

Autoanticuerpos anti ZnT8 en pacientes con Diabetes Mellitus

>>> La presencia de autoanticuerpos en pacientes adultos define un subtipo de diabetes denominada diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) lo que significó el advenimiento de nuevos conceptos fisiopatológicos y clínicos. La determinación de anticuerpos anti ZnT8 puede ser considerado como un marcador adicional que aumenta la sensibilidad de detección de autoinmunidad en pacientes con DM1.

>>> AUTORES

Gastelú R., Jefe del Área de Endocrinología, Manlab E-mail: ricardo.gastelu@manlab.com.ar

>>> INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad frente a la célula beta pancreática es característica de la DM1 y diversos autoanticuerpos se utilizan como marcadores para el diagnóstico: IAA (anti-insulina), GAD (anti-descarboxilasa del ácido glutámico) e IA-2 (anti-tirosina fosfatasa IA2). El transportador de Zinc 8 (ZnT8), ha sido identificado recientemente como uno de los blancos de la autoinmunidad en este tipo de diabetes.

El transportador de Zinc

La isoforma 8 del ZnT8 es específico de las células pancreáticas, 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 (es uno de los sitios conocidos a los que se une la molécula de zinc).

Su sobreexpresión en cultivos de islotes de células conduce a la secreción de insulina. Luego se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-ZnT8 en el 60-80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I (DM1) de reciente diagnóstico, y los estudios preliminares parecen indicar que son buenos predictores de la enfermedad.(1,2)











Sistema BFT™ II

Sysmex® CA-600 series Sysmex® CS-2500

Sistema BCS® XP

La línea completa de analizadores de hemostasia de Siemens Healthineers cubre las necesidades de todo tipo de laboratorio, permitiendo automatizar los procesos y obteniendo una mayor calidad y productividad al minimizar el margen de error.

Simplicidad. Control. Mejores resultados.



El ZnT8 participa en el transporte de Zn++ desde el citoplasma hacia el interior del gránulo de secreción de insulina. La presencia del catión es esencial para el almacenamiento de la insulina, y para la secreción de la hormona frente al estímulo de glucosa.(3,4)

La insulina se sintetiza en el retículo endoplasmico de las células betas de los islotes pancreáticos como una preprosinsulina, con la cadena A, el péptido de conexión, la cadena B y un péptido señal, el cual va ser hidrolizado, transformándose la molécula en la proinsulina luego de un cambio conformacional en donde se forman los tres puentes disulfuros que van a mantener unidas las cadenas A y B. La proinsulina luego de pasar por el aparato de Golgi, ingresa al gránulo de secreción de insulina, allí 6 moléculas de proinsulina se unen con dos iones Zinc, para formar el hexámero de proinsulina.

Esta proinsulina hexamérica se convierte en el hexámero de insulina por escisión del péptido C por la acción de enzimas proteolíticas, conocidas como PC1/3 (prohormona convertasa 1/3), PC2 (prohormona convertasa 2) y CPE (Exoproteasa Carboxipentidasa E).(5)

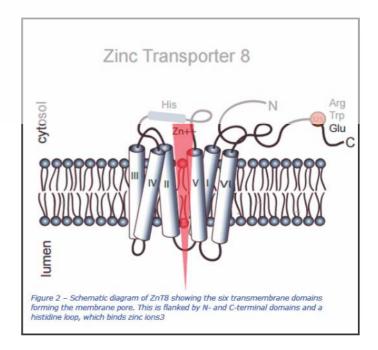
En relación con los epítopes reconocidos por los anticuerpos anti-ZnT8, se ha descripto que el 80% de los sueros de pacientes con DM tipo 1 y anti-ZnT8 positivos reconocen el domino C-terminal de ZnT8 (residuos 268-369) resultando muy poco frecuente la presencia de anticuerpos que reconozcan al fragmento N-terminal (residuos 1-74).

El polimorfismo genético en la población humana en el codón del aminoácido 325 lleva a la expresión de tres variantes proteicas: Arginina (R) 325, triptófano (W) 325 y muy raramente glutamina (R) 325.(6)

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/insulina. En efecto, el ZnT8 es la principal herramienta con la que cuenta la célula β pancreática para proveer el zinc destinado al procesamiento, maduración y almacenamiento de la insulina, y en consecuencia, presenta un rol activo en la regulación de la homeostasis de la glucosa.(7)

En contraste con otros anticuerpos, los anti-ZnT8 no parecen estar asociados con el antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II y por lo tanto, podrían ser de especial valor en las personas con bajo riesgo genético en aquellos donde el perfil de otros autoanticuerpos es negativo. (8)

Diagrama esquemático de ZnT8 que muestra los seis dominios transmembrana que forman el poro de la membrana.(9)



Autoinmunidad en los distintos tipos de Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) comprende una serie de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina; cuando no es tratada puede derivar en complicaciones a largo plazo, disfunción y falla de diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

La DM y sus complicaciones constituyen la tercera causa de muerte en los países industrializados, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Alrededor del 5-6% de la población mundial padece alguna de las formas de esta enfermedad, la cual muestra una tendencia de

continuo crecimiento.

