

03052001 190

100 testes

**Português****Função**

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro da globulina ligante de hormonas sexuais em soro e plasma humanos.

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**

A globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG - Sex Hormone-Binding Globulin) é a proteína que transporta a testosterona e o estradiol no sangue. É uma glicoproteína de grandes dimensões com um peso molecular de cerca de 95 kD, e existe como homodímero composto por duas subunidades idênticas. Cada subunidade contém duas pontes de dissulfureto.<sup>1</sup>

Os esteróides planos C<sup>18</sup> e C<sup>19</sup> com um grupo hidroxílico 17 $\alpha$  fixam-se particularmente bem,<sup>2,3</sup> ao passo que os 17-cetoesteróides C<sup>19</sup>, como a dehidroepiandrostenediona (DHEA) e a androstendiona, não se fixam tão facilmente. A SHBG tem uma elevada afinidade de ligação para a dihidrotestosterona (DHT), uma afinidade média para a testosterona e o estradiol, e apenas baixa afinidade para a estrona, a DHEA, a androstendiona e o estriol.

A SHBG liga reversivelmente os esteróides sexuais. A albumina, que existe em concentrações muito superiores à SHBG, também liga esteróides sexuais – embora com uma afinidade de ligação claramente inferior (por exemplo, cerca de 100 vezes mais baixa do que a da testosterona).

A SHBG tem uma semi-vida de aproximadamente 7 dias, e é produzida principalmente pelo fígado. A sua síntese e secreção são reguladas pelo estrogénio.<sup>4,5</sup> As concentrações séricas de SHBG dependem da quantidade, duração e tipo de estrogénio aplicado, assim como da forma como a regulação é feita. Os androgénios e os gestagénios com acção residual androgénica têm o efeito oposto.

No soro, a SHBG faz sobretudo o transporte de esteróides e a redução/regulação do efeito do androgénio.<sup>6,7</sup> A diminuição dos níveis de SHBG está associada a doenças em que estão presentes níveis elevados de androgénio ou em que o efeito do androgénio nos respectivos órgãos alvo é excessivo. Isto explica as diferenças entre sexos observadas entre homens e mulheres, especialmente durante a puberdade.

A determinação da SHBG pode ser um indicador importante de uma acção androgénica excessiva/crónica em que os níveis de androgénio estão normais, mas em que os sinais clínicos pareceriam indicar androgénios em excesso. A SHBG é um parâmetro suplementar útil na determinação do androgénio, quando se suspeita de uma concentração relativamente elevada de androgénio livre (por exemplo, testosterona).<sup>8</sup>

Ao calcular o índice de androgénio livre (FAI), também denominado índice de testosterona livre (FTI), a partir do rácio de testosterona total (TT) para SHBG [% FAI ou FTI = (TT/SHBG) \* 100], é possível determinar a quantidade aproximada de testosterona livre presente (FTc), uma vez que existe uma correlação directa entre o FAI e a FT. Se for também tida em consideração a testosterona ligada a albumina não especificamente, é possível calcular a testosterona biodisponível (BATc), que é a soma da testosterona livre com a fracção de testosterona ligada a albumina, calculada através da associação constante à albumina. Só a testosterona livre é biologicamente activa, sendo o melhor indicador da situação clínica do paciente. As testosteronas livre e biodisponível são também denominadas testosterona não ligada a SHBG, a qual pode ser obtida por precipitação da testosterona ligada a SHBG com sulfato de amónio, e por diálise de equilíbrio.<sup>9,10</sup>

Podem observar-se níveis de SHBG elevados em homens idosos e, com bastante frequência, em pacientes com hipertiroidismo e cirrose hepática. Os níveis de SHBG também aumentam quando se estão a tomar contraceptivos orais ou fármacos antiepilépticos. As grávidas apresentam concentrações séricas de SHBG marcadamente mais elevadas, devido ao inerente aumento da produção de estrogénios. Observa-se com frequência uma diminuição das concentrações de SHBG em casos de hipotiroidismo, síndrome de ovários poliquísticos, obesidade, hirsutismo, níveis de androgénios elevados, alopecia e acromegalia.

O teste Elecsys SHBG utiliza dois anticorpos monoclonais especificamente dirigidos contra a SHBG humana.

A reactividade cruzada com a  $\alpha_1$ -fetoproteína (AFP), globulina ligante de corticosteróides (CBG), DHT, estradiol, fibrinogénio, imunoglobulina A humana (IgA), imunoglobulina G humana (IgG), plasminogénio, globulina ligante da tiroxina (TBG), testosterona, tiroglobulina (Tg), transferrina e tirotopina (TSH) é insignificante.

**Princípio do teste**

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

- 1ª incubação: 10  $\mu$ l de amostra, um anticorpo monoclonal biotinilado específico de SHBG e um anticorpo monoclonal específico de SHBG 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 SHBG, Ref. 03052001 - 100 testes

- M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 ml:  
Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/ml; capacidade de ligação: 470 ng biotina/mg micropartículas; conservante.
- R1 Anticorpo anti-SHBG-biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:  
Anticorpo anti-SHBG monoclonal biotinilado (ratinho) 1,25 mg/l;  
tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,2; conservante.
- R2 Anticorpo anti-SHBG-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tampa preta), 1 frasco, 10 ml:  
Anticorpo anti-SHBG monoclonal (ratinho) marcado com complexo de ruténio 1,25 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,2; 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 SHBG **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
no analisador	7 semanas
MODULAR ANALYTICS E170:	
no analisador Elecsys 2010:	7 semanas
no analisador 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 ou plasma com heparina de lítio.

Não utilize plasma EDTA.

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: 3 dias a 2-8°C, 1 mês a -20°C. Congelar apenas uma vez.

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. 03052028, Elecsys SHBG CalSet, para 4 x 1 ml
- Ref. 11731416, Elecsys PreciControl Universal, para 2 x 3 ml cada de PreciControl Universal 1 e 2
- Ref. 03609987, Elecsys Diluent MultiAssay, 2 x 18 ml diluente de amostra
- 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. 03562131, Elecsys SHBG 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.

**Analisador 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 contra o "1st International Standard for SHBG" do "National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)", código 95/560.

Cada dispositivo de reagentes do teste Elecsys SHBG 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 Elecsys SHBG 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)

**Analisador 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 o 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.

## Cálculo

O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra em nmol/l, µg/ml ou mg/l (seleccionável).

Factores de conversão: nmol/l x 0,095 = µg/ml (mg/l)  
µg/ml (mg/l) x 10,53 = nmol/l

## Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina  $< 1.026 \mu\text{mol/l}$  ou  $< 60 \text{ mg/dl}$ ), hemólise (Hb  $< 1,8 \text{ mmol/l}$  ou  $< 2,9 \text{ g/dl}$ ), lipemia (Intralipid  $< 2.700 \text{ mg/dl}$ ) e biotina  $< 246 \text{ nmol/l}$  ou  $< 60 \text{ ng/ml}$ .

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

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

Não foi observada interferência do factor reumatóide até uma concentração de 1160 UI/ml.



Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de SHBG até 1000 nmol/l.

Foram efectuados testes in vitro com 16 fármacos frequentemente utilizados. Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

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.

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

0,350-200 nmol/l (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 0,350 nmol/l. Os valores acima do intervalo de medição são indicados como > 200 nmol/l (ou até 2.000 nmol/l para amostras diluídas 10 vezes).

#### Diluição

As amostras com concentrações de SHBG acima do intervalo de medição podem ser diluídas com o dispositivo Elecsys Diluent MultiAssay. A diluição recomendada é de 1:10 (feita automaticamente pelos analisadores MODULAR ANALYTICS E170/Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 20 nmol/l. Após a diluição manual, multiplique o resultado pelo factor de diluição. Após a diluição pelos analisadores, o software do analisador MODULAR ANALYTICS E170 e dos analisadores Elecsys 1010/2010 toma automaticamente em consideração a diluição ao calcular a concentração da amostra.

#### Valores teóricos

Foram efectuados estudos com o teste Elecsys SHBG em 6 centros clínicos na Bélgica, em Espanha e na Alemanha, com amostras de homens e mulheres aparentemente saudáveis. Os estudos clínicos que se concentraram na SHBG incluíram determinações em paralelo com o teste Elecsys Testosterone.

Os resultados foram avaliados em relação a SHBG, testosterona e a parâmetros vulgarmente utilizados, derivados de diferentes procedimentos de cálculo, incluindo a albumina como um parâmetro importante envolvido.<sup>9</sup>

- Índice de testosterona livre (% FTI) ou índice de androgénio livre (% FAI), calculados numa base molar/molar:  $FTI (\%) = (\text{testosterona em nmol/l} \div \text{SHBG em nmol/l}) \times 100$
- Testosterona livre calculada (FTc) em nmol/l e %
- Testosterona biodisponível calculada (BATc) em nmol/l e %

FTc e BATc foram calculadas via testosterona total, SHBG, e através da associação constante de albumina para testosterona e uma concentração média estimada de albumina de 4,3 g/dl.\*

De notar que este procedimento, que é aceitável como rotina, não é aplicável para soros de doentes que apresentem padrões de proteínas plasmáticas marcadamente anómalos. Nestes casos, a concentração de albumina real deve ser tida em consideração.<sup>9</sup>

\* Encontra-se disponível a pedido uma descrição detalhada do procedimento de cálculo. Consulte também a homepage no endereço [www.issam.ch/freetesto.htm](http://www.issam.ch/freetesto.htm).

Obtiveram-se os seguintes resultados:

#### SHBG e testosterona total

	N	SHBG (nmol/l)			Testosterona (nmol/l)		
		Med.	Perc. 5	Perc. 95	Med.	Perc. 5	Perc. 95
Homens saudáveis (17-65 anos)	143	29,9	14,5	48,4	13,7	4,51	26,3
Mulheres saudáveis (17-50 anos)	148	58,6	26,1	110	0,98	0,24	2,53
Mulheres na fase pós menopausa, sem terapêutica	16	36,3	14,1	68,9	0,53	0,13	2,38

#### Índice de testosterona livre ou índice de androgénio livre

	N	FTI ou FAI (%)		
		Med.	Perc. 5	Perc. 95
Homens saudáveis (17-65 anos)	143	47,2	15,5	102
Mulheres saudáveis (17-50 anos)	148	1,58	0,38	5,91
Mulheres na fase pós menopausa, sem terapêutica	16	1,68	0,39	7,44

#### Testosterona livre, calculada (ver texto acima)

	N	FTc (nmol/l)			FTc (%)		
		Med.	Perc. 5	Perc. 95	Med.	Perc. 5	Perc. 95
Homens saudáveis (17-65 anos)	143	0,303	0,091	0,579	2,17	1,59	2,95
Mulheres saudáveis (17-50 anos)	148	0,012	0,003	0,037	1,23	0,76	2,06
Mulheres na fase pós menopausa, sem terapêutica	16	0,010	0,002	0,037	1,68	1,09	2,67

#### Testosterona biodisponível, calculada (ver texto acima)

	N	BATc (nmol/l)			BATc (%)		
		Med.	Perc. 5	Perc. 95	Med.	Perc. 5	Perc. 95
Homens saudáveis (17-65 anos)	143	7,10	2,14	13,6	50,9	37,3	69,1
Mulheres saudáveis (17-50 anos)	148	0,27	0,07	0,86	28,9	17,8	48,3
Mulheres na fase pós menopausa, sem terapêutica	16	0,22	0,06	0,88	39,4	25,5	62,7

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	
Amostra	Média nmol/l	DP nmol/l	CV %	DP nmol/l	CV %
Soro humano 1	14,1	0,30	2,1	0,39	2,7
Soro humano 2	44,2	1,05	2,4	1,24	2,8
Soro humano 3	204	5,61	2,7	11,4	5,6
PreciControl U <sup>b</sup> 1	34,9	0,76	2,2	0,92	2,6
PreciControl U2	19,0	0,41	2,2	0,52	2,7

b) U = Universal

MODULAR ANALYTICS E170		Precisão intra-ensaio			Precisão total		
Amostra	Média nmol/l	DP nmol/l	CV %	Média nmol/l	DP nmol/l	CV %	
Soro humano 1	14,9	0,17	1,1	13,7	0,24	1,8	
Soro humano 2	45,7	0,60	1,3	42,0	0,89	2,1	
Soro humano 3	219	3,76	1,7	189	7,58	4,0	
PreciControl U1	35,3	0,46	1,3	33,1	0,63	1,9	
PreciControl U2	19,2	0,21	1,1	18,1	0,42	2,3	

### Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)

0,35 nmol/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

Uma comparação do teste Elecsys SHBG (y) com um teste de SHBG à venda no mercado (x), utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações:

Número de amostras medidas: 109

Passing/Bablok <sup>11</sup>	Regressão linear
$y = 1,17x - 3,26$	$y = 1,15x - 1,82$
$\tau = 0,909$	$r = 0,981$
$DP (md68) = 3,24$	$Sy.x = 4,15$

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 11,2 e 155 nmol/l.

### Especificidade analítica

Para os anticorpos monoclonais utilizados, não foram detectadas reacções cruzadas para as seguintes substâncias:

AFP, CBG, DHT, estradiol, fibrinogénio, IgA humana, IgG humana, plasminogénio, TGB, testosterona, Tg, transferrina e TSH.

### Bibliografia

- Petra PH. The plasma sex steroid binding protein (SBP or SHBG). A critical review of recent developments on the structure, molecular biology and function. J Steroid Biochem Molec Biol 1991;40:735-753.
- Avvakumov GV, Grishkovskaya I, Muller IA, Hammond GL. Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimer. J Biol Chem 2001;276:34453-34457.
- Hammond GL, Bochinfuso WP. Sex hormone-binding globulin/androgen-binding protein: steroid-binding and dimerization domains. J Steroid Biochem Molec Biol 1995;53:543-552.
- Burger HG. Androgen production in women. Fertil Steril 2002;77:3-5.
- Davis S. Testosterone deficiency in women. J Reprod Med 2001;46:291-306.
- Rosner W, Hryb DJ, Saeed Khan M, Nakhla AM, Romas NA. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. J Steroid Biochem Molec Biol 1999;69:481-485.
- Burger HG, Davis SR. The role of androgen therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:383-393.
- Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. Horm Res 1996;45:148-155.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666-3672.

- Morley JE, Patrick P, Perry III HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. Metabolism 2002;51:554-609.
- Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

### NOTA PARA O COMPRADOR: LIMITED LICENSE

A aquisição deste produto permite que o comprador o utilize exclusivamente para diagnóstico in vitro humano pela tecnologia ECL. Nenhuma patente geral ou outra licença de qualquer tipo, à excepção deste direito específico de uso de compra, é concedida por este meio. 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

