

total P1NP

bendrasis prokolageno 1 tipo amino-terminalinis propeptidas

cobas®

REF	Σ	SYSTEM
03141071 190	100	<p>Elecsys 2010</p> <p>MODULAR ANALYTICS E170</p> <p>cobas e 411</p> <p>cobas e 601</p> <p>cobas e 602</p>

Lietuvių

Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas bendrojo P1NP koncentracijos nustatymui žmogaus serume ir plazmoje.

Šis tyrimas yra skirtas naudoti gydymo stebėsenai, diagnozavus osteoporozę^{1,2,3} pomenopauzinio amžiaus moterims ir pacientams, kuriems diagnozuota Paget kaulų liga.^{4,5,6}

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

Daugiau kaip 90 % organinės kaulų medžiagos sudaro 1 tipo kolagenas, kurio daugiausia sintetinama kauluose.⁷ 1 tipo kolagenas gaminamas iš 1 tipo prokolageno, kurį sintetina fibroblastai ir osteoblastai. 1 tipo prokolageno sudėtyje yra N-(amino) ir C-(karboksi) terminalinės grandinės. Šios terminalės (propeptidai) yra šalinamos veikiant specifinėms proteazėms, prokolageno virsmo į kolageną ir vėlesnio įsijungimo į kaulinę matricą metu. Šiuo tyrimu nustatoma amino terminalinė grandinė, arba kitaip, P1NP-1 tipo prokolageno amino-terminalinis-propeptidas. Šis žymuo, P1NP, yra specifinis 1 tipo kolageno kaupimo indikatorius, todėl gali būti apibrėžiamas, kaip kaulo formavimosi žymuo.^{8,9} P1NP atpalaiduojamas vykstant 1 tipo kolageno formavimuisi tarplasteliniame tarpe ir jo patekimo į kraujotaką metu. P1NP išlaisvinamas kaip trimerinė struktūra (sudaryta iš trimerinio kolageno struktūros), tačiau greitai suskyla į monomeras, dėl ardančio terminio poveikio.^{10,11} Šiuo Elecsys P1NP tyrimu galima nustatyti abi kraujyje esančias frakcijas, todėl jis vadinamas bendrojo P1NP.

Tyrimo principas

Sluoksninės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 20 µL mėginio ir biotinilinti monokloniniai P1NP specifiniai antikūnai yra inkubuojami kartu.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidinu žymėtų mikrodalelių ir monokloninių P1NP-specifinių antikūnų, žymėtų rutenio kompleksu^{a)} susidaro sluoksninės struktūros kompleksas, kuris, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, yra prijungiamas prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalelės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemiluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodo.

a) Tris(2,2'-bipiridil)rutenio(II) kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pavadinta TP1NP.

- M Streptavidinu dengtos mikrodalelės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6,5 mL:
Streptavidinu dengtos mikrodalelės, 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-P1NP-Ab-biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 10 mL:
Biotinilinti monokloniniai anti-P1NP antikūnai (pelės) 2.5 mg/L; fosfatinis buferis 100 mmol/L, pH 7.2; konservantas.
- R2 Anti-P1NP-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Monokloniniai anti-P1NP antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu 2.5 mg/L; fosfato buferis 100 mmol/L, pH 7.2; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.
Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.
Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.
Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaitoma nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalelės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	8 savaitės
analizatoriuose	8 savaitės

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Li-heparino ir K₃-EDTA plazma.

Kriterijus: vertės atsikartojimas 90-110 % serumo reikšmių ribose arba nuokrypis 0.9-1.1 + sankirtos taškas < ± 2x analitinio jautrumo (LDL) + koreliacijos koeficientas > 0.95.

