizada revisão bibliográfica com base em artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais. O diagnóstico precoce do DM é importante para evitar consequências clínicas, dado o início rápido do tratamento e acompanhamento. Com isso, os marcadores imunológicos, principalmente o anti-ZnT8 podem ser usados no diagnóstico precoce do DM1 evitando a descoberta da doença somente em crise de cetoacidose diabética (CAD), o que acontece frequentemente em formas mais agressivas de DM1, caracterizando assim um início súbito, ou com sinais e sintomas não relacionados antes da CAD.

Palavras-Chave: diagnóstico precoce. diabetes mellitus 1. anticorpos.

USE OF ANTI-ZINC TRANSPORTER (ANTI-ZNT8) ANTIBODIES FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS TYPE 1

ABSTRACT

Type I Diabetes Mellitus (DM1) is an autoimmune disease represented by lymphocyte infiltration and destruction of beta-pancreatic cells. The objective was to verify the importance of the use of the Anti-ZnT8 marker in the early diagnosis of DM1. A literature review was carried out based on articles published in national and international journals. Early diagnosis of DM is important to avoid clinical consequences, given the rapid initiation of treatment and follow-up. Thus, immunological markers, mainly the anti-ZnT8 can be used in the early diagnosis of DM1 avoiding the discovery of the disease only in diabetic ketoacidosis (CAD), which often happens in more aggressive forms of DM1, thus characterizing a sudden onset, or with signs and symptoms unrelated before the CAD.

Keywords: early diagnosis. diabetes mellitus 1. anti-corposites.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato conhecido sobre o diabetes é o Papiro Ebers, descoberto por Gerg Ebers em 1872. Este, descrevia uma doença que se caracterizava por elevada produção de urina, sendo esta doença tratada a base de frutos e plantas. Pensa-se que esse documento tenha sido escrito em 1500 AC. Todavia, somente no século II DC, na Grécia Antiga, que esta doença foi denominada “diabetes”. Na sua história, a palavra diabetes significa “passar através de um sifão” em grego. Por tal fato, Araeteus, discípulo de Hipócrates, nomeou esta enfermidade de diabetes, visto que a poliúria, o que caracterizava a doença, era semelhante a drenagem de água através de um sifão. Araeteus também notou a relação entre a poliúria, polidipsia, polifagia e astenia nos enfermos diabéticos.

Ao longo do tempo, médicos indianos, japoneses e chineses, ao observarem que se acumulavam formigas ao redor da urina dos pacientes com diabetes, foi especulado que a mesma era de aspecto doce. Tal fato foi confirmado tempos depois pelos estudos de Willis, que no século XVII provou de fato a urina de um paciente e a constatou “doce como mel”, e Dobson, que no século XVIII aqueceu a urina até seu ressecamento e observou a formação de resíduo açucarado. Este experimento de Dobson forneceu dados experimentais de que a urina eliminada por diabéticos possuía verdadeiramente característica açucarada.

O termo Mellitus foi sugerido por Cullen, em 1769, por significar “mel” em latim, diferenciando os tipos de diabetes, sendo a mellitus caracterizada pela urina abundante com sabor de mel, e a insipidus que também provoca urina abundante, entretanto, não adocicada. A diferenciação dos tipos de diabetes mellitus (DM) foi estabelecida por Lanceraux e Boucharda, os quais sugeriram que o DM aparecia em pessoas jovens, de forma agressiva, e outro tipo estava associado a indivíduos com mais idade, com evolução não tão severa, associada a obesidade (TSCHIEDEL, 2014).

O Diabetes Mellitus Tipo I (DM1) é uma doença autoimune (crônica) representada pela infiltração linfocitária e destruição das células beta-pancreáticas, as quais são secretoras de insulina. Essa destruição provoca deficiência de insulina, que por conseguinte, promove uma hiperglicemia e outros problemas metabólicos. O DM1 acomete principalmente crianças e jovens, os quais apresentam quadro clínico de hiperglicemia e cetoacidose diabética (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2019).

O DM1, segundo a IDF (International Diabetes Federation), tem um grande potencial de provocar complicações a saúde, devido ao fato de diagnósticos tardios ou de um mal gerenciamento da doença. Entretanto, diabéticos que mantêm o tratamento adequado também têm chances, mesmo que baixas, de desenvolver essas complicações. Com isso, é notório que os indivíduos que não têm conhecimento do diagnóstico de diabetes, terão alto risco de desenvolver complicações sérias relacionados ao diabetes. Tais eventos indesejados decorrentes do diabetes podem se manifestar como complicações agudas e crônicas. As agudas, também chamadas de complicações de curto prazo da doença, são decorrentes de níveis extremos de hiperglicemia, hipoglicemia e cetoacidose, muito comuns no DM do tipo 1 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019 [A]; PIRES et al, 2016).

Muitos trabalhos relatam a importância do diagnóstico precoce de complicações causadas pelo diabetes tipo 1, entretanto, se este fosse diagnosticado precocemente, as complicações seriam retardadas como efeito secundário do início rápido de tratamento e acompanhamento. Com isso, os pacientes teriam uma melhor qualidade de vida, juntamente com a diminuição dos gastos dos cuidados com a saúde (ZANETTI; MENDES, 2002). O diagnóstico de DM1 é baseado nos critérios da ADA (American Diabetes Association) e nos critérios estabelecidos pela OMS (Organização Mundial da Saúde). Muitos anticorpos são usados para a confirmação diagnóstica, como o anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-tirosina fosfatase (anti-IA2), anti-insulina (anti-IAA), anti-células da ilhota (anti-ICA) e anti-transportador de zinco 8 (anti-ZnT8). Estes marcadores podem ser usados como diagnóstico precoce de DM1 evitando assim a descoberta

da doença somente em crise de cetoacidose diabética (CAD), o que acontece frequentemente em formas mais agressivas de DM1, caracterizando assim um início súbito, ou com sinais e sintomas não relacionados antes da CAD (SOUZA et al, 2019).

