

## Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e auto-imunidade

*O DM1 representa cerca de 5-10% do total de casos de DM, é causado pela destruição das células  $\beta$ , a maior parte das vezes por processos auto-imunes mediados por auto-anticorpos, que culminam com deficiência de insulina.*

O Diabetes Mellitus tipo 1 A (DM1) resulta de destruição crônica das células  $\beta$  pancreáticas, iniciando pela exposição de indivíduo geneticamente susceptível a um fator ambiental. Embora os fatores genéticos e ambientais sejam bastante prevalentes, a auto-imunidade ocorre em apenas 5% da população e progride para DM1 em menos de 1%.

O processo auto-imune é mediado por macrófagos e linfócitos T, com anticorpos circulantes para antígenos da célula  $\beta$ . Existem disponíveis vários ensaios para anticorpos contra antígenos específicos da célula  $\beta$ , como anticorpos antiinsulina (IAA), contra a descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD<sub>65</sub>), contra células das ilhotas (ICA<sub>512</sub>) e auto-anticorpos contra as tirosinafosfatases IA-2 e IA-2B. São testes bastante sensíveis e preditivos em familiares de pacientes com DM1 e na população geral.

O IAA é o melhor marcador para crianças menores de 5 anos, sendo menos frequente em adultos. É encontrado no soro de usuários de insulina não sendo indicado para diagnóstico nesta circunstância.

Em adultos com DM1, o anti-GAD<sub>65</sub> é mais frequentemente positivo e mantém sensibilidade de 70 a 80% para o diagnóstico do diabetes auto-imune, independentemente da idade. O anti-IA2 é mais comum em jovens e indica mais rápida progressão para o DM clínico. A positividade de 2 ou mais anticorpos ocorre em 1:350 indivíduos e está relacionada a risco alto para DM1.

Os níveis de auto-anticorpos, presentes ao diagnóstico, tendem a desaparecer com o tempo, à exceção do anti-GAD<sub>65</sub>.

Mais recentemente foi descoberto um novo antígeno nas células  $\beta$ , o Znt8, e seu anticorpo (Znt8A) parece ter elevada especificidade diagnóstica. Um estudo mostrou que o Znt8A foi encontrado em 26% de casos de DM1 classificados como não auto-imunes com base nos outros marcadores (GADA, IA2, IAA, ICA).

O quadro a seguir apresenta a frequência dos auto-anticorpos correlacionado-os com a idade de diagnóstico da doença.

| Auto-anticorpo                     | 0-9 anos  | 10-19 anos   | 20-39 anos |
|------------------------------------|-----------|--------------|------------|
| IAA                                | 78%       | 43%          | 29%        |
| ICA                                | 86%       | 84%          | 60%        |
| Anti-GAD <sub>65</sub>             | 64%       | 80%          | 78%        |
| IAA ou ICA                         | 91%       | 92%          | 65%        |
| IAA, ICA ou anti-GAD <sub>65</sub> | 91%       | 98%          | 85%        |
|                                    | < 15 anos | 20 a 40 anos | > 40 anos  |
| Anti-IA2                           | 86%       | 45%          | <30%       |

O Diabetes Autoantibody Standardization Program (DASP) foi desenvolvido para melhorar e padronizar a mensuração dos auto-anticorpos preditivos do DM1. O objetivo dos 4 workshops realizados entre 2000 e 2005 foi permitir que os laboratórios participantes avaliassem a sensibilidade e especificidade de seus ensaios e a concordância entre os laboratórios para GADA e IA2.

No último workshop, para o GADA, a sensibilidade média de 89% e a especificidade média de 98% do ensaio ELISA (n=8) foram superiores ao radioensaio, RIE, (n=40) que apresentou sensibilidade média de 80% e especificidade média de 96%. Dentre os laboratórios, seis usaram ensaio comercial ELISA usando GAD<sub>65</sub> recombinante humano com detecção por biotina-estreptavidina-peroxidase. A mediana do RIA correlacionou-se bem com a mediana do ELISA para cada paciente e controle de GADA. Das 50 amostras de pacientes 2 foram positivas na maioria dos RIE e negativas no ELISA, e 1 foi positiva na maioria dos ELISA e negativa no RIE. A concordância para positividade e negatividade superior foi a 95%.

As elevadas sensibilidade e especificidade observadas no programa DASP para o ensaio comercial ELISA GAD<sub>65</sub> permite aos laboratórios clínicos avaliar o emprego de ensaios com maior rendimento, menor desafio técnico e sem a utilização de radioatividade. Diante deste bom desempenho, o Lab Rede passa a ofertar o ensaio ELISA GAD<sub>65</sub>.

### Referências

1. Törn C. ET AL. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to acid glutamic decarboxylase and islet antigen-2. Diabetologia 2008(51):846-852.