

El transportador de zinc 8: repercusiones de su polimorfismo en la diabetes tipo 2, y en las variantes tipo 1/LADA

Dra. Carolina Paola Figueredo

Mentor: Edgardo Poskus

GENERALIDADES

La diabetes autoinmune resulta de una pérdida progresiva de células del islote pancreático, en donde los linfocitos T adquieren fundamental protagonismo. Es una enfermedad tejido-específica, en la cual la autoinmunidad se limita a una serie de moléculas expresadas en las células β pancreáticas. La identificación de esas moléculas, blanco del sistema inmune, proporciona información relevante acerca del mecanismo patogénico y abre el panorama para el desarrollo de futuros agentes terapéuticos¹. El principal autoantígeno descubierto en los últimos diez años es el transportador de zinc 8 (ZnT8). Es una proteína de 369 aminoácidos codificada por el gen SLC30A8 localizado en el cromosoma 8 en la posición q24.11. Presenta seis dominios de transmembrana y un dominio rico en histidina entre la cuarta y la quinta hélice (importante esta mención ya que es uno de los sitios conocidos a los que se une la molécula de zinc)² (Figura 1).

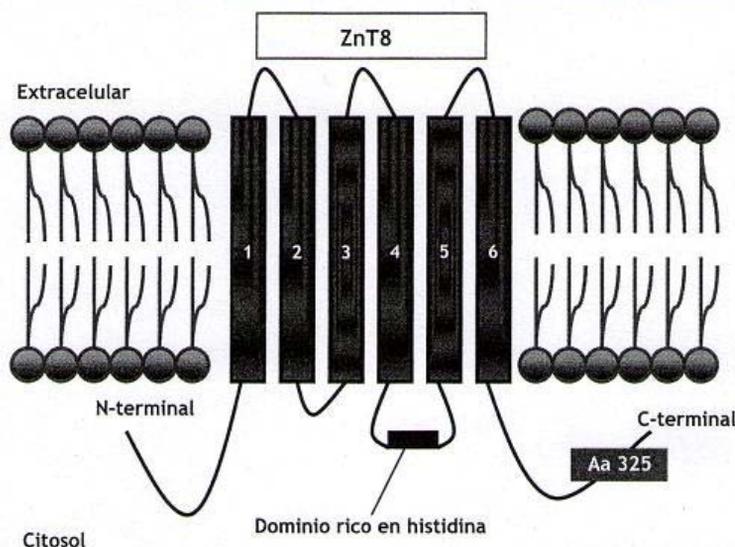
Su principal función es la de transportar zinc desde el citoplasma de la célula β al interior del gránulo de secreción. La ausencia experimentalmente provocada del ZnT8 en ratones *knock out* produce disminución de las concentraciones del catión en la célula β , generando gránulos de almacenamiento atípicos, vacíos e inmaduros y un aumento de la relación plasmática proinsulina/insulina³. En efecto, el ZnT8 es la principal herramienta con la que cuenta la célula β pancreática para proveer el zinc desti-

nado al procesamiento, maduración y almacenamiento de la insulina, y en consecuencia, presenta un rol activo en la regulación de la homeostasis de la glucosa.

El ZnT8 ha sido recientemente identificado como uno de los principales blancos de la autoinmunidad humoral en la diabetes tipo 1⁴. Los anticuerpos anti-ZnT8 (ZnT8A) constituyen un marcador adicional de diabetes autoinmune, que complementa a los descubiertos previamente: IAA (anticuerpos antiinsulina), GADA (anticuerpos antiácido glutámico decarboxilasa) e IA-2A (anticuerpos antitirosina fosfatasa IA-2). El número y los niveles circulantes de dichos autoanticuerpos constituyen importantes elementos para el diagnóstico, el pronóstico y la evolución de la enfermedad. También son relevantes marcadores predictivos prodrómicos, precediendo por muchos años a la expresión clínica de la diabetes autoinmune. En efecto, la identificación de un cuarto autoantígeno (ZnT8) es uno de los principales descubrimientos de los últimos años ya que, además de brindarnos la posibilidad de contar con un marcador adicional, nos provee de un posible y atractivo candidato de futuras medidas terapéuticas para prevenir o retardar la aparición de la diabetes⁵. A su vez, brinda esperanza e incentivo para que otros autoantígenos sean descubiertos⁶.

Con respecto a los anticuerpos anti ZnT8, se convierten en marcadores relevantes debido a la elevada especificidad de localización histológica del autoantígeno. El ZnT8A se ubica cuarto en la secuencia histórica de marcadores inmunodominantes y también en el archivo genético basado en la especificidad hacia el islote y, más precisamente, hacia la célula β . Es considerado un marcador independiente de diabetes autoinmune, ya que denuncia autorreactividad en el 26% de los individuos con resultado negativo para los otros tres marcadores (GADA, IAA, IA-2A)¹. En diabetes tipo 1, permi-

Figura 1. Estructura del ZnT8. Está compuesto por seis dominios de transmembrana, con un extremo carboxilo-terminal (C-terminal) y otro amino-terminal (N-terminal). Presenta un dominio rico en histidina, con alta afinidad al zinc. Se destaca el aminoácido 325 del extremo C-terminal, que es importante en la generación de variantes polimórficas de la proteína y en la unión a autoanticuerpos¹



te complementar la detección en el 98,2% de los casos de autoinmunidad, reduciendo el número de enfermos con anticuerpos negativos del 5,8% al 1,8%⁶. Por otro lado, en la diabetes del adulto incrementa la detección de etiología autoinmune, del 4,5 al 5,9%⁴.