Se distinguen dos tipos principales de la enfermedad: la DM tipo 1 y la DM tipo 2, aunque existen otras categorías, entre ellas, la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) para identificar a un subgrupo de pacientes adultos que sufren un proceso autoinmune e inicialmente no requieren insulina (10-11). Se ha propuesto reemplazar el nombre de LADA por el de diabetes autoinmune, ya que este proceso inmune puede ocurrir en todas las edades, poblaciones, fenotipos, con diferentes cargas genéticas etc.

La principal causa de la DM tipo 2 es una resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, asociada a un grado variable de disfunción secretoria. Ambas causas, a su vez, se correlacionan con la presencia de determinantes genéticos y factores ambientales, de ahí que la DM tipo 2 haya sido definida como una enfermedad poligénica y multifactorial.

La diabetes tipo 1, en cambio, es una enfermedad autoinmune mediada por una combinación de factores genéticos (principalmente a través del sistema HLA) y desencadenantes ambientales (probablemente relacionado con virus, tóxicos, eventos gestacionales, factores dietéticos: déficit de vitamina AyDo sobrepeso en adolescentes), resultando en la infiltración linfocítica de los islotes pancreáticos, desarrollo de autoinmunidad humoral, con aparición de auto-

anticuerpos, destrucción de las células beta y dependencia de insulina exógena de por vida .(12)

En la patogénesis de la Diabetes tipo 1 (DM1) se puede diferenciar tres fases importantes: la fase I, caracterizada por la presencia de infiltrados mononucleares en los islotes pancreáticos; la Fase II denominada comunmente prediabetes, en donde se observa la presencia de diversos anticuerpos dirigidos contra las células del islote pancreático y que son detectables en alrededor del 70 al 90% de los pacientes en el momento del diagnóstico y que corresponde a las primeras señales del comienzo del proceso autoinmune, cuando la masa de células betas cae al 50%, y lo único que se observa es una intolerancia a la glucosa o una glucosa alterada en ayunas.

Y la Fase III, en donde se activan una serie de células y moléculas que son las encargadas del proceso autoinmune final y que controlan el mecanismo que produce la injuria de la célula beta pancreática, es cuando la masa de células betas disminuye al 10%, y tenemos el comienzo clínico de la enfermedad (DM tipo 1).

El inicio del proceso autoinmune está marcado por la presentación de un péptido diabetogénico al sistema inmune el cual puede tener diversos orígenes y de los cuales se pueden mencionar algunos antígenos virales, antígenos dietarios o la propia presentación de autoantígenos. Este fenómeno produce una respuesta inmu-



nológica que en su fase activa genera una pérdida general en la tolerancia hacia el péptido diabetogénico.(13)

En definitiva 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 terapéuticos.

Utilidad de la determinación de los distintos autoanticuerpos

Los antígenos reconocidos por estos anticuerpos incluyen: ICA (islet cell antibodies), GAD (ácido glutámico descarboxilasa), IA-2 (proteína tirosina fosfatasa), e insulina (IAA) .La incorporación de ZnT8A, en combinación con los marcadores clásicos, incrementa la sensibilidad diagnóstica de autoinmunidad de un 84% a un 93%, ratificando que ZnT8A constituye un marcador humoral adicional a la tríada ya existente. Además, a diferencia de lo que ocurre con GAD e IA-2, ZnT8 es un antígeno específico de célula beta por lo que la detección de ZnT8A pone en evidencia un daño específico de dichas células.(14)

Cabe destacar que es de sumo interés la inclusión de la determinación de ZnT8A en pacientes con comienzo dudoso de DM tipo 1 ya que permite disminuir el porcentaje de DM tipo 1B o idiopática. Asimismo, la inclusión de este marcador en individuos de riesgo (familiares en primer grado de pacientes con DM tipo 1) es esencial, en los ensayos terapéuticos de predi-cción y prevención de la DM tipo 1.(15)

