

# Insulin

Insulina

12017547 122

100 testes

cobas

## Português

### Função

Imunoensaio para determinação quantitativa in vitro da insulina humana em soro e plasma humanos. A determinação da insulina é utilizada no diagnóstico e na terapêutica de várias doenças do metabolismo dos hidratos de carbono, incluindo diabetes mellitus e hipoglicemia.

O imunoensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Elecsys 1010/2010 e MODULAR ANALYTICS E170 (Módulo Elecsys) da Roche.

### Características<sup>1,2,3,4,5</sup>

A insulina é uma hormona peptídica com um peso molecular de aproximadamente 6000 daltons. É segregada pelas células B do pâncreas e passa para a circulação via veia portal e fígado. A insulina é geralmente libertada por impulsos, ocorrendo o ciclo da glucose paralela normalmente cerca de 2 minutos antes do ciclo de insulina.<sup>1</sup>

A molécula de insulina é constituída por duas cadeias polipeptídicas, a cadeia  $\alpha$  com 21 e a cadeia  $\beta$  com 30 aminoácidos. A biosíntese da hormona tem lugar nas células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans, na forma de pré-insulina de cadeia simples, que é imediatamente clivada para produzir pró-insulina.

As proteases específicas clivam a pró-insulina em insulina e peptídeo C, que passam para a corrente sanguínea simultaneamente. Cerca de metade da insulina, mas praticamente nenhuma quantidade de peptídeo C, fica retida no fígado. A insulina circulante tem uma semivida de 3-5 minutos e degrada-se preferencialmente no fígado, ao passo que a inactivação da excreção de pró-insulina e de peptídeo C tem lugar principalmente nos rins.

A sequência de aminoácidos da insulina permaneceu superevidentemente constante durante a evolução, o que permitiu que, antes do desenvolvimento de insulina humana geneticamente modificada, fosse possível utilizar com êxito insulina suína ou bovina na terapêutica da diabetes mellitus.<sup>2</sup>

A acção da insulina é mediada por receptores específicos, e consiste principalmente na facilitação da captação de açúcar pelas células do fígado, tecidos gordos e musculatura; é esta a base da sua acção hipoglicémica.

As determinações de insulina no soro são realizadas principalmente em doentes com sintomas de hipoglicemia. São utilizadas para determinar os quocientes de glucose/insulina e para clarificar questões relacionadas com a secreção de insulina, por exemplo, através do teste de tolbutamida e no teste de glucagon, ou na avaliação dos testes de tolerância à glucose oral ou de provocação de fome.

Apesar de a adequação da síntese pancreática da insulina ser frequentemente avaliada através da determinação de peptídeo C, geralmente é necessário determinar a insulina. Por exemplo, a administração terapêutica de insulinas de origem não humana pode dar origem à formação de anticorpos anti-insulina. Neste caso, a determinação da concentração de insulina do soro revela a quantidade de hormona livre (e, por conseguinte, biologicamente activa), ao passo que a determinação do peptídeo C é uma determinação da secreção de insulina endógena total do doente.<sup>3,4</sup>

Uma perturbação do metabolismo da insulina influencia de forma significativa vários processos metabólicos. Uma concentração demasiado baixa de insulina livre, biologicamente activa pode dar origem ao desenvolvimento de diabetes mellitus. As possíveis causas deste fenómeno podem ser a destruição das células  $\beta$  (diabetes tipo I), uma redução da actividade da insulina ou uma redução da síntese pancreática (diabetes tipo II), anticorpos circulantes contra a insulina, libertação retardada da insulina ou ausência (ou inadequação) dos receptores de insulina.

Por outro lado, geralmente, a causa da hipoglicemia é a secreção autónoma e não regulada de insulina. Este problema de saúde é provocado pela inibição da gluconeogénese, por exemplo, em resultado de insuficiência hepática ou renal grave, de adenoma das células do ilhéu ou de carcinoma. A hipoglicemia pode, no entanto, ser também provocada intencionalmente ou não intencionalmente (hipoglicemia fictícia).

