

total P1NP

Propeptídeo amino-terminal do procolagénio total tipo 1

03141071 190

100 testes

cobas

Português

Função

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro de P1NP total em soro e plasma humanos.

O teste Elecsys total P1NP destina-se a ser utilizado na monitorização da terapêutica após diagnóstico de osteoporose^{1,2,3} em mulheres pós-menopausa e em indivíduos a quem tenha sido diagnosticada doença óssea de Paget.^{4,5,6} 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

Mais de 90% de matriz de osso orgânico é constituída por colagénio de tipo I, que é preferencialmente sintetizado em osso.⁷ O colagénio de tipo I é derivado do procolagénio de tipo 1, que é sintetizado pelos fibroblastos e osteoblastos. O procolagénio de tipo 1 contém as extensões terminais N-(amino) e C-(carboxi). Estas extensões (propeptídeos) são removidas por proteases específicas durante a conversão do procolagénio em colagénio e subsequente incorporação na matriz óssea. A extensão medida por este ensaio é a amino-terminal, daí a designação P1NP - propeptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1. Consequentemente, este marcador, o P1NP, é um indicador específico da deposição do colagénio tipo 1, podendo ser, por isso, definido como um verdadeiro marcador da formação do osso.^{8,9} O P1NP é libertado durante a formação do colagénio de tipo 1 para o espaço intracelular e, eventualmente, para a corrente sanguínea. Pensa-se que o P1NP é libertado como estrutura trimérica (derivada da estrutura trimérica do colagénio), mas é rapidamente decomposto numa forma monomérica através dos efeitos da degradação térmica.^{10,11} O ensaio Elecsys P1NP detecta as duas fracções presentes no sangue, sendo por isso denominado P1NP total.¹²

Princípio do teste

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

- 1ª incubação: 20 µl de amostra e um anticorpo monoclonal biotinilado específico de P1NP são incubados em conjunto.
- 2ª incubação: Após a adição de micropartículas marcadas com estreptavidina e um anticorpo monoclonal específico de P1NP marcado com um complexo de ruténio^a, forma-se um complexo sandwich que se liga à fase sólida através da 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)₃²⁺)

Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo Elecsys total P1NP, Ref. 03141071 - 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-P1NP~biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpo monoclonal biotinilado anti-P1NP (ratinho) 2,5 mg/l;
tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,2; conservante. |
| R2 | Anticorpo anti-P1NP~Ru(bpy) ₃ ²⁺ (tampa preta), 1 frasco, 8 ml:
Anticorpo monoclonal anti-P1NP (ratinho) marcado com complexo de ruténio 2,5 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 total P1NP **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:	8 semanas
no analisador	8 semanas
MODULAR ANALYTICS E170:	
no analisador Elecsys 2010:	8 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.

Plasma tratado com Li-heparina e EDTA-K₃.

Critério: Recuperação dentro de 90-110% do valor sérico ou declive 0,9-1,1 + interceptação dentro de < ± 2 x sensibilidade analítica + coeficiente de correlação > 0,95.

Estável durante 24 horas a 15-25°C, 5 dias a 2-8°C, 6 meses a -20°C. As amostras podem ser congeladas e descongeladas no máximo 5 vezes sem efeitos adversos.

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 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. 03141080, Elecsys total P1NP CalSet, para 4 x 1 ml
- Ref. 11972227, Elecsys PreciControl Bone, para 2 x 2 ml cada de PreciControl Bone 1, 2 e 3
- Ref. 11732277, Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml de diluente de amostras ou Ref. 03183971, Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml de diluente de amostras
- 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



total P1NP

Propeptídeo amino-terminal do procolagénio total tipo 1

cobas

- 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. 03331466, Elecsys total P1NP 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 padrões de referência definidos precisamente por pesagem de P1NP nativo numa matriz de soro humano isenta de analito.

Cada conjunto de reagentes do teste Elecsys P1NP total 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 total P1NP 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.

O software do analisador verifica automaticamente a validade da curva e alerta para eventuais desvios.

Controlo de qualidade

Para o controlo de qualidade, utilize o Elecsys PreciControl Bone 1, 2 e 3. 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 do analito de cada amostra (em µg/l ou ng/ml).

Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 1.112 µmol/l ou < 65 mg/dl), hemólise (Hb < 1,1 mmol/l ou < 1,8 g/dl), lipemia (Intralipid < 2.000 mg/dl) e biotina < 205 nmol/l ou < 50 ng/ml.

Critério: recuperação dentro de ± 10% do valor inicial.

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.

Não foi observada interferência do factor reumatóide até uma concentração de 2.490 UI/ml.

Não foi observado qualquer efeito “high-dose hook” em concentrações de P1NP até 3.900 µg/l (ng/ml).

Foram efectuados testes in vitro com 28 fármacos frequentemente utilizados.

Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio. Os fármacos testados incluíram fármacos utilizados vulgarmente no tratamento da osteoporose, i.e. Ibandronato, Risedronato e Alendronato, assim como terapêuticas à base de estrogéneos (“TSH” = terapêutica de substituição hormonal) e ainda terapêuticas de suplementação de cálcio e vitamina D; nenhuma revelou evidências de 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.

O metabolismo ósseo pode ser afectado pela utilização de agentes citotóxicos. Os resultados obtidos em doentes tratados com essas terapêuticas devem ser interpretados com cautela.

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

5-1.200 µg/l ou 5-1.200 ng/ml (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 5 µg/l (< 5 ng/ml) e os valores acima do intervalo de medição como > 1.200 µg/l (> 1.200 ng/ml).

Diluição

As amostras que contêm concentrações de P1NP acima do intervalo de medição podem ser diluídas com o Elecsys Diluent Universal. A diluição recomendada é de 1:2 (feita automaticamente pelos sistemas MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 100 µg/l (> 100 ng/ml). 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.

Pode ser observado um comportamento de diluição não-linear quando são utilizados soros de indivíduos a quem foi diagnosticada insuficiência renal.



total P1NP

Propeptídeo amino-terminal do procolagénio total tipo 1

Valores teóricos

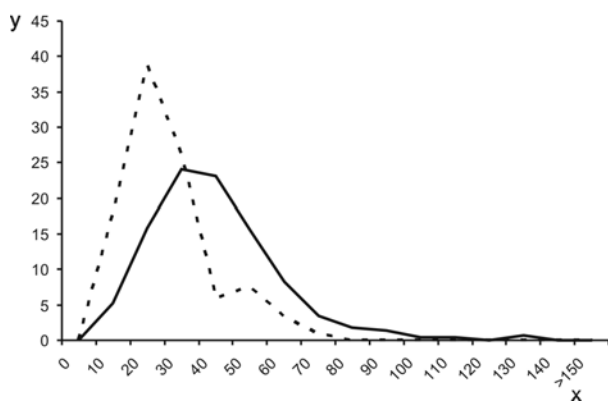
Os soros colhidos em 573 voluntários saudáveis do sexo feminino, inscritas num estudo sobre determinantes de perda óssea (OFELY^{12,13}) foram analisados para determinar os níveis de P1NP total. Obtiveram-se os seguintes resultados:¹⁴

	Pós-menopausa			Pré-menopausa
	Todas	TSH ^b sim	TSH não	Todas
N	444	154	290	129
5º percentil	16,27	14,28	20,25	15,13
Mediana	37,09	28,48	42,94	27,80
Média	40,43	31,74	45,05	30,10
95º percentil	73,87	58,92	76,31	58,59

b) TSH = pacientes a fazer terapêutica hormonal de substituição

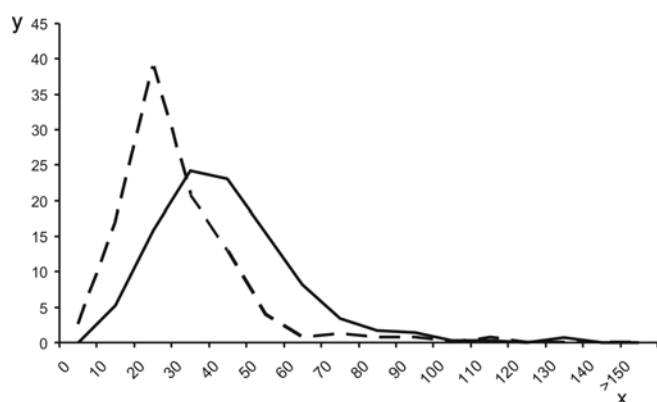
São apresentados a seguir histogramas de frequências onde são indicados os intervalos de concentração de P1NP total observados em mulheres normais pré-menopausa não tratadas versus mulheres pós-menopausa não tratadas (figura 1) e (figura 2) os intervalos de P1NP em mulheres pós-menopausa a fazer TSH versus em mulheres pós-menopausa que não estão a fazer TSH.

Figura 1: Frequência das concentrações de P1NP total (µg/l ou ng/ml) observadas em mulheres normais pré- (n = 129) e pós- (n = 290) menopausa, não tratadas



x: P1NP total (µg/l ou ng/ml) - - : pré-menopausa
y: Frequência (%) —: pós-menopausa

Figura 2: Efeito da terapêutica hormonal de substituição na distribuição da frequência da concentração de P1NP total (µg/l ou ng/ml) em mulheres pós-menopausa tratadas ("TSH sim"; n = 154) e não tratadas ("TSH não"; n = 290)



x: P1NP total (µg/l ou ng/ml) - - : TSH sim
y: Frequência (%) —: TSH não

A determinação do P1NP total revela uma variação circadiana ou sazonal mínima (aprox. 6%)^{15,16} e a ingestão de alimentos ou a dieta não demonstram ter nenhuma influência detectável nos níveis séricos observados.^{17,18}

Os níveis séricos significativamente elevados de P1NP total estão associados à presença de doença metastática óssea e também podem ser observados

em doentes com insuficiência renal. As doenças associadas a uma doença óssea secundária podem ter efeito nos níveis de P1NP total.