Segundo o Atlas da International Diabetes Federation (IDF) de 2019, no mundo 1 em cada 11 pessoas, com idade entre 20 e 79 anos, tem diabetes. Essa proporção equivale a aproximadamente 463 milhões de pessoas. Em relação a população brasileira, o IDF (2019) estima que o número de pessoas com idade entre 0 e 19 anos que têm Diabetes Mellitus é estimado em mais de 95 mil. Outros índices tornam o Brasil o país com maior número de pessoas com diabetes na América Latina, atingindo um total de 16,8 milhões de diabéticos (20-79 anos). No que se diz respeito ao diagnóstico, 1 em cada 3 pessoas no mundo não sabem que têm diabetes, com isso, há um risco de desenvolver complicações sérias decorrentes do não tratamento (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019 [B]).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi de verificar a aplicação do marcador Anti-ZnT8 para diagnóstico precoce de Diabetes Mellitus 1 (DM1) e descrever os problemas do diagnóstico tardio do Diabetes Mellitus Tipo 1.

METODOLOGIA

Este Trabalho de Conclusão de Curso terá como metodologia a revisão bibliográfica para responder a seguinte pergunta: marcadores imunológicos seriam capazes de ajudar no diagnóstico precoce de diabetes mellitus do tipo 1?

As buscas serão realizadas em bases de dados bibliográficas como PubMed, Scielo, Google Scholar. Ao final das pesquisas, os trabalhos em duplicata serão excluídos.

Este trabalho utilizou como fontes artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Não serão usados descritores no processo de indexação nas bases de dados bibliográficas, portanto, a busca será realizada com termos livres, tendo como palavras-chave: diagnóstico precoce, diabetes mellitus 1, anticorpos.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

O tipo 1 é caracterizado como uma doença autoimune, em que o sistema imunológico ataca as células beta-pancreáticas. Os linfócitos T, linfócitos B, e as células apresentadoras de antígeno (APC) fazem parte do mecanismo imunológico relacionado a patogenia do DM1. Em relação ao mecanismo humoral, os autoanticorpos para antígenos específicos das células β pancreáticas e as citocinas pró-inflamatórias são os mais significantes. Este processo autoimune é dado pela falha no processo de tolerância aos antígenos próprios das células beta das ilhotas pancreáticas. Visto isso, o pâncreas libera um pouco ou nenhuma insulina no organismo. Como resultado, o paciente apresenta níveis elevados de glicemia, a qual a glicose não adentra alguns tecidos e tem seu metabolismo prejudicado sistemicamente. O DM1 se manifesta principalmente na infância e adolescência, entre 10 e 14 anos, e com menos frequência em adultos de qualquer idade. Adultos que apresentam destruição das células beta pancreáticas de etiologia autoimune, têm o diagnóstico de diabetes mellitus autoimune do adulto (Late Autoimmune Diabetes in Adults - LADA) Seu tratamento é dado pela administração de insulina, prática de atividade física e alimentação saudável para ajudar a equilibrar a glicemia (TIPO... 2019; WITT et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O tipo 1 pode ser subdividido em tipo 1A e tipo 1B, em que se caracterizam pela deficiência de insulina por conta da destruição autoimune das células beta-pancreáticas com comprovação laboratorial, e pela deficiência de produção de insulina

de origem idopática, respectivamente. A forma mais frequente do DM1 é o tipo 1A, o qual tem seu diagnóstico com a positividade da pesquisa de um ou mais autoanticorpos. Em alguns doentes, foi descrito a associação com o HLA (antígeno leucocitário humano) DR3 e DR4. Os fatores que predispõe a este tipo não são só genéticos, como também fatores ambientais como dieta, composição da microbiota e infecções virais. Já o DM1 do tipo 1B também pode ser denominado de idiopático, sendo definido como os casos de DM1 que não apresenta autoanticorpos na circulação (DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020, 2019).

Na Tabela 1 foram descritos brevemente alguns tipos de Diabetes Mellitus:

Tabela 1 - Tipos de Diabetes Mellitus, breve definição.

Tipos de Diabetes Mellitus	
DM tipo 1	Tipo 1A: deficiência de insulina por conta da destruição autoimune das células beta-pancreáticas com comprovação laboratorial. Tipo 1B: deficiência de produção de insulina de origem idopática.
DM tipo 2	Resistência à insulina.
DM gestacional	Hiperglicemia diagnosticada durante a gestação. Monogênicos (MODY). Diabetes Neonatal.
Outros tipos	Secundário a endocrinopatias. Secundário a doenças do pâncreas exócrino. Secundário a infecções. Secundário a medicamentos

Fonte: Adaptado de DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020, 2019.

MARCADORES IMUNOLÓGICOS DO DM1

No decorrer do processo de autoimunidade, as células das ilhotas pancreáticas são destruídas pela infiltração de células inflamatórias, tendo como protagonista o linfócito TCD8. Tal processo se dá no início da doença, em que o paciente não apresenta sintomatologia. A etiologia da produção de anticorpos contra as células- β não se dá apenas após a destruição das mesmas pelo mecanismo dos linfócitos T. As células- β também agem como apresentadoras de antígeno, sendo essenciais para a maturação dos linfócitos TCD4 autorreativos diabetogênicos. Com isso, além da perda da tolerância dos linfócitos T, também há a perda de tolerância dos linfócitos B, os quais expressam imunoglobulinas autorreativas (DALZUCHIO; BERLESE, 2014; SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Os autoanticorpos contra as ilhotas se desenvolvem antes do início da fase clínica do DM1 e, nos dias atuais, são os principais biomarcadores na identificação dos pacientes com risco para a doença (WILLIAMS et al., 2019).

Os marcadores humorais mais frequentes são os anticorpos anti-insulina (IAA), anti-ilhotas de Langerhans citoplasmático (ICA), anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) e antiproteínas de membrana como homologia a tirosino-fosfatase ou antígeno 2 do insulinoma (anti-IA2) (DALZUCHIO; BERLESE, 2014; CORDEIRO, 2019).