Stabilus 24 valandas 15-25 °C, 5 dienas 2-8 °C, 6 mėnesius -20 °C temperatūroje. Mėginius be nepageidaujamų reiškinių galima užšaldyti ir atšildyti iki 5 kartų.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykites mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Atkreipkite dėmesį: Venkite hemolizės! Jei mėginyje yra matomų hemolizės požymių, jie gali trukdyti tyrimui.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- [REF] 03141080190, total P1NP CalSet, skirtas 4 x 1 mL
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, skirtas 2 x 3 mL kiekvienam iš PreciControl Varia 1 ir 2

total P1NP



bendrasis prokolageno 1 tipo amino-terminalinis propeptidas

- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL mėginių skiediklis arba [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL mėginių skiediklis
- Bendra laboratorijos įranga
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Elecsys 2010 ir **cobas e** 411 analizatorių priedai:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
 - [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
 - [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
 - [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai
- MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
- [REF] 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Priedai visiems analizatoriams:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Mikrodalelės pakartotinai suspenduojamos automatiškai, prieš panaudojimą. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklių skaitmenų seką.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal pamatinius etalonus, kurių reikšmė buvo tiksliai nustatoma, pridėdant natyvinio P1NP į žmogaus serumą, kuriame nėra analizuojamosios medžiagos.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodo, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Kalibravimo dažnis: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje). Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl Varia.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų pateikti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai paskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją (µg/L arba ng/mL).

Apribojimai - poveikiai

Tyrimui įtakos neturi gelta (bilirubinas < 1112 µmol/L arba < 65 mg/dL), hemolizė (Hb < 0.062 mmol/L arba < 0.1 g/dL; nenaudokite mėginių su matomais hemolizės požymiais), lipemija (Intralipidai < 2000 mg/dL) ir biotinas (< 205 nmol/L arba < 50 ng/mL).

Kriterijus: atkartojamumas ± 10 % pradinės reikšmės ribose.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t. y. > 5 mg/parai), kraujo mėginį galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Reumatinio faktoriaus įtaka nebuvo pastebėta, kai jo koncentracija siekė iki 2490 IU/mL.

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai P1NP koncentracija yra iki 3900 µg/L (ng/mL).

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 28 dažniausiai naudojamais medikamentais. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Vaistų tyrime buvo tiriami dažniausiai osteoporozės gydymui naudojami vaistai, t. y. ibandronatas, risedronatas ir alendronatas, taip pat estrogenų preparatai („PHT“) bei kalcio ir vitamino D papildai, poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Kaulų metabolizmui poveikį gali daryti citotoksiškų vaistų vartojimas. Interpretuojant šiais preparatais gydomų pacientų tyrimo rezultatus būtina į tai atsižvelgti.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

5-1200 µg/L arba ng/mL (apibrėžiamos pagal apatinę nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos kaip < 5 µg/L (ng/mL). Reikšmės, esančios virš matavimo ribos, yra pateikiamos kaip > 1200 µg/L (ng/mL).

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Apatinė tyrimo nustatymo riba

Apatinė nustatymo riba: < 5 ng/mL (µg/L)

Apatinė nustatymo riba parodo žemiausią išmatuojamą analitės koncentraciją, kurią galima atskirti nuo nulio. Ji apskaičiuojama kaip reikšmė, esanti dviem standartiniais nuokrypiais aukščiau žemiausio standarto (pagrindinis kalibratorius, standartas 1 + 2 SD, atkartojamumo tyrimas, n = 21).

Skiedimas

Mėginiai, kurių P1NP koncentracijos yra aukščiau matavimų ribos, gali būti skiedžiami Diluent Universal skiedikliu. Rekomenduojamas atskiedimo santykis yra 1:2 (nustatomas automatiškai MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 ir **cobas e** analizatoriuose arba rankiniu būdu). Atskiesto mėginio koncentracija turi būti > 100 µg/L (ng/mL).

Po rankiniu būdu atliekamo skiedimo rezultatą padauginkite iš skiedimo koeficiento.

Po atskiedimo analizatoriuje, MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 ir **cobas e** programa automatiškai įvertina atskiedimą skaičiuojant mėginių koncentraciją.

total P1NP

bendrasis prokolageno 1 tipo amino-terminalinis propeptidas

cobas®

Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas inkstų nepakankamumas, skiedžiant gali pasitaikyti netiesinės priklausomybės atvejų.