Em 3% das pessoas com redução da tolerância à glucose, o estado metabólico deteriora-se dando origem à diabetes mellitus ao fim de algum tempo. A redução da tolerância à glucose durante a gravidez requer sempre tratamento. O risco claramente elevado de mortalidade do feto requer uma monitorização intensiva.

O ensaio Elecsys Insulin utiliza dois anticorpos monoclonais que, em conjunto, são específicos da insulina humana.

### Princípio do teste

Técnica de sandwich. Duração total do ensaio: 18 minutos.

- 1ª incubação: Insulina de uma amostra de 20  $\mu$ l, um anticorpo monoclonal biotilado específico da insulina e um anticorpo monoclonal específico da insulina marcado com complexo de ruténio<sup>a</sup> reagem entre si e formam um complexo sandwich.
- 2ª incubação: Após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interacção da biotina e da estreptavidina.
- A mistura de reacção é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não ligados são então removidos com ProCell. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
- Os resultados são determinados com base numa curva de calibração, que é gerada especificamente pelo analisador por uma calibração de 2 pontos, e uma curva principal incluída no código de barras do reagente.

a) Complexo Tris(2,2'-bipiridil)ruténio(II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo de reagentes Elecsys Insulin, Ref. 12017547 - 100 testes

- M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 ml:  
Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/ml, capacidade de fixação: 470 ng biotina/mg micropartículas; conservante.
- R1 Anticorpo anti-insulina-biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:  
Anticorpo monoclonal biotilado anti-insulina (ratinho) 1 mg/l;  
tampão MES 50 mmol/l, pH 6,0; conservante.
- R2 Anticorpo anti-insulina-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tampa preta), 1 frasco, 10 ml:  
Anticorpo monoclonal anti-insulina (ratinho) marcado com complexo de ruténio 1,75 mg/l; tampão MES 50 mmol/l, pH 6,0; conservante.

### Precauções e advertências

Para utilização em diagnóstico in vitro.

Respeite as precauções normais de manuseamento de reagentes laboratoriais. Elimine todos os resíduos de acordo com os regulamentos locais. Ficha de segurança fornecida a pedido, para uso profissional.

**Evite a formação de espuma com todos os reagentes e com todo o tipo de amostras (amostras de pacientes, calibradores e controlos).**

### Preparação dos reagentes

Os reagentes do dispositivo foram incluídos numa unidade pronta a ser utilizada que não pode ser separada.

Toda a informação necessária ao correcto funcionamento é introduzida no analisador através dos respectivos códigos de barras do reagente.

### Conservação e estabilidade

Conservar a 2-8°C.

Coloque o dispositivo de reagentes Elecsys Insulin **na vertical** para assegurar a total disponibilidade das micropartículas durante a mistura automática, antes da utilização.

Estabilidade:

em frasco fechado a 2-8°C:	até ao fim do prazo de validade indicado
após abertura a 2-8°C:	12 semanas
nos analisadores MODULAR ANALYTICS E170:	4 semanas
nos analisadores Elecsys 2010:	4 semanas
nos analisadores Elecsys 1010:	4 semanas (guardado alternadamente no frigorífico e no analisador - temperatura ambiente 20-25°C; até 20 horas no total quando aberto)

### Colheita e preparação das amostras

Apenas as amostras indicadas em seguida foram testadas e consideradas aceitáveis.

O soro é colhido em tubos de amostra padrão ou com gel separador.



Plasma tratado com heparina-Li, EDTA-K<sub>3</sub> e citrato de sódio. A hemólise interfere, uma vez que as peptidases que degradam a insulina são libertadas pelos eritrócitos.<sup>6</sup>

Critério: Recuperação dentro de 90-110% do valor sérico ou declive 0,9-1,1 + intercepção dentro de  $\pm 2 \times$  sensibilidade analítica + coeficiente de correlação > 0,95.