O IAA predomina em crianças principalmente do sexo masculino, sendo menos frequente em adultos, por conta da baixa sensibilidade diagnóstica. O IAA é o primeiro anticorpo a aparecer em indivíduos com DM1. É associado à progressão da doença quando este for da classe IgG, sendo de alta afinidade (reconhecendo tanto a insulina quanto a pró-insulina). Geralmente aparece concomitante ao anti-GAD. Os IAA de baixa afinidade não reconhecem a pró-insulina (DALZUCHIO; BERLESE, 2014; SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

O ICA é um anticorpo da classe IgG, policlonal dirigido a uma ou várias estruturas celulares ao mesmo tempo (GAD65, IA2 e outros antígenos). Sua detecção pode ser realizada após o aparecimento do anti-GAD, praticamente confirmando o diagnóstico de autoimunidade (50-80% dos pacientes apresentam) (DALZUCHIO; BERLESE, 2014).

Os anticorpos anti-IA2 são presentes em 78% dos diabéticos tipo 1 no momento do diagnóstico, sendo o mais comum em jovens até 15 anos de idade, indicando rápida

progressão do diabetes. O anti-IA2 é direcionado a uma proteína da família da fosfatase tirosina, as quais realizam funções de receptor e sinalização intracelular nas células beta. A detecção do anti-IA2 juntamente com o anti-GAD, representa um marcador altamente preditivo de desenvolvimento de DM1 (DALZUCHIO; BERLESE, 2014; SMARTLABIS, 2021)

Ao longo dos anos, a maior parte desses anticorpos desaparece da circulação periférica. O IAA apenas tem valor clínico na classificação se medido antes do início do tratamento com insulina exógena. Com isso, o ICA, IA2 e IAA têm papel limitado na investigação de pacientes com diabetes mellitus (DALZUCHIO; BERLESE, 2014).

O anti-GAD é o marcador que não se classifica na descrição anterior. Ao contrário dos demais marcadores citados, ele tende a aparecer antes do início da doença, e pode ser detectado por anos após o diagnóstico de DM1. A proteína alvo do anti-GAD é uma enzima que catalisa a formação do ácido gama amino butírico (GABA), a partir do L-aspartato. Duas formas dessa enzima são conhecidas: GAD65 e GAD67, elas estão presentes no cérebro e no pâncreas. Apesar do anti-GAD ser detectado em cerca de 50-80% dos pacientes, ele pode estar presente em doenças autoimunes, e sua presença não necessariamente indica progressão rápida para o diabetes (DALZUCHIO; BERLESE, 2014; BELHIBA et al., 2020).

Outro anticorpo atualmente utilizado para diagnóstico do DM1 autoimune é o anticorpo Anti-ZnT8, que será explicado no capítulo seguinte. A pesquisa desse anticorpo, juntamente ao Anti-GAD, Anti-IAA e Anti-ICA confirmam o diagnóstico de DM1 quando investigado no início da vida adulta ou de início tardio, ou nos casos de hiperglicemia transitória na infância (SCHRANK, 2018).

ANTICORPOS ANTI-ZNT8

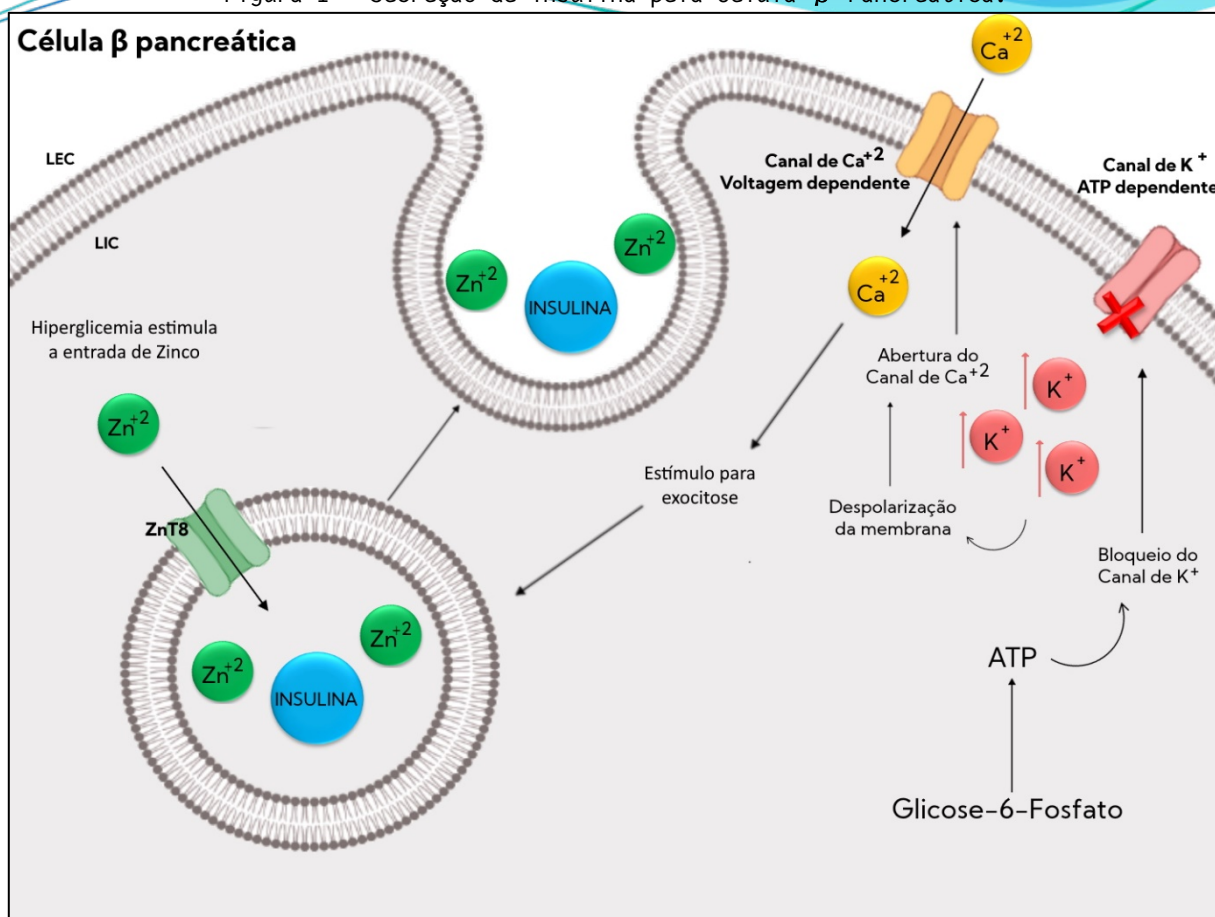
Zinco no metabolismo humano

O zinco é componente de diversas enzimas e proteínas que atuam no metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos. A função do zinco nas mais de 300 metaloenzimas se dá de forma catalítica e este tem função estrutural em proteínas, hormônios e nucleotídeos. Outra ação conferida a esse mineral se diz respeito a estímulos pós receptor, aumentando a translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) do citoplasma para a membrana celular (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