En la actualidad se sabe que alrededor del 90% de los pacientes con diagnóstico reciente de DM1 poseen autoanticuerpos positivos para al menos uno de los cuatro antígenos antes mencionados. A pesar de que existe variabilidad en el patrón de la inmunidad, los anti-IAA son más frecuentes en niños pequeños, en cambio los autoanticuerpos para IA-2 a menudo disminuyen

después del diagnóstico y los anti-GAD tienden a persistir mayormente en el tiempo. (16)

Se ha debatido si la presencia de autoanticuerpos en pacientes adultos define un subtipo de diabetes, que a comienzos de la década de 1990, Tuomi y Zimmet denominaron diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, sus siglas en inglés) y que significó el advenimiento de nuevos conceptos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos.

Los resultados de los estudios en general han demostrado que los pacientes diabéticos adultos con autoinmunidad positiva: 1) son más jóvenes que los diabéticos tipo 2 (DM2) con auto-anticuerpos negativos; 2) presentan un menor índice de masa corporal; 3) tienen un deterioro más rápido de la masa ß celular; 4) mayor presencia de otras enfermedades autoinmunes especialmente hipotiroidismo; 5) más elevada prevalencia de complicaciones microangiopáticas.

El tipo y el título de autoanticuerpos también se vincularían con las características de la enfermedad, ya que la presencia de más de un autoanticuerpo o el alto título de alguno de ellos se asocia a una situación clínica similar a la diabetes tipo 1 (DM1) mientras que la presencia de un sólo anticuerpo y títulos bajos cercanos al punto de corte se relacionan a una situación clínica similar a la DM2.

La interpretación de la autoinmunidad en pacientes diabéticos adultos mayores es compleja y la evolución de la DM luego del diagnóstico puede ayudar a identificar grupos cuya presentación fisiopatológica y clínica es diferente.

Para identificar a pacientes referidos potencialmente como LADA se han propuesto tres criterios diagnósticos: - Edad mayor a 30 años al momento del diagnóstico.

- Positividad para al menos un autoanticuerpo de los encontrados en la DM1 (ICA, GADA, IA-2A, IAA).
- Ausencia de insulinoterapia durante al menos los primeros 6 meses desde el debut de la enfermedad.(17)



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrico: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:

La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
Mínimo de muestra 60 uL.
Fijación de complemento:
Mínimo de muestra 120 uL.



Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA ADENOVIRUS IgG **BORDETELLA PERTUSSIS IGA** BORRELIA IgG BORRELIA IgM CHIKUNGUNYA IgG CHIKUNGUNYA IgM CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IGA CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IGM CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH CYTOMEGALOVIRUS IgG CYTOMEGALOVIRUS IGG AVIDITY CYTOMEGALOVIRUS IgM **DENGUE IgG DENGUE IgM** DIPHTERIA IgG ECHINOCOCCUS IgG **EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IGG** EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IGM EPSTEIN-BARR EBNA IgG **FPSTFIN-BARR VCA InG** EPSTEIN-BARR VCA IgM II

HELICOBACTER PYLORI IQA

HELICOBACTER PYLORI IgG HSV1 SCREEN **HSV2 SCREEN** HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant HERPES SIMPLEX 1+2 IgM HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant INFLUENZA A IgA INFLUENZA A IgG INFLUENZA B IgA INFLUENZA B IgG LEGIONELLA PNEUMOPHILA LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG LEGIONELLA PNEUMOPHILA IGM LEGIONELLA URINARY ANTIGEN MEASLES IgG MEASLES IaM MUMPS IgG MUMPS IgM MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM Parvovirus B19 IgG Parvovirus B19 IgM POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG RUBELLA IgG AVIDITY RUBELLA IgG **RUBELLA IgM** SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT TETANUS IgG TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IGM TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY TOSCANA VIRUS IgG TOSCANA VIRUS IgM TOXOCARA IgG TOXOPLASMA IgA TOXOPLASMA IgG AVIDITY TOXOPLASMA IgG TOXOPLASMA IaM TRACHOMATIS IgA TRACHOMATIS IgG TREPONEMA IgG TREPONEMA IgM VARICELLA IgG VARICELLA IaM 25 OH VITAMIN D TOTAL

RESPIRATORY SYNCYTIAL IQA

ANA-SCREEN ENA-65 SM SS-A SS-B ScI-70 Cenp-B Jo-1 ds-DNA-G ds-DNA-M snRNP-C U1-70 RNP anti-CCP RF-G RF-M CALPROTECTIN CALPROTECTIN K CARDIOLIPIN-G CARDIOLIPIN-M BETA 2-GLYCOPROTEIN-G BETA 2-GLYCOPROTEIN-M DEAMIDATED GLIADIN-A DEAMIDATED GLIADIN-G