Estabilidade: 4 horas a 15-25°C, 24 horas a 2-8°C, 6 meses a -20°C. Congelar apenas uma vez.<sup>7</sup>

Os diferentes tipos de amostras incluídos na lista foram testados com base numa selecção de tubos de colheita de amostras comercialmente disponíveis na altura em que o teste foi realizado, i.e. nem todos os tubos dos diferentes fabricantes disponíveis no mercado foram testados. Os sistemas de colheita de amostras de diferentes fabricantes podem, por sua vez, conter materiais diferentes que, em alguns casos, podem afectar os resultados dos testes. Ao utilizar amostras em tubos primários (sistemas de colheita de amostras), consulte as instruções do fabricante dos tubos.

As amostras que contêm precipitado têm de ser centrifugadas antes da realização do ensaio. Não utilize amostras inactivadas por calor. Não utilize amostras e controlos estabilizados com azida.

Antes da determinação, certifique-se de que as amostras dos pacientes, os calibradores e os controlos estão à temperatura ambiente (20-25°C).

Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras, os calibradores e os controlos colocados no analisador deverão ser analisados no prazo de duas horas.

## Materiais fornecidos

Consulte a secção "Reagentes - soluções de trabalho".

## Materiais necessários (mas não fornecidos)

- Ref. 12017504, Elecsys Insulin CalSet, para 4 x 1 ml
- Ref. 03609979, Elecsys PreciControl MultiAnalyte, para 2 x 2 ml cada de PreciControl MultiAnalyte 1 e 2 ou Ref. 11731416, Elecsys PreciControl Universal, para 2 x 3 ml cada de PreciControl Universal 1 e 2
- Equipamento normal de laboratório
- Analisadores Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Acessórios para os analisadores Elecsys 1010 e 2010:

- Ref. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml de tampão do sistema
- Ref. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml de aditivo para água de lavagem
- Ref. 11933159, Adaptador para SysClean
- Ref. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvetes de reacção ou Ref. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 de cuvetes de reacção
- Ref. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pontas de pipeta

Acessórios para o analisador MODULAR ANALYTICS E170:

- Ref. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l de tampão do sistema
- Ref. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 03023141, PC/CC-Cups, 50 cuvetes para pré-aquecimento do ProCell M e do CleanCell M antes de usar
- Ref. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante a mudança de reagentes
- Ref. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 tabuleiros x 84 cuvetes de reacção ou pontas de pipeta, sacos para lixo
- Ref. 03023150, Wasteliner, sacos para lixo
- Ref. 03027651, SysClean Adapter M

Acessórios para todos os analisadores:

- Ref. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml de solução de limpeza do sistema

Apenas disponível nos EUA:

- Ref. 12144085 Elecsys Insulin CalCheck, 3 intervalos de concentração

## Realização do ensaio

Para assegurar a correcta execução do ensaio, é importante cumprir as instruções fornecidas neste documento para o analisador utilizado.

Consulte o manual do operador apropriado para obter informações mais específicas sobre o ensaio feito no analisador.

A ressuspensão das micropartículas é efectuada automaticamente antes de usar. Introduza os parâmetros específicos do teste através dos códigos de barras dos reagentes. Se, em algum caso excepcional, não for possível ler o código de barras, o código numérico de 15 dígitos deverá ser introduzido manualmente.

**Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010:** Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20°C e coloque-os no disco dos reagentes (20°C) do analisador. Evite a formação de espuma. O sistema regula **automaticamente** a temperatura dos reagentes e a abertura/fecho dos frascos.

**Analisadores Elecsys 1010:** Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20-25°C e coloque-os no disco dos reagentes/amostras do analisador (temperatura ambiente a 20-25°C). Evite a formação de espuma. **Abra** as tampas dos frascos **manualmente** antes de usar e **feche manualmente** depois de usar. Conserve a 2-8°C depois de usar.

## Calibração

Rastreabilidade: Este método foi padronizado utilizando o "1st IRP WHO Reference Standard 66/304 (NIBSC)".