A capacidade da insulina se complexar ao zinco foi evidenciada por técnica *in vitro*, realizada por Maske e Germany (1957), elucidando a influência do zinco na solubilidade e armazenamento deste hormônio dentro das células beta-pancreáticas. Em estudos realizados em ratos, o zinco teve um efeito estimulatório da lipogênese nos adipócitos, análogo à ação a insulina. Este efeito tornava-se maior quando o zinco e a insulina eram incubados juntos. Com isso, pode-se dizer que o zinco aumenta a capacidade da ligação da insulina com seus receptores. Este mineral pode modular a transcrição do receptor de insulina através das proteínas dedos de zinco (MARREIRO et al., 2004).

Foi constatado que o transportador de zinco do citoplasma para as vesículas intracelulares, das células beta-pancreáticas, tem papel fundamental na secreção de insulina. Fisiologicamente, em decorrência do estímulo da hiperglicemia, o zinco é liberado e a insulina, armazenada nas vesículas, se liga a duas moléculas dele (SHCOLNIK et al., 2016), como representado na figura 1.

Figura 1 - Secreção de insulina pela Célula β Pancreática.



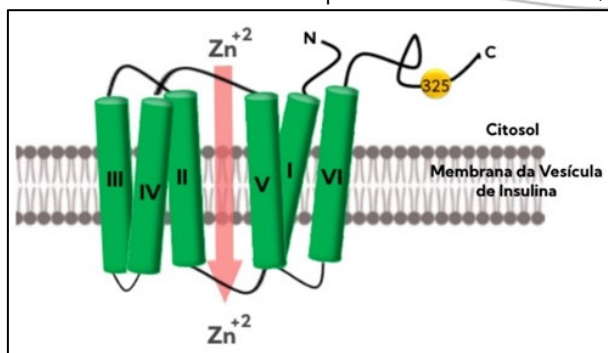
Fonte: Autoria Própria.

Autoanticorpos ZnT8

O Anti-ZnT8 foi descoberto em 2007, e desde então é reconhecido como um dos quatro principais anticorpos contra a ilhota. Ele auxilia no diagnóstico precoce do DM1 na presença ou ausência de outros autoanticorpos. Com isso, a detecção do Anti-ZnT8 deve ser incluída nos estudos de previsão e prevenção do DM1 (WILLIAMS et al., 2019).

O ZnT8 é uma proteína sintetizada pelo gene SCL30A8, sendo que este transportador está localizado na membrana dos grânulos secretores de insulina presentes nas células beta pancreáticas. Para que o zinco exerça sua função, já descrita anteriormente, ele necessita deste transportador ZnT8 para transportá-lo para dentro das vesículas (ARAUJO; SCHRANK, 2018), como pode-se observar na figura 2.

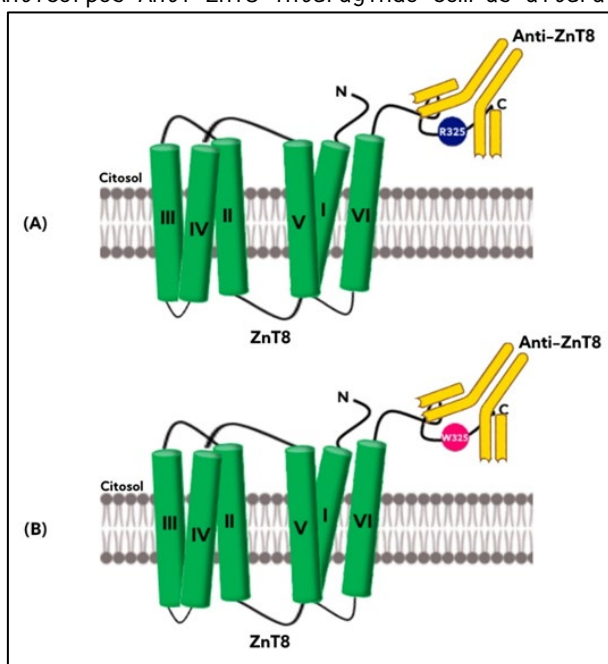
Figura 2 - Estrutura do Transportador de Zinco 8 (ZnT8).



Fonte: Autoria Própria.

Os autoanticorpos ZnT8 são dirigidos, especialmente, para o domínio C terminal de ZnT8 (resíduos dos aminoácidos 268-369), direcionados ao menos à dois epítomos. O auto polimorfismo do gene SLC30A8 resulta em mutações no códon do 325º aminoácido, o que sucede a formação de três variantes de ZnT8, Arginina (R) 325, Tryptophan (W) 325 e muito raramente Glutamina (Q) 325. Os autoanticorpos produzidos podem ser específicos para o epítopo R 325 ou W 325 (figura 3), ou até mesmo o resíduo terminal 325 não específico (Medizym, 2014; ARAUJO et al, 2014).

Figura 3 - Anticorpos Anti-ZnT8 interagindo com as alterações do ZnT8.



Devido ao alto polimorfismo do gene SLC30A8, pode-se observar mutações que acarretam a formação de variantes, as quais são atacadas pelos anticorpos anti-ZnT8, sendo (A) a variante ZnT8 Arginina e (B) a variante ZnT8 Tryptophan.

Fonte: Autoria Própria.