POLIMORFISMOS DEL ZNT8 Y SU RELACIÓN CON LA AUTOINMUNIDAD

Estudios del genoma humano han localizado una variación en el gen SLC30A8. Ésta consiste en un polimorfismo común de nucleótido único (SNP) de tipo no sinónimo (denominado rs13266634) ubicado en la posición 325 del ZnT8, que determina la presencia de arginina o triptófano en dicha localización⁷. Un polimorfismo no sinónimo adicional, denominado rs16889462, se verifica en el segundo nucleótido del mismo codón, determinando la sustitución del aminoácido arginina por glutamina⁸. En efecto, en la posición 325 del ZnT8 (donde más del 60% de los anticuerpos presentan especificidad de unión) se pueden detectar tres tipos diferentes de aminoácidos: arginina (CR) (el más frecuente), triptófano (CW) o glutamina (CQ). Uno de los aspectos más interesantes y diferencial respecto del resto de los anticuerpos, es que dicho polimorfismo común no sinónimo en el aminoácido 325 actúa como determinante de la especificidad de los anticuerpos en la diabetes tipo 1; adicionalmente proporciona un enlace interesante con la etiopatogenia de la diabetes tipo 2.

En efecto, las variaciones genéticas del ZnT8 generan un mecanismo común que podría relacionar la patogénesis de ambos tipos de diabetes.

En la diabetes tipo 1, el polimorfismo común no sinónimo en la posición ya mencionada no está relacionado con una mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedad. Sin embargo, la variante de ese residuo aminoacídico es la principal determinante de la autorreactividad humoral hacia el ZnT8⁹. Es el único antígeno, entre todos los relacionados con la diabetes, en el que una variante polimórfica se asienta como un determinante importante de la respuesta inmune humoral. En efecto, la respuesta oligoclonal de los linfocitos B hacia el ZnT8 parece enfocarse en un punto preciso de la estructura primaria (el residuo 325), por una ruptura de la tolerancia hacia lo propio y no como resultado de una reacción desencadenada por antígenos extraños (mimetismo molecular), como ocurre con el resto de los autoanticuerpos⁸. Con relación al significado clínico del polimorfismo, un solo estudio demostró influencias en la gravedad de la enfermedad¹⁰. En éste, se evidencia que la presencia del alelo C en forma homocigota se asocia a una respuesta restringida de la variedad R325, que se relacionaría con un desarrollo más temprano de la enfermedad. De acuerdo con este estudio, el polimorfismo no afectaría la incidencia ni la iniciación de la autoinmunidad, pero sí se relacionaría con la severidad de la presentación clínica de la diabetes, al incrementar la susceptibilidad a la

falla y muerte de la célula β . Otros ensayos clínicos no han encontrado diferencias clínicas significativas al comparar poblaciones con distintos polimorfismos^{11,9}. En consecuencia, se requieren más estudios para dilucidar completamente este tema.

Con respecto a la relación del ZnT8 con la diabetes tipo 2, estudios recientes¹² han demostrado la asociación del polimorfismo no sinónimo R325 con el riesgo de desarrollar la enfermedad. El mecanismo exacto de esta susceptibilidad todavía se desconoce, pero se estableció una hipótesis en la que el alelo de riesgo produciría un defecto en la función del ZnT8, que generaría un desbalance de zinc intracelular, con consecuentes alteraciones en la maduración y la secreción de la insulina¹³.

La visión actual del tema es que el ZnT8 presenta un rol dual en diabetes: el locus SLC30A8 confiere susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 2, jugando además un rol adicional en la especificidad de la respuesta inmune humoral de la diabetes tipo 1. Es el primer hallazgo de un mecanismo patogénico común que relaciona los dos tipos principales de diabetes. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar el significado clínico del polimorfismo en la diabetes tipo 1 y los mecanismos de generación de susceptibilidad en la diabetes tipo 2.

MÉTODOS DE MEDICIÓN

Con relación a las técnicas utilizadas para la detección en suero del ZnT8A, el método de referencia es el RBA (ensayo de unión de radioligando). A través de éste se logran diferentes valores de sensibilidad y especificidad, de acuerdo con la construcción genética utilizada para la expresión de fragmentos polipeptídicos antigénicos radiomarcados. El uso de un trazador que incluye la totalidad del extremo C-terminal logra una sensibilidad del 50%, una especificidad del 98%, con un VPP del 37%¹⁴; esos valores son relativamente más bajos al ser comparados con los de GADA (74%, 97% y 52%, respectivamente) y con los de IA-2A (66%, 99%, 81%, respectivamente). En cambio, el diseño alternativo de una construcción polimórfica que incluye las dos principales variantes (CW y CR), en forma de un híbrido dimerico, aumenta la sensibilidad al 68%, con el 100% de especificidad, y sin datos registrados respecto al valor predictivo positivo (VPP)¹⁵. En efecto, el ZnT8A alcanza valores similares de sensibilidad y especificidad que el GADA y el IA-2A, aunque con un valor predictivo positivo relativamente bajo, atribuible en principio a la escasez de estudios realizados (Tabla I).

Tabla I. Sensibilidad, especificidad y VPP de los principales autoanticuerpos utilizados para el diagnóstico de diabetes autoinmune. Datos extraídos de "Diabetes Antibodies Standardization Program, 2009"¹⁵.