Cada dispositivo de reagentes Elecsys Insulin contém um código de barras com informações específicas para a calibração do lote de reagentes em questão. A curva principal previamente definida é adaptada ao analisador através do dispositivo Elecsys Insulin CalSet.

**Frequência das calibrações:** Uma calibração por lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., dentro de um máximo de 24 horas após ter sido registado no analisador). Devem ser feitas as seguintes recalibrações:

**Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010:**

- passado 1 mês (28 dias) quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- passados 7 dias (quando se utiliza o mesmo dispositivo de reagentes no analisador)

**Analisadores Elecsys 1010:**

- com cada dispositivo de reagentes
- passados 7 dias (temperatura ambiente de 20-25°C)
- passados 3 dias (temperatura ambiente de 25-32°C)

**Para todos os analisadores:**

- conforme necessário: p. ex., em resultados de ensaios de controlo de qualidade fora dos limites especificados.

## Controlo de qualidade

Para o controlo de qualidade, utilize Elecsys PreciControl MultiAnalyte 1 e 2 ou Elecsys PreciControl Universal 1 e 2.

Adicionalmente pode ser utilizado outro material de controlo adequado.

Efectue os controlos dos diversos intervalos de concentração como determinações simples, pelo menos uma vez em cada 24 horas, quando o teste estiver a ser utilizado, uma vez por dispositivo de reagentes e a seguir a cada calibração. Os intervalos e limites de controlo devem ser adaptados às exigências específicas de cada laboratório. Os valores obtidos devem situar-se dentro dos limites definidos.

Cada laboratório deve estabelecer as medidas correctivas a tomar no caso de os valores se situarem fora dos limites.

**Nota:** Os controlos comerciais podem conter insulina de origem animal. Ao avaliar os resultados, tem de ser tida em consideração a reactividade cruzada correspondente deste teste; consulte "Especificidade analítica".

## Cálculo

O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra (em  $\mu\text{U/ml}$  ou  $\text{pmol/l}$ ).

Factores de conversão:  $\mu\text{U/ml} \times 6,945 = \text{pmol/l}$   
 $\text{pmol/l} \times 0,144 = \mu\text{U/ml}$

## Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 1.539  $\mu\text{mol/l}$  ou < 90 mg/dl), lipemia (Intralipid < 1.800 mg/dl) e biotina < 246 nmol/l ou < 60 ng/ml.

Critério: recuperação dentro de  $\pm 10\%$  do valor inicial. A hemólise interfere.

Nos doentes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e. > 5 mg/dia), as amostras só deverão ser colhidas no mínimo 8 horas após a última administração de biotina.



# Insulin

Insulina

cobas

Não foi observada interferência do factor reumatóide até uma concentração de 18.900 UI/ml.

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de insulina até 20.000 µU/ml ou 138.900 pmol/l.

Foram efectuados testes in vitro com 20 fármacos frequentemente utilizados. Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

As amostras de doentes tratados com insulina bovina, suína ou humana por vezes contêm anticorpos anti-insulina que podem afectar os resultados do teste.<sup>2,8,9</sup>

Tal como acontece com todos os testes que contêm anticorpos monoclonais de rato, este teste pode produzir resultados errados em amostras colhidas em pacientes tratados com este tipo de anticorpos ou que os receberam para fins de diagnóstico.

O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para o ruténio.

O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para a estreptavidina.

Quando o objectivo é o diagnóstico, os resultados devem ser sempre interpretados em conjunto com a anamnese do paciente, o exame clínico e outros resultados.

## Intervalo de medição

0,200-1.000 µU/ml ou 1,39-6.945 pmol/l (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 0,200 µU/ml (< 1,39 pmol/l) e os valores acima do intervalo de medição como > 1.000 µU/ml (> 6.945 pmol/l).

## Diluição

Não necessária devido à grande amplitude do intervalo de medição.

## Valores teóricos

Os estudos feitos com o ensaio Elecsys Insulin, num centro clínico alemão, com amostras de 57 indivíduos saudáveis, em jejum, produziram os seguintes resultados (intervalo do percentil 5-95): 2,6-24,9 µU/ml (17,8-173 pmol/l)

Status: Elecsys Insulin MCE nos analisadores Elecsys 1010/2010, Estudo N.º.: B99P027 de 29 Março de 2001.

Cada laboratório deve verificar a transferibilidade dos valores teóricos para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar os seus próprios intervalos de referência.

## Dados específicos sobre o desempenho

São apresentados a seguir dados representativos do desempenho nos analisadores. Os resultados podem diferir de laboratório para laboratório.

## Precisão

A reprodutibilidade foi determinada com reagentes Elecsys, uma pool de soros humanos e controlos de acordo com um protocolo modificado (EP5-A) do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards): 6 vezes por dia durante 10 dias (n = 60), precisão intra-ensaio no analisador MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Obtiveram-se os seguintes resultados:

Elecsys 1010/2010	Precisão intra-ensaio			Precisão total				
	Média		DP	CV	DP		CV	
Amostra	µU/ml	pmol/l	µU/ml	pmol/l	%	µU/ml	pmol/l	%
SH <sup>b</sup> 1	6,36	44,2	0,12	0,83	1,9	0,16	1,11	2,6
SH 2	20,9	145	0,39	2,71	1,9	0,59	4,10	2,8
SH 3	747	5.188	15,1	105	2,0	18,6	129	2,5
PC U <sup>c</sup> 1	25,2	175	0,38	2,64	1,5	0,62	4,31	2,5
PC U2	88,3	613	1,53	10,6	1,7	1,87	13,0	2,1

b) SH = soro humano

c) PC U = PreciControl Universal

## MODULAR ANALYTICS E170

Amostra	Precisão intra-ensaio					Precisão total				
	Média		DP	CV		Média		DP	CV	
	µU/ml	pmol/l	µU/ml	pmol/l	%	µU/ml	pmol/l	µU/ml	pmol/l	%
SH 1	5,93	41,2	0,09	0,62	1,5	6,85	47,6	0,34	2,33	4,9
SH 2	14,5	101	0,13	0,92	0,9	16,7	116	0,62	4,28	3,7
SH 3	49,9	346	0,58	4,05	1,2	55,1	383	1,86	12,9	3,4
SH 4	399	2.768	3,32	23,1	0,8	425	2.949	10,0	69,6	2,4
PC U1	26,9	187	0,19	1,34	0,7	22,5	156	1,03	7,17	4,6
PC U2	78,3	544	0,68	4,75	0,9	76,9	534	2,02	14,0	2,6

## Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)

0,20 µU/ml (1,39 pmol/l)

O limite de detecção representa o nível de analito mais baixo mensurável passível de ser distinguido de zero. É calculado como o valor situado dois desvios padrão (DP) acima do padrão mais baixo (calibrador principal, padrão 1 + 2 DP, precisão intra-ensaio, n = 21).

## Comparação dos métodos

a) Uma comparação do teste Elecsys Insulin (y) com o método Enzymun-Test Insulin (x), utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações (em µU/ml):

Número de amostras medidas: 99

Passing/Bablok <sup>10</sup>	Regressão linear
y = 1,00x - 1,16	y = 0,92x + 0,59
τ = 0,844	r = 0,958
DP (md68) = 2,30	Sy.x = 3,42

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 3,9 e 80 µU/ml (aprox. 27 e 550 pmol/l).

b) Uma comparação do teste Elecsys Insulin (y) com um teste de insulina à venda no mercado (x), utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações (em µU/ml):

Número de amostras medidas: 99

Passing/Bablok <sup>10</sup>	Regressão linear
y = 0,89x - 0,62	y = 0,93x - 1,02
τ = 0,935	r = 0,981
DP (md68) = 0,72	Sy.x = 2,99

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 1 e 118 µU/ml (aprox. 7 e 820 pmol/l).