Autoinmunidad

ANA-8

GLIADIN-G tTG-A tTG-G ASCA-A ASCA-G GBM MPO PR3 TG a-TG a-TPO AMA-M2 I KM-1 INSULIN INTRINSIC FACTOR **FSH** LH PRI **TSH** fT4 fT3

Fijación del Complemento

BORRELIA IGG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

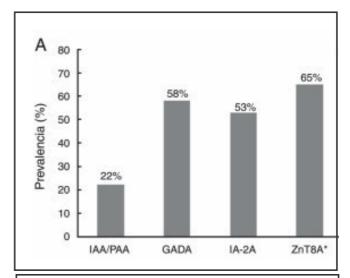
La determinación del anticuerpo contra ZnT8 realizada en gran cantidad de estudios ha demostrado que su frecuencia es alta en pacientes con DM1 y que este puede ser considerado como un marcador adicional para utilizarse en la pesquisa y progresión de la enfermedad. La determinación de anticuerpos anti- ZnT8 junto con otros marcadores clásicos como GAD e IA-2 debiera aumentar la sensibilidad de detección de autoinmunidad en la DM1.(18)

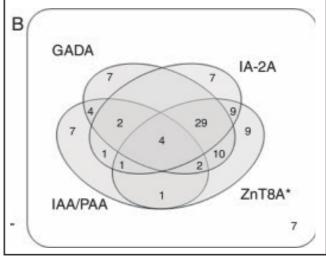
En nuestro país, Ridner et al.(19), estudiaron una posible subpoblación de pacientes diabéticos con características fisiopatológicas y clínicas particulares, y concluyeron que la presencia de autoanticuerpos en la población adulta mayor con diabetes de inicio posterior a los 65 años no obesa parece ser sustancialmente superior a la esperada. No solamente existe, sino que tiene una prevalencia alta. Por primera vez se incluye la determinación de cuatro anticuerpos, especialmente ZnT8. El autoanticuerpo más frecuentemente hallado fue el PAA, seguido del GADA y luego el ZnT8. El IA2A parece ser un marcador de menor utilidad. La utilización de los cuatro anticuerpos aumentó considerablemente el diagnóstico de autoinmunidad.

Por su parte, Faccinetti et al.(14), empleando un ensayo de radioligando determinaron la prevalencia de ZnT8A, calculada como el porcentaje de pacientes diabéticos detectados como positivos, en forma conjunta con la de los otros marcadores de autoinmunidad. De los 100 pacientes estudiados el 22% fue IAA/PAA+, el 58% GADA+, el 53% IA-2A+ y el 65% fue ZnT8A+ para al menos alguna de las variantes antigénicas empleadas (fig. 1A). Asimismo se analizó la sensibilidad combinada de los 4 marcadores (fig. 1B). Es de destacar que 9 pacientes con DM tipo 1 fueron positivos solo para ZnT8A y que la inclusión de dicho marcador disminuyó el porcentaje de pacientes que dieron negativo para los 4 autoanticuerpos a solo un 7%, reduciendo el número de casos de DM tipo 1B o idiopática.

>> Figura 1 – A) Histograma de prevalencias relativas para los marcadores IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A empleando los respectivos RBA en 100 muestras de pacientes argentinos con DM tipo 1.
B) Sensibilidad conjunta de los marcadores. Las

regiones de intersección indican el porcentaje de pacientes positivos para las diferentes combinaciones de autoanticuerpos. (14)





Cabe destacar que la determinación de anti-ZnT8 permite aumentar la estrategia de combinaciones para identificar subtipos de diabetes. Lampasona et al.(20), encontraron un 18,6% de anti-ZnT8 en pacientes de tipo LADA y un 1,7% en pacientes con DM2. Es por esta razón que los autores sugieren que los anticuerpos contra ZnT8 podrían ser marcadores útiles de autoinmunidad para distinguir subgrupos de pacientes con DM2 y diabetes LADA que anteriormente eran negativos para otros marcadores.

El fenómeno de autoinmunidad que caracteriza a la mayoría de los casos nuevos con DM1 ha encontrado una fuerte evidencia en una reciente publicación de Dang et al.(21), donde, además de la alta frecuencia descrita del anti-cuerpo anti-ZnT8 en DM1, se describe la asociación de este transportador con el proceso autoinmune mediado por células T.