Anticuerpos	Sensibilidad	Especificidad	VPP
GADA	74%	97%	52%
IA-2A	66%	99%	81%
IAA	40%	98%	59%
ZnT8A	51% (*)	100%	37%

* La sensibilidad aumenta al 68% si se incluyen todas las variantes polimórficas (CR, CW o CR-CW)¹⁵.

APLICACIONES CLÍNICAS DEL ZNT8A

Con respecto al significado clínico del marcador ZnT8A, los trabajos analizados nos orientan a su utilización como información complementaria al resto de los autoanticuerpos (IAA, GADA, IA-2A). De esta manera, se logra un aumento en el porcentaje de detección de casos de diabetes con autoinmunidad positiva. Otra utilidad importante es que incrementa la posibilidad de detectar un mayor número de autoanticuerpos positivos, lo que se relaciona con una mayor autoagresión del sistema inmune sobre las células β , una enfermedad más rápidamente evolutiva y un mayor riesgo de evolución al requerimiento de insulina.

En el adulto en particular, la medición del ZnT8A, tiene tres aplicaciones clínicas fundamentales:

- La evaluación es útil en pacientes con alta sospecha de diabetes de etiología autoinmune o en caso de presentaciones clínicas atípicas (edad de inicio de 30-35 años, repercusión sintomatológica mayor, peso normal o sobrepeso leve, pérdida de peso, niveles de hiperglucemia mayor comparados con el diabético tipo 2), ya que aumenta el porcentaje de detección de autoinmunidad.
- La evaluación es importante en los casos de pacientes con alta sospecha de diabetes, con etiología autoinmune, que presentan otros autoanticuerpos negativos (GADA, IA-2A, IAA). El ZnT8A identifica un adicional del 1,4% a los casos de autoinmunidad del adulto no detectados por otros autoanticuerpos⁴.
- Finalmente es útil en el estudio de pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes autoinmune para efectuar el pronóstico, la evolución de la diabetes y el riesgo de requerimiento de insulina (a través de la medición de múltiples anticuerpos).

Los ZnT8A son especialmente utilizados en adultos, ya que los anticuerpos antiinsulina disminuyen con la edad y, en general, no son detectados en la etapa

adulto. Por ello es que se hace necesaria la medición de otro anticuerpo, además del GADA y del IA-2A, para incrementar la probabilidad de detección de pacientes diabéticos con autoinmunidad positiva (Figura 2).

El ZnT8A (en forma similar al IA-2A) disminuye la prevalencia y los títulos con el incremento de la edad¹⁶. Esto determina una prevalencia registrada del 66% en individuos menores de 35 años (comparada con el 80% en los niños) y del 12% en menores de 50 años, y resulta muy rara su detección después de los 60 años de edad⁴.

Otro aspecto de importancia es que el ZnT8A, al igual que el IA-2A, disminuye sus títulos en forma progresiva en los años posteriores al inicio clínico de la enfermedad, situación que limita su uso después del diagnóstico¹⁶. El IAA, por su parte, desde la niñez se correlaciona inversamente con la edad; su prevalencia y títulos disminuyen con el paso de los años, por lo tanto, es muy pobre su detección en la edad adulta. Hay estudios que demuestran que los raros casos con IAA positivo en la diabetes del adulto se asocian con un temprano requerimiento de insulina en individuos con GADA positivo¹⁷. El GADA, por el contrario, no disminuye los títulos ni la prevalencia con el paso de los años. En el estudio NIRADS 4⁴ fue aislado en el 99% de los pacientes con diabetes autoinmune. Otro aspecto interesante es que el GADA, a diferencia del ZnT8A, no disminuye su título medio en los años posteriores al inicio clínico de la enfermedad¹⁶, y presenta la ventaja de ser un marcador detectable en casos de enfermedad avanzada. En conclusión, el GADA debe ser considerado como la primera herramienta de *screening*, desplazan-

do a los otros autoanticuerpos hacia un segundo paso en la evaluación de autoinmunidad¹⁷. A continuación se presenta un algoritmo diagnóstico sugerido, aplicable a pacientes adultos con sospecha clínica de diabetes autoinmune donde se ha incorporado al marcador ZnT8A (modificado de "Diabetes mellitus autoinmune de inicio en edad infantojuvenil y adulta"¹⁸) (Figura 3).

La importancia de la determinación de autoanticuerpos en la edad adulta está dada por la identificación de pacientes diabéticos con autoinmunidad positiva, lo que permite seleccionar a un subconjunto de enfermos con características y evolución clínica que los aproxima a los pacientes diabéticos tipo 1/LADA. La determinación de marcadores predictivos de riesgo de progresión de la enfermedad podría contribuir al mantenimiento del buen control glucémico y a evitar las principales complicaciones, ya que permiten adaptar racionalmente el tratamiento de la diabetes sobre la base de la patogenia misma de la enfermedad. Sin embargo, la traducción de esta observación en medidas de intervención clínica, no es tan simple. En un adulto con anticuerpos positivos, el riesgo de progresión a requerimiento de insulina está modulado por la edad, las características clínicas y el grado de agresión autoinmune del islote. Un paciente de mediana o avanzada edad con anticuerpos positivos, probablemente tenga un riesgo mayor de requerir insulina que un paciente de la misma edad que carece de estos autoanticuerpos; mientras que una persona joven con múltiples autoanticuerpos positivos, casi seguro requerirá insulina en el corto o mediano plazo. Otro significado clínico de los anticuerpos positivos en la