O anti-ZnT8 tem finalidade de confirmação de autoimunidade no DM1, complementando os demais anticorpos estudados, como o anti-GAD, IA-2 e anti-insulina. Ou seja, ele é utilizado no diagnóstico de pacientes nos quais a origem autoimune ainda não esteja totalmente estabelecida, ou em adolescentes que a clínica não corrobora com os casos típicos de DM1. É usado também no diagnóstico diferencial de cetoacidose quando o quadro de DM1 não é claro. Seu uso pode se estender para pesquisa de autoimunidade na

família, pode ser pesquisado em indivíduos com hipotireoidismo e/ou insuficiência da suprarrenal associados, ou em outras características de poliendocrinopatias e em indivíduos de risco para DM, a fim de uma tentativa do diagnóstico precoce (ANTICORPOS... 2021).

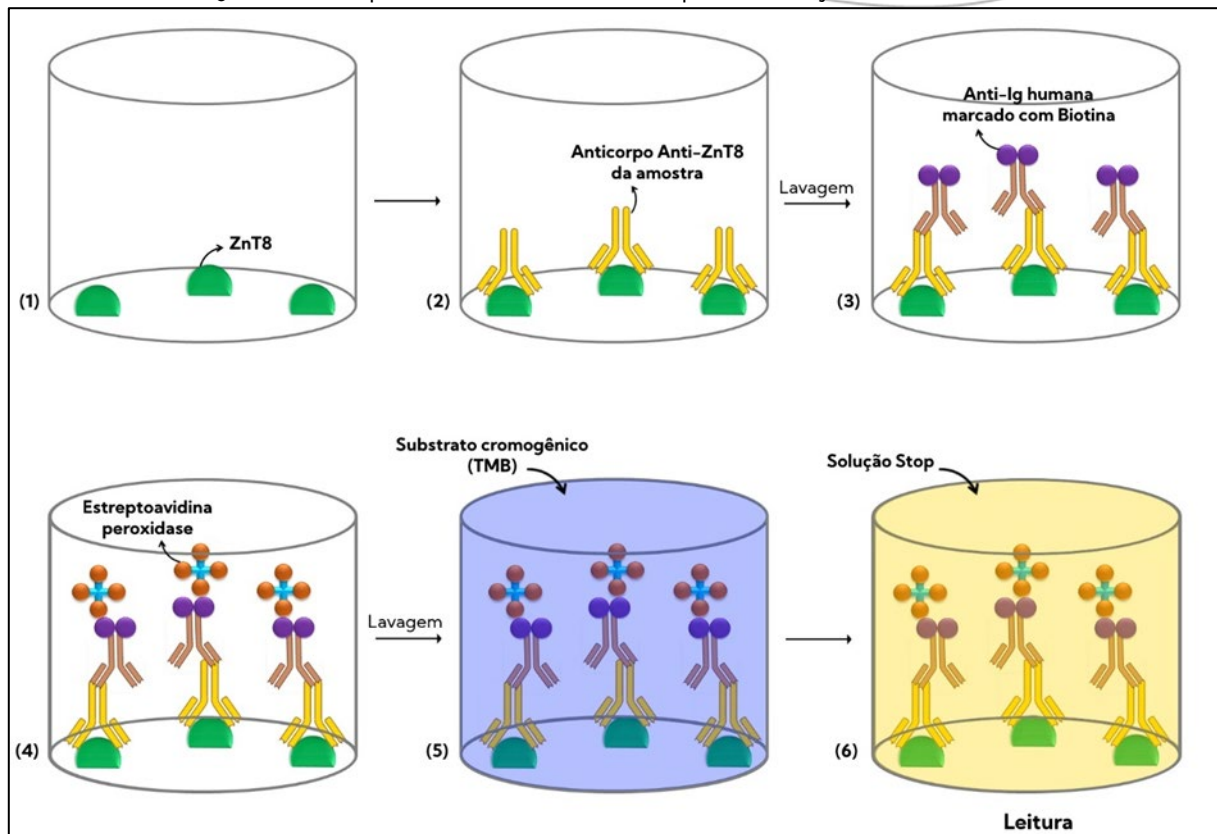
O estudo de Niechciał et al., 2018, mostrou que o anticorpo anti-Znt8 está relacionado ao início mais agudo do DM1 por conta de seu ataque autoimune mais agressivo.

O Anti-ZnT8 pode ser escolhido para pretensão diagnóstica pelo fato de 26% dos diabéticos com outros anticorpos negativos como anti-insulina, anti-GAD, anti-IA-2 e anti-ICA) possuem anti-ZnT8 positivos (ANTICORPOS... [S/I]). Nos estudos de Elmaogullari et al. em 2018, o anti-ZnT8 foi detectado em 5 de 11 pacientes com resultados negativos para os outros autoanticorpos encontrados no DM1. Para mais, este anticorpo apresenta ser um ótimo marcador na previsão de DM1 em parentes de primeiro grau de pacientes que têm a doença (ARAUJO; SCHRANK, 2018).

Detecção do anti-znt8

O método de detecção do Anticorpo Anti-transportador de Zinco 8 é o Enzyme Linked Immunosorbent Assay Avidina-Biotina (ELISA Avidina-Biotina), capaz de detectar e quantificar estes autoanticorpos específicos para R 325 ou W 325, ou para resíduos 325 variantes não específicas. Este teste tem como princípio ser um imunoensaio enzimático para determinação e quantificação dos anti-ZnT8 em soro de humanos. Este ensaio utiliza da capacidade do Anti-ZnT8 (presente na amostra) se ligar ao ZnT8 (presente no teste, na placa de microtitulação), e na segunda etapa, do anticorpo com biotina se ligar no anticorpo da amostra, formando um complexo. A quantidade do complexo ZnT8-Biotina se correlaciona com a quantidade dos anticorpos em pesquisa. Após o processo de lavagem, a biotina fixada é quantificada pela adição de estreptoavidina peroxidase e o substrato cromogênico (TMB). Com isso, a quantidade de cor produzida, lida a uma medida de 450nm, é diretamente proporcional a quantidade de anticorpos na amostra (Medizym, 2014), como pode-se observar na figura 4.

Figura 4 - Esquema do Teste de ELISA para detecção do Anti-ZnT8.