## Especificidade analítica

No caso dos anticorpos monoclonais utilizados, observaram-se as seguintes reacções cruzadas:

	Substância testada	Reactividade cruzada (%)
Insulina bovina	17.360 pmol/l	25,0
Insulina suína	8.334 pmol/l	19,2
Pró-insulina humana	1.000 ng/ml	0,05
Peptídeo C	100 ng/ml	n.d. <sup>d</sup>
Glucagão	1.000 pg/ml	n.d.
Somatostatina	100 pg/ml	n.d.
Factor de crescimento I tipo insulina	6.579 pmol/l	0,04

d) n.d. = não detectável

Os resultados obtidos para a reactividade cruzada com análogos recombinantes da insulina em vários métodos para determinação da insulina foram publicados, por exemplo, por duas equipas em França e nos EUA.<sup>9,11,12</sup> Owen et al.<sup>12</sup> obtiveram os seguintes resultados para o teste Elecsys Insulin: A insulina lispro, a insulina aspart, e a insulina glargine foram testadas cada uma em concentrações de 30, 100, 300, e 1.000 mU/l na ausência total de insulina. Os resultados obtidos foram inferiores ao limite de detecção do teste Elecsys Insulin (< 0,2 µU/ml ou < 1,39 pmol/l) para todas as concentrações testadas.



# Insulin

## Insulina

cobas

Além disso, os resultados estão correlacionados com os publicados previamente por Sapin et al. para insulina lispro.<sup>9</sup>

### Bibliografia

1. Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979;301:1023-1027.
2. Fiedler H. Basiswissen Labordiagnostik: Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom. Broschüre Roche Diagnostics 1999;14,67 Best.-Nr. 1951769.
3. Arqvist H, Olsson PO, von Schenck H. Free and Total Insulin as Determined after Precipitation with Polyethylene Glycol: Analytical Characteristics and Effects of Sample Handling and Storage. *Clin Chem* 1987;33(1):93-96.
4. Gerbitz KD. Pankreatische B-Zellen Peptide: Kinetik und Konzentration von Proinsulin, Insulin und C-Peptid in Plasma und Urin, Probleme der Meßmethoden, klinische Aussage und Literaturübersicht. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980;18(6):313-326.
5. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;36(5):541-564.
6. Chevenne D, Letailleur A, Trivin F, Porquet D. Effect of Hemolysis on the Concentration of Insulin in Serum Determined by RIA and IRMA. *Clin Chem* 1998;44(2):354-356.
7. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:18-19. ISBN 3-928865-22-6.
8. Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995:366-367.
9. Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, Pinget M, Grucker D. Elecsys Insulin Assay: Free Insulin Determination and the Absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. *Clin Chem* 2001;47:602-605.
10. Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.
11. Owen WE, Roberts WL. Letter to the Editor: Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. *Clin Chem* 2004;50(1):257-259.
12. Sapin R. Review: Insulin Assays: Previously Known and New Analytical Features. *Clin Chem* 2003;49(3+4):113-121.

### NOTA PARA O COMPRADOR: LIMITED LICENSE

A aquisição deste produto permite que o comprador o utilize exclusivamente para o diagnóstico in vitro humano pela tecnologia ECL. Nenhuma patente geral ou outra licença de qualquer tipo é concedida com esta aquisição, à exceção do direito específico de uso, adquirido através da compra deste dispositivo. Este produto não pode ser usado pelo comprador na pesquisa/desenvolvimento em ciências da vida, em testes de auto-diagnóstico, na identificação/desenvolvimento de drogas ou em qualquer utilização ou teste veterinário, alimentar, de água ou ambiental.

Para mais informações, consulte o manual do operador adequado ao analisador, as folhas de aplicação respectivas, a informação do produto e os folhetos informativos de todos os componentes necessários.

As alterações ou os acréscimos significativos estão assinalados por uma barra de alteração na margem. As alterações dos parâmetros de teste do código de barras do reagente que já foram introduzidas devem ser editadas manualmente.

©2005 Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