Figura 2. Aplicaciones clínicas del ZnT8A en la edad adulta

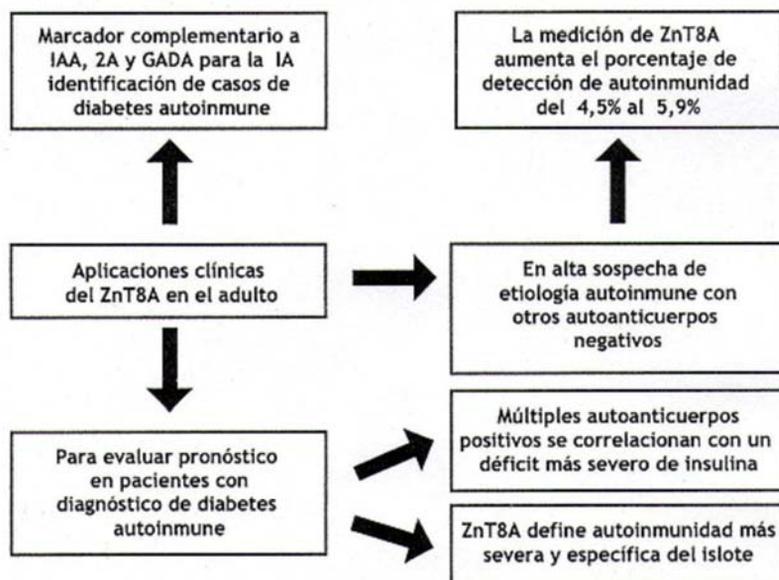
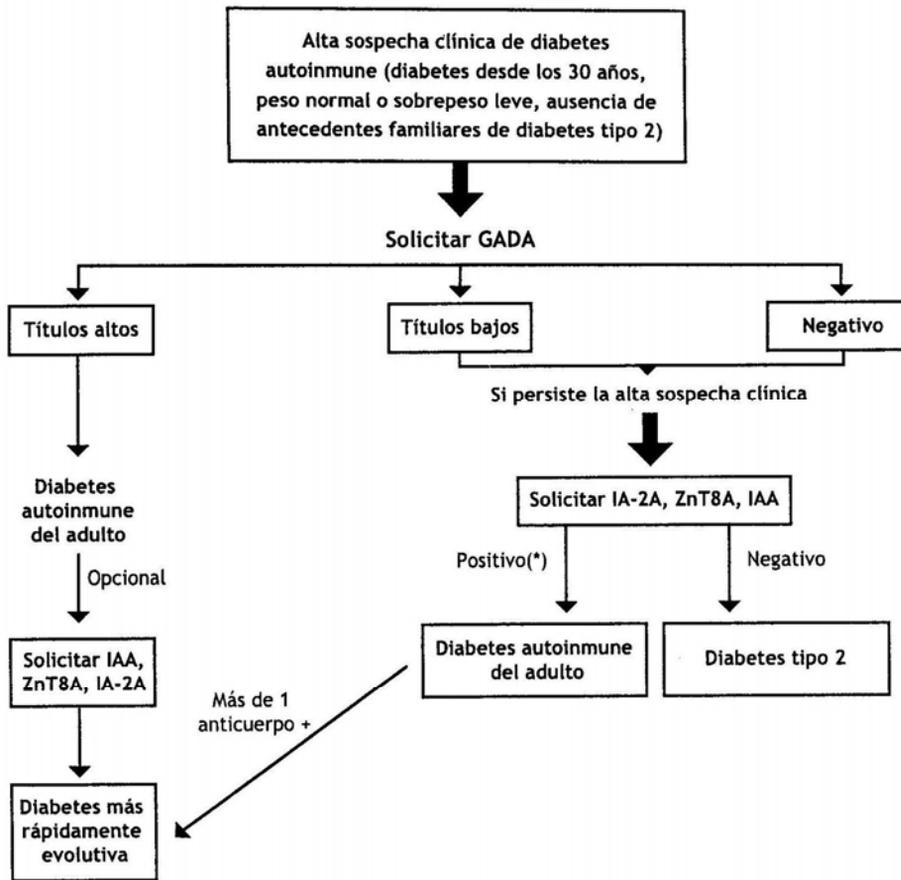


Figura 3. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de diabetes autoinmune en el adulto



(*)En caso de positividad a títulos bajos de alguno de los anticuerpos, se puede solicitar la genotipificación HLA DQB1 0201/0302. En caso de ser positiva, se confirma la autoinmunidad¹⁸.

diabetes autoinmune del adulto es la evidencia de que el uso de fármacos insulinosecretagogos (sulfonilureas) podrían contribuir a una más rápida destrucción del islote por inducción de apoptosis, con evolución a más temprano requerimiento de insulina. Sin embargo, son necesarios más estudios para contraindicar el uso de estas drogas en pacientes con autoinmunidad positiva y diabetes compensada¹.

Por otro lado, y con respecto a la etapa infantojuvenil, el ZnT8A presenta tres aplicaciones clínicas fundamentales:

- Como medida adicional para aumentar la probabilidad de diagnóstico en presentaciones clínicas no clásicas de diabetes autoinmune. La determinación de autoanticuerpos en la infancia cobra real importancia en tres situaciones:
 - En casos con sospecha de diabetes tipo MODY (diabetes del adulto en la etapa infantojuvenil), por la presencia de antecedentes familiares de diabetes, menores niveles de glucemia,

rara evolución a cetoacidosis y síntomas no tan marcados; en este caso la presencia de autoanticuerpos negativos apoyará el diagnóstico diferencial con la diabetes tipo 1A¹⁸.

- En casos con sospecha de diabetes tipo LADA (diabetes autoinmune latente de la juventud): es la que presenta características del LADA, pero con presentación juvenil; en este caso la presencia de anticuerpos positivos nos permitirá el diagnóstico diferencial con la diabetes tipo 2¹⁸.
- En casos de duda diagnóstica en los que se desee confirmar la presencia de diabetes tipo 1A (descartando la asignación falsa de diabetes tipo 1B, idiopática).
- Para la predicción de enfermedad en familiares de primer grado de diabéticos tipo 1 variedad autoinmune¹. El ZnT8A se asocia a un alto riesgo de progresión a diabetes en forma aislada o en asociación a otros autoanticuerpos¹⁵. Estudios pros-

pectivos en familiares de pacientes diabéticos han demostrado que la detección de múltiples anticuerpos provee de un robusto y temprano marcador de riesgo de progresión a diabetes autoinmune¹⁹.

- Para la evaluación de formas clínicas más rápidamente progresivas: múltiples anticuerpos positivos se relacionan con mayor autoagresión de las células β pancreáticas¹.

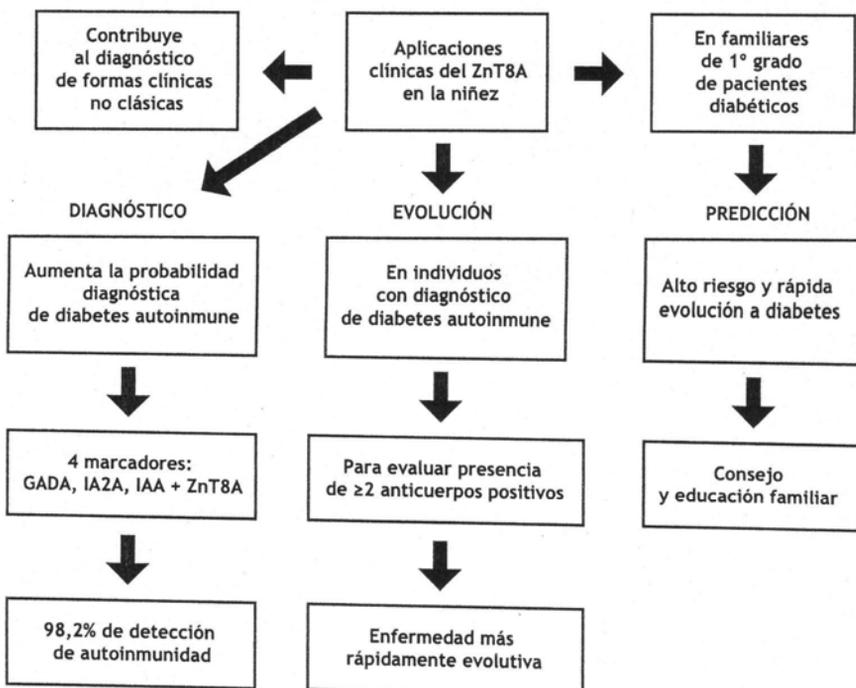
A continuación se exponen las características del ZnT8A en esta etapa de la vida:

- En forma opuesta a la edad adulta, los niveles de ZnT8A se incrementan con la edad. Son poco frecuentes en menores de 2 años, comienzan a incrementar su prevalencia a partir de los 3 años, con un posterior aumento progresivo y un característico pico de expresión en la adolescencia tardía¹.
- Presentan una alta prevalencia (80%) en las edades entre 2 y 17 años¹⁶.
- Son menos prevalentes que los IAA especialmente en edades más tempranas; son particularmente útiles en niños que ya están recibiendo terapia con insulina (en los cuales la determinación de los IAA presenta falsos positivos por la presencia de anticuerpos frente a la insulina exógena)¹.

En resumen, el ZnT8A es poco frecuente en niños menores de dos años, con un incremento progresivo según el aumento de la edad. Registra el 80% de prevalencia entre los 2 y los 17 años y presenta los valores más elevados en la adolescencia tardía¹⁶. El GADA, por su parte, registra el 71% de prevalencia en dicho rango etario¹⁶, sin detección de variabilidad en la frecuencia de acuerdo con la edad. Esto le otorga la ventaja de ser detectado con una prevalencia estable del 70 al 80% en cualquier momento de la niñez. El IAA en particular es especialmente útil en menores de 3 años, ya que este marcador se correlaciona inversamente con la edad y muestra mayor prevalencia entre los pacientes que debutan con diabetes autoinmune en edades más tempranas. Debido a la susceptibilidad genética, son los primeros anticuerpos del islote en aparecer en los primeros cinco años de vida. Presenta la desventaja de no poder ser utilizado en los pacientes que ya se encuentran en tratamiento con insulina, ya que esto implica la posible existencia de falsos positivos²⁰ (Figura 4).

En conclusión, el ZnT8A no sustituye al IAA y al GADA como primeras herramientas de *screening* en esta etapa de la vida. Debe ser considerado un marcador complementario que, como cuarto autoanticuerpo, aumenta el porcentaje de detección del tipo de diabetes más frecuente en la infancia al 98,2%; consecuentemente, dismi-

Figura 4. Aplicaciones clínicas del ZnT8A en la etapa infantojuvenil



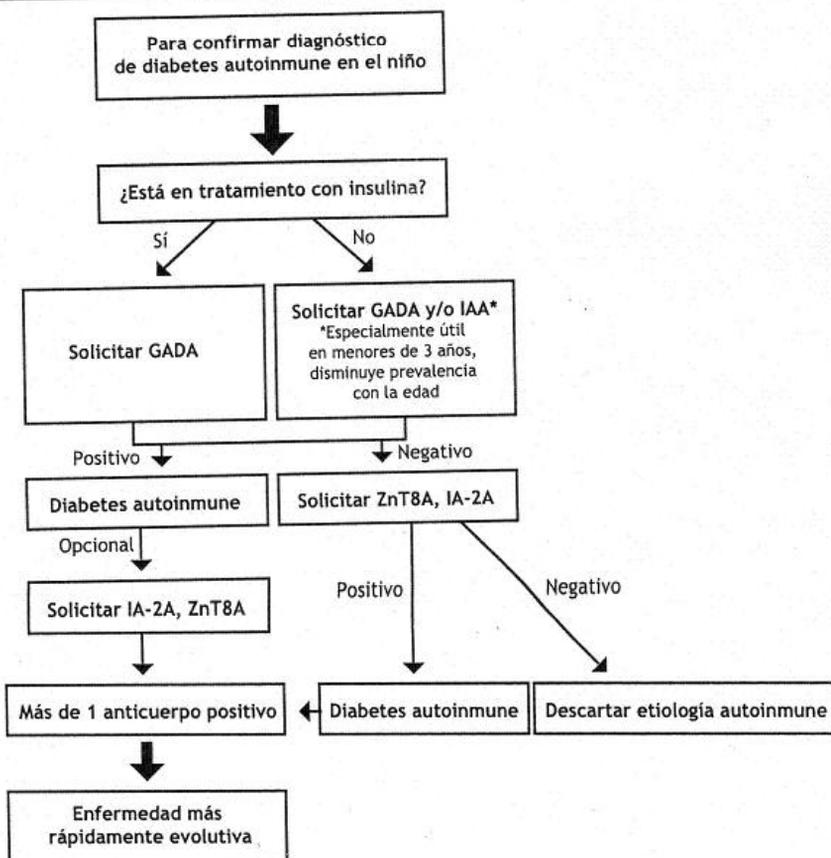
nuye la asignación falsa de diabetes tipo 1B, idiopática. Junto a los otros anticuerpos, es especialmente útil para detectar autoinmunidad en los casos de duda diagnóstica por presentaciones clínicas atípicas. Además, permiten la detección de casos de mayor gravedad, de acuerdo con el número de anticuerpos positivos registrados.

Otro aspecto de destacada importancia en pediatría es el papel de los anticuerpos de los islotes como herramientas para la predicción de diabetes tipo 1 y como medida complementaria para la identificación de individuos potencialmente destinados a desarrollar la enfermedad. La particular presencia del ZnT8A en familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 1 se asocia a un mayor riesgo y a una más rápida evolución hacia el desarrollo de enfermedad dentro de los cinco años. Las variantes de anticuerpos dirigidas hacia el extremo C-terminal son las asociadas a mayor riesgo, especialmente en individuos homocigotas²¹. Sin embargo, el lugar de esta determinación en la práctica clínica de rutina es limitado, ya que no existen intervenciones demostradas para prevenir el desarrollo de la enferme-

dad; por ende, el significado de la identificación y el seguimiento de pacientes de alto riesgo son inciertos. Hay que destacar que la prevención de la diabetes tipo 1 es un área de investigación muy activa, por lo tanto, la utilidad de la predicción de diabetes en un futuro no muy lejano puede cambiar.

A continuación, se presenta un algoritmo diagnóstico sugerido para la diabetes autoinmune en la infancia, que puede ser aplicado en el caso de presentaciones clínicas no clásicas (que escapan a las características habituales de la diabetes tipo 1), para realizar diagnóstico diferencial con formas clínicas menos frecuentes como la diabetes tipo 2, las distintas variantes de MODY o la diabetes tipo 1B, idiopática. En el caso particular de los niños con sobrepeso (percentilo $\geq 85\%$) u obesidad (percentilo $\geq 95\%$) en los que se procura descartar autoinmunidad, se debe solicitar en primer lugar péptido C con insulinemia en ayunas. Se analizará la presencia de anticuerpos positivos, sólo en casos de péptido C disminuido (si resulta elevado, se corresponde con una alta sospecha de diabetes tipo 2)¹⁸ (Figura 5).

Figura 5. Algoritmo diagnóstico sugerido para diabetes autoinmune en la niñez



Otro punto de discusión importante es la cinética de descenso en el título de ZnT8A, que se evidencia en forma posterior al inicio clínico de la enfermedad. Típicamente los ZnT8A declinan progresivamente en los años posteriores al diagnóstico de la diabetes, a diferencia del GADA, cuyos anticuerpos tienden a permanecer estables con el paso del tiempo. La determinación del ZnT8A después del inicio clínico de la diabetes autoinmune puede proporcionar una medida confiable de la disminución de la autoinmunidad humoral específica por un período de hasta cinco años después de la aparición clínica de la diabetes. Como consecuencia de dicha evolución, muchos estudios hacen referencia a la utilización del ZnT8A como medida de destrucción de la célula $\beta^4, 1, 11, 22$, basándose en la premisa que la destrucción de la masa β celular, se corresponde con una consecuente reducción del antígeno blanco del sistema inmune humoral (ZnT8), lo que lleva a una disminución

de la autorreactividad hacia éste. Sin embargo, un estudio muy reciente²³ descalifica esa interpretación sobre el ZnT8A como reflejo de la función β celular, asegurando que la respuesta inmune humoral es un fenómeno más complejo que no puede ser explicado simplemente sobre la base de los niveles del determinante antigénico. En efecto, se requieren más estudios para aseverar la utilidad del ZnT8A como marcador de destrucción de las células β pancreáticas.

En la Tabla II a modo de resumen, se presenta un cuadro comparativo entre los principales autoanticuerpos y sus aplicaciones clínica.

CONCLUSIÓN

A modo de resumen, puede concluirse que la diabetes autoinmune es una enfermedad compleja y multifactorial, causada por una destrucción selectiva de las

Tabla II. Cuadro comparativo que expone las principales diferencias entre los autoanticuerpos utilizados para el diagnóstico de diabetes autoinmune en el niño y en el adulto

Anticuerpo	Ventajas	Desventajas
ZnT8A	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumenta la detección de autoinmunidad al 98,2% en los niños y al 5,9% en adultos^{1,4}. 2. Específico de la célula β^1. 3. Alta prevalencia en el niño entre los 3 y los 17 años (78%)¹⁶. 4. Alta prevalencia en el adulto joven (63%)¹⁶. 5. En prediabetes identifica casos con más rápida progresión a enfermedad clínica¹⁵. 6. ¿Potencial marcador de destrucción de la célula β? Indiscutible en el caso de múltiples anticuerpos positivos¹⁶. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. En el adulto, desciende los títulos y la prevalencia con el incremento de la edad⁴. 2. Bajos títulos y frecuencia en pacientes LADA (42%)¹⁶. 3. Disminuye los títulos posteriormente al inicio clínico de la enfermedad, lo que dificulta su determinación en este período¹⁶. 4. Bajo VPP (no hay muchos datos al respecto)¹⁴.
GADA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alta prevalencia en los niños y en los adultos^{1, 4}. 2. No desciende sus títulos y prevalencia con el incremento de la edad^{4,16}. 3. Primer paso en la detección de autoinmunidad en los adultos⁴. 4. Alta prevalencia en pacientes con LADA¹⁸. 5. No desciende sus títulos posteriormente al inicio clínico de la enfermedad¹⁶. 6. Marcador más precoz. Se detecta hasta 8-10 años antes de la aparición de los síntomas clínicos de la diabetes¹⁸. 7. Alta sensibilidad (74%). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No específico de la célula β^18. 2. Puede positivizarse en otros desórdenes autoinmunes endocrinos, por eso es conveniente asociarlo con la determinación de otros autoanticuerpos¹⁸.
IAAA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Específico de la célula β^18. 2. Alta prevalencia en la niñez¹⁸. 3. Especialmente útiles en menores de 3 años ya que son los primeros anticuerpos en aparecer en los primeros años de vida. 4. Se asocia a mala evolución en adultos (temprano requerimiento de insulina)¹⁷. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Baja prevalencia en adultos (se correlaciona inversamente con la edad)¹⁸. 2. Aumentan por el aporte exógeno de insulina. No pueden ser determinados posteriormente al inicio del tratamiento¹. 3. Baja sensibilidad (40%).
IA-2A	<ol style="list-style-type: none"> 1. En la niñez, aumentan la prevalencia con el incremento de la edad (78% entre los 2 y los 17 años)^{1,16}. 2. Terceros en prevalencia en la adultez (48%), siguiendo al GADA y al ZnT8A⁴. 3. Son los de mayor VPP (81% a los 5 años). 4. Su presencia en la fase preclínica en niños, predice progresión a diabetes clínica¹⁵. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. En el adulto, disminuye la prevalencia y los títulos con el aumento la edad⁴. 2. No específico de la célula β^18. 3. Los niveles declinan significativamente después del inicio clínico de la enfermedad, lo que limita el uso después del diagnóstico¹⁶.

células β del islote de Langerhans. La identificación de los blancos moleculares de las células β , considerados como los antígenos desencadenantes de la autoinmunidad específica, es fundamental a la hora de comprender la etiopatogenia y la base fisiopatológica misma de la enfermedad. El descubrimiento del ZnT8 como el cuarto autoantígeno mayor de la diabetes autoinmune provee de un aporte adicional para investigar incidencia, progresión de la enfermedad, y el significado de este nuevo blanco del sistema inmune en su rama humoral. La relación entre la cinética de aparición y la progresión de la autoinmunidad hacia el ZnT8 lo diferencia de otros autoanticuerpos, distinguiéndose, además, por la ausencia de la asociación a genes HLA de susceptibilidad. Por ende, la medición del ZnT8A provee de un marcador de enfermedad independiente, añadiendo valor predictivo para la identificación de individuos con riesgo de evolución a diabetes.

El ZnT8A adquiere fundamental importancia por la característica particular de ser un marcador específico de la célula β , con una molécula implicada en la función esencial de intervenir, como principal protagonista, en la regulación del mecanismo secretorio de la insulina, manteniendo las concentraciones adecuadas de zinc intracelulares y, más precisamente, dentro del gránulo de secreción.

En forma destacada, este autoantígeno es capaz de inducir una respuesta inmune humoral desencadenada, principalmente, por un único residuo aminoacídico de la posición 325, dentro de un determinante importante en la generación de autoanticuerpos específicos. A su vez, después de muchos años de búsqueda, se descubre en esta proteína un polimorfismo genético que asocia a las dos principales formas de diabetes; siendo responsa-

ble, en la tipo 1, de generar una respuesta dirigida hacia un antígeno propio, y en la tipo 2, de producir susceptibilidad genética para contraer la enfermedad.

La función de mayor aplicabilidad en la clínica es que el ZnT8A es una herramienta adicional para el diagnóstico y la predicción de la diabetes autoinmune, con valores elevados de prevalencia, sensibilidad y especificidad, que permiten, junto con el IAA, el IA-2A y el GADA, la detección de un número cada vez más cercano al 100% de los casos de diabetes tipo 1A. Similarmente, amplía la posibilidad diagnóstica de diabetes autoinmune en el adulto, disminuyendo el número de pacientes que erróneamente son clasificados como diabéticos tipo 2, brindándonos la posibilidad de entender y tratar a estos pacientes en base a la etiopatogenia misma de la enfermedad.

Tal vez, en épocas no muy distantes, existirá la posibilidad de prevenir el desarrollo clínico de diabetes autoinmune. Numerosos fármacos, mal llamados "vacunas", con antígenos completos o basadas en péptidos, se someten hoy en día a investigación en estudios específicos. La posibilidad de detectar a familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad otorgará un papel fundamental a los autoanticuerpos, y en particular al ZnT8A, como marcador predictivo de rápida evolución a la enfermedad.

Aunque probablemente quedan muchas aplicaciones por descubrir con relación a este nuevo autoantígeno y a las posibles medidas terapéuticas por desarrollar, se confía en la posibilidad de descubrir otros antígenos, además del ZnT8, que amplíen la precisión diagnóstica y que aporten un nuevo horizonte terapéutico para esta compleja enfermedad.

REFERENCIAS

1. Wenzlau J, Juhl K, Yu Liping, Moua Ong. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104:17040-17045.
2. Chimienti F, Devergnas S, Favier A and Seve M. Identification and cloning of a β -cell-specific zinc transporter, ZnT8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004; 53:2330-2337.
3. Wijesekara N, Dai F, Giglou P. Beta cell specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia* 2010; 53:1656-1668.
4. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C y cols. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes. Non insulin requiring diabetes (NIRADS 4). *Diabetes Care* 2010; 33:104-108.
5. Wenzlau J, Yu L, Moua O y cols. A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:2693-2697.
6. Wenzlau J, Moua O, Sarkar S y cols. SLC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Immunology of Diabetes V. Ann NY Acad Sci* 2008; 1150:256-259.
7. Wenzlau J, Moua O, Liu Yu y cols. Identification of a major humoral epitope in Slc30A8 (ZnT8). *Immunology of Diabetes V. Ann NY Acad Sci* 2008; 1150:252-255.
8. Wenzlau J, Hutton I, Davidson HW. New antigenic targets in type 1 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008; 15:315-320.

9. Kawasaki E, Uga M, Nakamura K y cols. Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(12):2299-2302.
10. Gohlke H, Ferrari U, Koczwara K y cols. SLC30A8 (ZnT8) polymorphism is associated with young age at type 1 diabetes onset. *Rev Diabetic Studies* 2008; 5(1):25-27.
11. Wenzlau J, Frisch L, Gardner T y cols. Novel antigens in type 1 diabetes: the importance of ZnT8. *Current Diabetes Report* 2009; 9:105-112.
12. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C y cols. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881-885.
13. Guo Liang-Hao, Achenbach P. Tracing the pathogenesis of type 1 diabetes: a report on the 44th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *The Review of Diabetic Studies* 2008; 5:171-174.
14. Chistiakov D, Voronova N. Zinc transporter-8: a dual role in diabetes. *Biofactors* 2009; 35:356-363.
15. Griese J, Asanghanwa M, Nouthé B y cols. Predictive power of screening for antibodies against insulinoma-associated protein 2 beta (IA-2 β) and zinc transporter-8 to select first-degree relatives of type 1 diabetic patients with risk of rapid progression to clinical onset of the disease: implication for prevention trials. *Diabetologia* 2010; 53:517-524.
16. Vaziri-Sani F, Oak S, Radtke J y cols. ZnT8 autoantibody titers in type 1 diabetes patients decline rapidly after clinical onset. *Autoimmunity* early online 2010:1-9.
17. Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G y cols. Autoantibodies to insulin, insulinoma-associated antigen-2, and zinc transporter 8 improve the prediction of early insulin requirement in adult-onset autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2):707-713.
18. Frechtel G, Poskus E. Diabetes mellitus autoimmune de inicio en edad infanto-juvenil y adulta. Bases racionales para el diagnóstico diferencial y el tratamiento. *Separatas Montpellier* 2005; 1:1-68.
19. Bingley P. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1):25-33.
20. Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:146-155.
21. Achenbach P, Lampasona V, Landherr U y cols. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia* 2009; 52:1881-1888.
22. Walter M, Kaupper T, Davidson H. The decline in circulating Slc30A8 autoantibodies track falling post-prandial C-peptide responses in the years following type 1 diabetes onset in human subjects. *Diabetologia* 2007; 5(1):S64.
23. Wenzlau J, Walter M, Gardner T y cols. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10):1-8.

Fe de erratas: En el Comentario publicado en el Vol. 45 Nro. 1 - 2011 págs. 57 a 59 titulado "Incretinas: nuevos horizontes en el panorama farmacológico de la diabetes mellitus" cuya autora es la Dra. Graciela Fuente, en la frase que dice "Se ha reportado su relación con la hiperplasia de células C y el cáncer papilar de tiroides (en roedores)...", debe leerse "Se ha reportado su relación con la hiperplasia de células C y el cáncer medular de tiroides (en roedores)".