(1) O antígeno ZnT8 vem afixado na placa para a realização do teste. (2) Adição amostra do paciente, a qual possui anticorpos anti-ZnT8 que se ligam ao antígeno presente na placa. A amostra é lavada para retirada dos anticorpos não ligados ou ligados incorretamente. (3) Adição do anticorpo Anti-Ig humana, marcado com biotina. A amostra é lavada para retirada dos anticorpos não ligados ou ligados incorretamente. (4) Adição de estreptoavidina marcada com a enzima peroxidase. A amostra é lavada para retirada dos complexos não ligados. (5) Adição do substrato cromogênico (TMB), que é consumido pela enzima adicionada na etapa anterior, mudando a cor do meio. (6) É adicionada a solução stop para parar a reação, proporcionando uma nova cor ao meio. Conferindo então um resultado positivo para a presença de anticorpos anti-ZnT8 na amostra do paciente, sendo a quantidade de cor obtida diretamente proporcional a quantidade de anticorpos na amostra.

Fonte: Autoria Própria.

DISCUSSÃO

O Diabetes Mellitus possui uma evolução com alta morbimortalidade, a qual compromete a vida de milhares de pessoas. Com isso, o DM deve ser acompanhado em relação às complicações agudas e crônicas, tendo em vista o seu tempo diagnóstico. Dentre as complicações agudas, pode-se citar a hipoglicemia, hiperglicemia e cetoacidose diabética. Em relação às crônicas, a retinopatia, nefropatia, neuropatia e cardiopatia isquêmica, podem ser descritas. As complicações do DM evoluem ao longo dos anos, dessa forma, identificar os sintomas e correlacionar com o diabetes de forma precoce é essencial (CORTEZ, REIS, SOUZA, MACEDO, TORRES, 2015).

O diagnóstico precoce do DM promove o retardo dos efeitos secundários (complicações agudas e crônicas) dado o início rápido do tratamento e acompanhamento. Com isso, a vida do paciente pode ser melhor, juntamente com a diminuição dos gastos dos cuidados com a saúde (ZANETTI; MENDES, 2002).

Muitos anticorpos são utilizados para confirmação diagnóstica, sendo estes o anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anticorpo anti-ílhotas de Langerhans citoplasmático (ICA), antiproteínas de membrana como homologia a tirosinofosfatase ou antígeno 2 do insulinoma (IA2), anticorpo anti-insulina (IAA) e transportador do zinco 8 (anti-ZnT8) (CORDEIRO, 2019).

Os anticorpos comumente analisados como o IAA, ICA, anti-IA2 tendem a desaparecer da circulação periférica ao longo dos anos. O IAA apresenta valor clínico somente antes do início do tratamento com insulina exógena. Por isso, esses anticorpos têm papel limitado na pesquisa diagnóstica do DM, ou seja, só são eficazes antes do início ou no começo do DM1 (DALZUCHIO; BERLESE, 2014).

O anti-GAD é o marcador melhor dos descritos anteriormente, pois tende a aparecer antes do início da doença, bem como permanece detectável anos após o diagnóstico. Entretanto, ele pode estar presente em doenças autoimunes, não indicando necessariamente rápida progressão do DM (BELHIBA et al., 2020).

A utilização dos autoanticorpos contra o transportador de Zinco vem se tornando de extrema importância. Estudos mostram que a prevalência é maior em pacientes que possuem o início da doença mais agudo. Tendo a prevalência de maneira inversa em relação a idade, aparecendo em maior concentração em pacientes com menos de 10 anos de idade (ARAUJO; SCHRANK, 2018).

O anti-ZnT8 está presente em 60-80% dos pacientes com o diagnóstico precoce de DM1, sendo detectado em 65-80% das crianças com diagnóstico recente de DM1. Sua utilização se torna de maior relevância em consideração aos outros autoanticorpos já descritos, pelo fato de 26% dos diabéticos que possuem os outros anticorpos negativos, terem a positividade do anti-ZnT8. A sua positividade associada à de outros 3 anticorpos, proporciona uma sensibilidade de até 100% de ser DM (ANTICORPOS...[S/I]; HELP...2021).

O uso do anti-ZnT8 se dá no diagnóstico quando a origem da autoimunidade não é bem estabelecida, bem como quando o diagnóstico de cetoacidose não é claro no DM1. Entretanto a utilização como marcador precoce já é observada em indivíduos com risco para DM1 (ANTICORPOS... 2021). Com isso, este anticorpo apresenta ser um ótimo marcador na previsão de DM1 em parentes de primeiro grau de pacientes que têm a doença (ARAUJO; SCHRANK, 2018).

No estudo de Boudiaf et al, em 2018, realizado com 160 pessoas com idades entre 1 e 35 anos, revelou que o anticorpo anti-ZnT8 tem prevalência de 46,25%. A detecção deste anticorpo permitiu a classificação do DM1 em 50% dos diabéticos com os outros autoanticorpos negativos. Tendo em vista isso, esse estudo mostrou que o anticorpo anti-transportador de zinco 8 é uma boa ferramenta para o diagnóstico diferencial do DM1.

Além disso, pacientes com positividade para o anti-ZnT8 apresentam os títulos elevados dos demais autoanticorpos relacionados ao DM1 do que os pacientes anti-ZnT8 negativo (ROGOWICZ-FRONTCZAK et al., 2018).

“O ZnT8A deve ser incluído na avaliação de rotina no início do diabetes e é um marcador biológico valioso para classificar diabéticos recém-diagnosticados”, de acordo com Garnier et al., 2018.

O estudo realizado por Petruzelkova et al., em 2013, demonstrou que o anti-ZnT8 foi detectado no início do DM1 em 163 crianças, de um total de 227. Em 7% dos 227 a detecção de outros autoanticorpos foi negativa (anti-GAD, IA2, IAA). Das crianças, 63% foram positivas para, ao menos, 3 anticorpos combinados, sendo a combinação mais comum o IA2, anti-GAD e anti-ZnT8. Com isso, foi concluído por Petruzelkova et al. que o anticorpo anti-ZnT8 possui 72% de sensibilidade e 99% de especificidade no início do DM1. Desse modo, a detecção do anti-ZnT8 é importante no diagnóstico do diabetes mellitus tipo 1 e deve ser incluída na rotina de autoanticorpos testados no início da doença.

Dado isso, a utilização do anticorpo anti-transportador de zinco 8 pode ser utilizado com marcador precoce do DM1, bem como identificado no início dos sintomas clínicos, mostrando grande vantagem em relação aos demais anticorpos.

O diagnóstico precoce do DM não impede o desenvolvimento da doença, contudo retarda os riscos de um quadro grave, com complicações ou podem levar a óbito (ZANETTI; MENDES, 2002).

CONCLUSÃO

No Brasil, ainda se faz necessária o aumento de pesquisas e recursos para a área de medicina preventiva, visto a realidade da saúde pública brasileira (MORAZ; GARCEZ; ASSIS; SANTOS; BARCELLOS; KROEFF, 2015)

Na prática, a saúde é vista sob duas perspectivas, a prevenção e os tratamentos de urgência. Para a população brasileira, a saúde é um discurso que sempre vem à tona, entretanto, ela não valoriza e/ou não tem acesso a prevenção. O brasileiro só procura um atendimento médico quando o julga necessário, ou seja, somente em urgência. Em média, seis a cada 10 brasileiros só procuram o serviço de saúde quando estão doentes, com isso a urgência predomina em relação a prevenção (SEIS... 2014).

Além do DM, a obesidade e hipertensão são algumas das comorbidades crônicas que podem ser prevenidas (em relação ao DM, se faz relevante o tipo 2) ou diagnosticadas precocemente (DM1). Entretanto, muitos indivíduos alegam falta de tempo para a realização de exames preventivos (PREVENÇÃO... 2019). Os custos dos exames também são um grande problema para a prevenção da saúde, mesmo que os custos com a prevenção sejam menores que os custos do tratamento ao longo prazo. Com isso, o número de pessoas doentes cresce, e, muitas vezes, suas comorbidades poderiam ter sido evitadas ou tratadas de forma precoce dificultando o agravamento do quadro, melhorando a qualidade de vida.

Ao citar a prevenção, a expressão medicina preventiva vem à tona. Esta se classifica como uma prática relacionada a ações de promoção da saúde, ou seja, atividades que visam melhorar o funcionamento dos sistemas fisiológicos. Um exemplo que se pode citar de medicina preventiva são os check-ups periódicos, os quais têm como objetivo verificar alterações que indicam doenças graves em indivíduos sintomáticos ou com histórico familiar de determinada doença (QUAL... 2020).

Em relação ao DM1, os marcadores imunológicos, principalmente o anti-ZnT8 podem ser usados no diagnóstico precoce evitando a descoberta do DM somente em crise de cetoacidose diabética (CAD), o que acontece frequentemente em formas mais agressivas de DM1, caracterizando assim um início súbito, ou com sinais e sintomas não relacionados antes da CAD.

A dosagem do anti-ZnT8 na avaliação inicial dos pacientes com provável diagnóstico de DM1, promove um grandioso diferencial, aumentando a sensibilidade da detecção de autoimunidade para 98% (ARAUJO; SCHRANK, 2018).

Entretanto, o custo de detecção do Anti-ZnT8 ainda se sobrepõe em relação a detecção dos outros anticorpos como o Anti-GAD, mesmo o Anti-ZnT8 se mostrando com maior eficácia para o diagnóstico precoce do DM1. Os valores de pesquisa dos autoanticorpos são de, em média, R\$868,50 (Anti-ZnT8) e R\$55,80 (Anti-GAD) (Lavoisier Laboratório e Imagem - Julho de 2021). Isso promove uma dificuldade no diagnóstico precoce de DM1.

Neste universo, o biomédico tem papel fundamental no diagnóstico precoce do DM1, seja na realização do procedimento analítico com todos os critérios de qualidade exigidos atualmente ou até na propagação de informação sobre o diagnóstico aos profissionais de saúde ou a população.

REFERÊNCIAS

ANTICORPOS Anti-ZNT8, soro. [S/I]. Laboratório Fleury. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/exames/anticorpos-anti-znt8-soro>. Acesso em: 21 abr. 2021.

- ANTICORPOS ZNT8 - soro. Disponível em: <https://laboratoriohemaclin.com.br/exames/znt8>. Acesso em: 21 abr. 2021.
- ARAUJO, Paula Bruna; SCHRANK, Yolanda. Atualização no diagnóstico do Diabetes mellitus. 2018. Elaborado por Alvaro Apoio. Disponível em: <https://alvaropoiio.com.br/inovacao/atualizacao-no-diagnostico-do-diabetes-mellitus#:~:text=0%20Znt8%20consiste%20em%20prote%C3%ADna,e%20ao%20armazenamento%20da%20insulina..> Acesso em: 15 maio 2021.
- BELHIBA, O et al. Research of anti-GAD and anti-IA2 autoantibodies by ELISA test in a series of Moroccan pediatric patients with diabetes type 1. *African Health Sciences*, [S/I], v. 20, n. 3, p. 1337-1343, set. 2020.
- BOUDIAF, A. Lounici et al. Could ZnT8 antibodies replace ICA, GAD, IA2 and insulin antibodies in the diagnosis of type 1 diabetes? *Current Research In Translational Medicine*, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 1-7, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2018.01.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487039/>. Acesso em: 29 jun. 2021.
- CORTEZ, Daniel Nogueira; REIS, Ilka Afonso; SOUZA, Débora Aparecida Silva; MACEDO, Maísa Mara Lopes; TORRES, Heloisa de Carvalho. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. *Acta Paulista de Enfermagem*, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 250-255, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500042>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/5L8nJ63KVznYB8M39ST7kBs/?lang=pt>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- DALZOCHIO, Thaís; BERLESE, Daiane Bolsan. Importância dos Marcadores Imunológicos no Diabetes Mellitus do Tipo 1. *NewsLab*, [S/I], v. 122, n. [/], p. 92-94, mar. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Thais-Dalzochio/publication/291361878_The_presence_of_immunological_markers_could_be_essential_in_predicting_and_diagnosing_type_1_diabetes/links/58641e1008ae6eb871ad0415/The-presence-of-immunological-markers-could-be-essential-in-predicting-and-diagnosing-type-1-diabetes.pdf. Acesso em: 19 jun. 2021.
- DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020. [S/I]: Clannad - Editora Científica, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 30 maio 2021.
- GARNIER, Lorna et al. Screening of ZnT8 autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diabetes in a large French cohort. *Clinica Chimica Acta*, [S.L.], v. 478, p. 162-165, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.043>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288641/>. Acesso em: 29 jun. 2021.
- HELP Exames. Disponível em: <http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CZNT8>. Acesso em: 21 abr. 2021.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION [A]. Impacto individual, social e econômico. O diabetes afeta a saúde de indivíduos, sociedades e economias.. 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>. Acesso em: 07 mar. 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION [B]. Número mundial de diabetes: a última edição do atlas de diabetes da idf mostra que 463 milhões de adultos vivem atualmente com diabetes. A última edição do Atlas de Diabetes da IDF mostra que 463 milhões de adultos vivem atualmente com diabetes. 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>. Acesso em: 07 mar. 2021.