CONCLUSIÓN >>>

Todos los estudios demuestran que la determinación de este autoanticuerpo mejora la predicción de la enfermedad, proporcionando evidencia de autoinmunidad y estableciendo una medida más sensible de este fenómeno cuando se combina con otros autoanticuerpos como anti-GAD y anti-IA-2.

BIBLIOGRAFÍA >>>

- 1- Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007:104:17040-5.
- 2-Wenzlau JM, Hutton JC, Davidson HW. New antigenic targets in type 1 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15:315-20.
- 3- Chimienti F, Devergnas S, Pattou F, Schuit F, Garcia-Cuenca R, Vandewalle B, et al. In $vivo\ expression\ of\ the\ zinc\ transporter\ ZnT8\ in\ glucose-induced\ insulin\ secretion.\ J\ Cell$ Sci. 2006;119:4199-206.
- 4- Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cellspecific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. Diabetes. 2004;53:2330-7.
- 5- Endocrinology: Adult and pediatric (Seventh Edition) Chapter 31-Biosynthesis, processing and Secretion of the Islet Hormones: Insulin, Islet Amyloid Polypeptide (Amylin), Glucagon, Somatostatin, and Pancreatic Polypeptide. (2016). Obtenido de http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323189071000317
- 6-Lu M, Fu D. Structure of the zinc transporter YiiP. Science. 2007;317:1746-8.
- 7- Figueredo, C P; Poskus, E; Sociedad Argentina de Diabetes; Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes; 45; 2; 7-2011; 108-117
- 8-Long AE, Gooneratne T, Rokni S, Williams AJ, Bingley PJ. The Role of autoantibodies

- to Zinc Transporter 8 in Prediction of Type 1 Diabetes in Relatives: Lessons from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2012: 97: 632-637.
- 9- Wenzlau, Janet, Zinc transporter 8 (ZnT8) autoantibodies [internet], 2016 Apr 4: Diapedia 2105812817 rev. no. 9.
- 10- Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003;26:536-8.
- 11- Zimmet PZ, Elliott RB, Mackay IR, Tuomi T, Rowley MJ, Pilcher CC, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin in islet cell antibody positive presymptomatic type 1 diabetes mellitus: Frequency and segregation by age and gender. Diabet Med. 1994;11:866-71.
- 12- Report of a WHO Study Group. Diabetes mellitus. World Health Organ Tech Rep Ser. 1985;727:1-113.
- 13- Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol Rev. 2011; 91: 79-118.
- 14- Faccinetti NI, Rovitto BD, Guerra LL, Sabljic AV, Iacono RF, Trifone L, Poskus E, Trabucchi A, Valdez SN. Detección y caracterización de autoanticuerpos anti-ZnT8 en pacientes argentinos con diabetes mellitus tipo 1 - Rev Argent Endocrinol Metab.
- 15- Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity .2008;41: 11-
- 16- Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of type 1 diabetes mellitus. J Diabetes . 2011;3: 48-57.
- 17-Palmer JP, Hampe CS, distinct from type I diabetes or just type I diabetes at an older age? Diabetes, 2005;54 (S2): S62-7.
- 18- Salas PF, Codner DE, Ávila AA, Carrasco PE, Pérez BF. Frecuencia de anticuerpos anti-ZnT8 en diabéticos tipo 1. Rev. chil. endocrinol. Diabetes . 2012; 5(3)
- 19- Ridner E, Yohena S, Tornelli FA, Muller C, Díaz S, Lovecchio S, Faccinetti NI, Penas Steinhard A, Valdez S, Guerra L, Frechtel G. Autoinmunidad contra la célula Beta en el Adulto mayor con Diabetes Tipo 2: Impacto Clínico, Metabólico y Terapéutico. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 49 N° 1 Marzo de 2015: 05-12 ISSN 0325-5247
- 20- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, et al. Zinc $transporter\,8\,antibodies\,complement\,GAD\,and\,IA-2\,antibodies\,in\,the\,identification\,and$ characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. Diabetes Care . 2010;33: 104-108.
- 21- Dang M, Rockell J, Wagner R, Wenzlau JM, Yu L, Hutton JC, et al. Human type 1 diabetes is associated with T cell autoimmunity to zinc transporter 8. J Immunol . 2011; 186:6056-6063.





PORQUE PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES 12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO

μGΛSES

Analizador de pH y Gases en Sangre

> pH pCO₂ DO2

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO **ILIMITADOS**

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "









SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO