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 µg/l (ng/ml)	DP µg/l (ng/ml)	CV %	DP µg/l (ng/ml)	CV %
Amostra					
SH ^c 1	274	4,79	1,8	6,40	2,3
SH 2	271	5,64	2,1	6,44	2,4
SH 3	799	23,1	2,9	29,2	3,7
PC ^d Bone 1	59,7	1,38	2,3	1,74	2,9
PC Bone 2	575	12,5	2,2	16,8	2,9
PC Bone 3	1.160	25,6	2,2	32,0	2,8

c) SH = soro humano

d) PC = PreciControl

MODULAR ANALYTICS E170	Precisão intra-ensaio			Precisão total		
	Média µg/l (ng/ml)	DP µg/l (ng/ml)	CV %	Média µg/l (ng/ml)	DP µg/l (ng/ml)	CV %
Amostra						
SH 1	29,1	0,84	2,9	57,2	2,15	3,8
SH 2	222	1,8	0,8	226	9,06	4,0
SH 3	1.027	11,0	1,1	1093	46,1	4,2
PC Bone 1	57,7	0,79	1,4	58,3	2,64	4,5
PC Bone 2	560	11,5	2,1	601	14,9	2,5
PC Bone 3	1.037	15,4	1,5	1109	22,9	2,1

Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)

< 5 ng/ml (µg/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 total P1NP (y) com um teste de P1NP à venda no mercado (x), utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações (µg/l ou ng/ml):

Número de amostras medidas: 76

Passing/Bablok¹⁹

y = 1,01x + 1,73

r = 0,879

DP (md68) = 7,98

Regressão linear

y = 1,02x - 5,53

r = 0,981

Sy.x = 10,1

As concentrações das amostras variaram entre 19,7 e 319,5 µg/l (ng/ml).

Especificidade analítica

Foram observadas reações cruzadas < 1% com os seguintes analitos: β-CrossLaps, osteocalcina N-MID, hormona paratiróidea (PTH) e 25-OH vitamina D.



total P1NP

Propeptídeo amino-terminal do procologénio total tipo 1

cobas

Bibliografia

1. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11(4):295-303.
2. Garnero P, Stevens RE, Ayres SA, et al. Short-term effects of new synthetic conjugated estrogens on biochemical markers of bone turnover. *J Clin Pharmacol* 2002;42(3):290-296.
3. Sharp CA, et al. Effects of low- and conventional-dose transcutaneous HRT over 2 years on bone metabolism in younger and older post-menopausal women. *Eur J Clin Invest* 1996;26:763-771.
4. Alvarez L, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to treatment of Paget's disease. *Bone* 2001;29(5):447-452.
5. Alvarez L, et al. Components of biological variation of biochemical parameters in Paget's bone disease. *Bone* 2000;26(6):571-576.
6. Reid I, et al. Comparative response of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* (in press).
7. Burgeson RE. New collagens, new concepts. *Ann Rev Cell Biol* 1988;4:551-577.
8. Orum O, Hansen M, Jensen CH, et al. Procollagen type 1 N-terminal Propeptide (P1NP) as an indicator of type 1 collagen metabolism: ELISA development, reference interval, and hypovitaminosis D induced hyperparathyroidism. *Bone* 1996;19(2):157-163.
9. Brandt J, Frederiksen JK, Jensen CH and Teisner B. The N- and C- terminal propeptides of human procollagen type 1 (P1NP and P1CP): molecular heterogeneity and assay technology. Pgs. 73-81 In *Bone Markers Biochemical and Clinical perspectives*. Eds. Eastell R, Baumann M, Hoyle NR and Wiczorek L. Dunitz, London 2001.
10. Jensen CH, Hansen M, Brandt J, et al. Quantification of the N-terminal propeptide of human procollagen type 1 (P1NP): Comparison of ELISA and RIA with respect to different molecular forms. *Clin Chim Acta* 1998;269(1):31-41.
11. Brandt J, Krogh TH, Jensen CH, et al. Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type 1 in relation to assay technology. *Clin Chem* 1999;45(1):47-53.
12. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over four years: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-1621.
13. Garnero P, Sornay-Rendu E, Clausrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-1536
14. Garnero P. Personal communication. Documentação da Roche Diagnostics GmbH, Jan 2004.
15. Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, et al. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect upon bone turnover in adult growth hormone deficiency. *Bone* 2003;32(2):170-179.
16. Blumsohn A, Naylor KE, Timm W, et al. Absence of marked seasonal change in bone turnover: A longitudinal and multicentre cross-sectional study. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1274-1281.
17. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002;30(6):886-890.
18. Clowes JA, Robinson RT, Heller SR, et al. Acute changes of bone turnover and PTH induced by insulin and glucose: Euglycemic and hypoglycaemic hyperinsulinemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3324-3329.
19. 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