MARREIRO, et al.. Participação do zinco na resistência à insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 234-239, abr. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302004000200005>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000200005. Acesso em: 25 abr. 2021

MASKE H, GERMANY M. Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans. Diabetes 1957;6:335-41. doi: 10.2337/diab.6.4.335. PMID: 13447763.

Medizym anti-ZnT8. [Instrução Manual]. MEDIPAN, 1 de Abril de 2014

MORAZ, Gabriele; GARCEZ, Anderson da Silva; ASSIS, Eliseu Miranda de; SANTOS, Jandira Pereira dos; BARCELLOS, Nêmora Tregnago; KROEFF, Locimara Ramos. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v.20, n. 10, p. 3211-3229, out. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152010.00962015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/rddxHPsXZ73TBNjPn4D3c7k/?lang=pt>. Acesso em: 29 jun. 2021.

NIECHCIAŃ, Elżbieta et al. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age and metabolic state in patients with newly diagnosed autoimmune diabetes. Acta Diabetologica, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 287-294, 11 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-017-1091-x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829102/>. Acesso em: 29 jun. 2021.

OLIVEIRA, Andriéli Daronco de; OLIVEIRA, Marlene de Fátima Daronco de. FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO. In: XXVII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 27., 2019.

PETRUZELKOVA, L. et al. The dynamic changes of zinc transporter 8 autoantibodies in Czech children from the onset of Type 1 diabetes mellitus. Diabetic Medicine, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 165-171, 13 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12308>.

PIRES, Mônica Rocha et al. Análise das dificuldades relacionadas ao seguimento de condutas terapêuticas do adolescente com diabetes mellitus tipo 1. J. Hum. Growth Dev. São Paulo , v. 26, n. 1, p. 21-27, 2016 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822016000100003&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 14 mar. 2021.<http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.110023>

PREVENÇÃO é o caminho para redução dos custos com planos de saúde. 2019. Elaborado por Revista Apólice. Disponível em: <https://www.revistaapolice.com.br/2019/10/prevencao-e-o-caminho-para-reducao-dos-custos-com-planos-de-saude/>. Acesso em: 29 jun. 2021.

QUAL é o impacto da medicina preventiva na gestão da saúde pública? 2020. Elaborado por MediLab Sistemas. Disponível em: <https://medilab.net.br/2020/02/19/qual-e-o-impacto-da-medicina-preventiva-na-gestao-da-saude-publica/>. Acesso em: 29 jun. 2021.

ROGOWICZ-FRONTCZAK, Anita et al. Zinc transporter 8 autoantibodies (ZnT8-ab) are associated with higher prevalence of multiple diabetes-related autoantibodies in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [S.L.], v. 146, p. 313-320, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.11.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30465779/>. Acesso em: 29 jun. 2021.

SHCOLNIK, Wilson et al. Família de marcadores do DM1 se fortalece com o anti-Znt8: de uso recente, o autoanticorpo vem se somar aos já clássicos anti-gad, anti-ilhota e anti-insulina.. *Saiba+*, [S/I], v. 7, n. 3, set. 2016.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores Genéticos e Auto-Imunes do Diabetes Mellito Tipo 1: da Teoria para a Prática. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo: Genética e auto-imunidade do DM1*, São Paulo, v. 2, n. 52, p. 166-180, jan. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/pXsTpdtJcZV7dQy5rQhk9cc/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 jun. 2021.

SMARTLABIS. ANTICORPOS ANTI-TIROSINA FOSFATASE. Disponível em: <https://www.smartlabis.com.br/guia-de-exames-1/anticorpos-anti-tirosina-fosfatase>. Acesso em: 20 jun. 2021.

SOUZA, Leonardo Calil Vicente Franco de; KRAEMER, Gabriela de Carvalho; KOLISKI, Adriana; CARREIRO, José Eduardo; CAT, Mônica Nunes Lima; LACERDA, Luiz de; FRANÇA, Suzana Nesi. DIABETIC KETOACIDOSIS AS THE INITIAL PRESENTATION OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: epidemiological study in southern brazil. *Revista Paulista de Pediatria*, [S.L.], 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018204>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822020000100410&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 07 mar. 2021.

TIPO de Diabetes. 2019. Elaborado por Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>. Acesso em: 09 maio 2021.

TSCHIEDEL, Balduino. A História do Diabetes. 2014. Elaborado por Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/historia-do-diabetes/>. Acesso em: 25 abr. 2021.

WILLIAMS, Claire L. et al. What has zinc transporter 8 autoimmunity taught us about type 1 diabetes? *Diabetologia*, [S.L.], v. 62, n. 11, p. 1969-1976, 23 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-04975-x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805822/>. Acesso em: 29 jun. 2021.

WITT, Alana Rocha Schmidt et al. MARCADORES IMUNOLÓGICOS DA DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 - REVISÃO. *Revista Conhecimento Online*, [S/I], v. 2, n. 3, p. 30-44, set. 2011.

ZANETTI, M.L.; MENDES, I.A.C. Dificuldades apresentadas por mães de crianças e de adolescentes diabéticos tipo 1, antes do estabelecimento do diagnóstico. *Acta Paul .Enf. São Paulo*, v. 15, n. 4, p. 17-23, 2002. Disponível em: https://acta-ape.org/wp-content/uploads/articles_xml/1982-0194-ape-S0103-2100200200015000523/1982-0194-ape-S0103-2100200200015000523.pdf. Acesso em: 22 maio de 2021.