Tikėtinos reikšmės

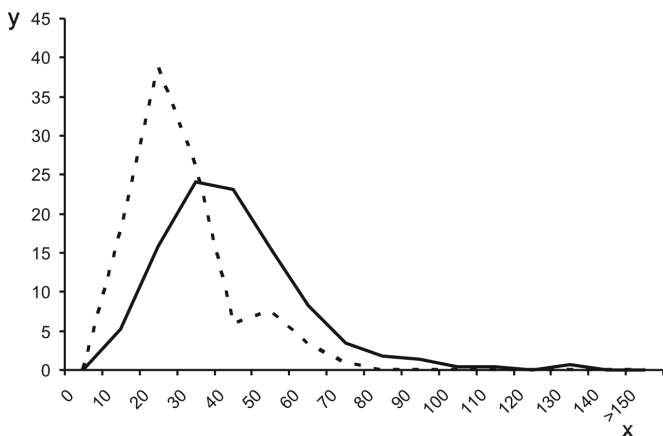
Serumas buvo surinktas iš 573 sveikų savanorių moterų, įtrauktų į kaulų retėjimą lemiančių veiksnių tyrimą (OFELY^{12,13}), buvo tiriama bendrojo P1NP koncentracija. Gauti šie rezultatai (µg/L arba ng/mL).¹⁴

	Pomenopauzinio amžiaus			Premenopauzinio amžiaus
	Visos	PHT ^{b)} taip	PHT ne	Visi
N	444	154	290	129
5-oji procentilė	16.27	14.28	20.25	15.13
Mediana	37.09	28.48	42.94	27.80
Vidurkis	40.43	31.74	45.05	30.10
95-oji procentilė	73.87	58.92	76.31	58.59

b) PHT = pacientės, gydomos pakaitine hormonų terapija

Žemiau pateiktos dažnio diagramos, kuriose vaizduojamas negydytų sveikų moterų ir pomenopauzinio amžiaus negydytų moterų bendrojo P1NP koncentracijų palyginimas (1 pav.) ir žemiau (2 pav.) - pomenopauzinio amžiaus moterų, gydytų PHT, P1NP koncentracijos palyginimas su negydytų moterų rodikliais.

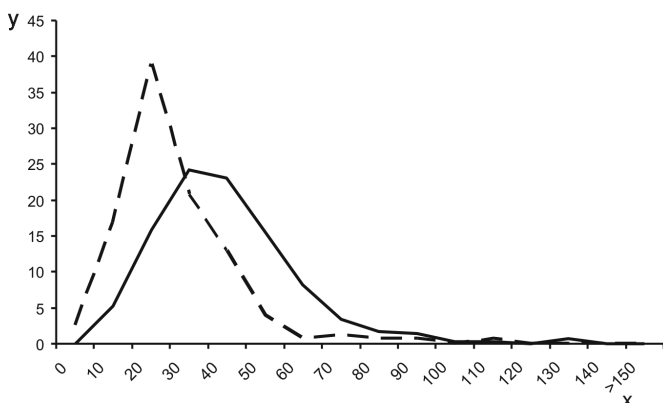
1 paveikslas: Bendrojo P1NP koncentracijų (µg/L arba ng/mL) dažnis, nustatytas sveikų, negydytų, pre- (n = 129) ir po- (n = 290) menopauzinio amžiaus moterų mėginiuose



x: bendrasis P1NP (µg/L arba ng/mL) - -: premenopauzinio amžiaus

y: Dažnumas (%) —: postmenopauzinio amžiaus

2 paveikslas: Pakaitinės hormonų terapijos poveikio bendrojo P1NP (µg/L arba ng/mL) koncentracijai dažnio pasiskirstymas tarp gydytų („PHT taip“, n = 154) ir negydytų („PHT ne“, n = 290) pomenopauzinio amžiaus moterų



x: bendrasis P1NP (µg/L arba ng/mL) - -: PHT taip

y: Dažnumas (%) —: PHT ne

Bendro P1NP koncentracijos matavimui būdingas minimalus cirkadinis ar sezoninis variabilumas (apytiksliai 6 %)^{15,16}, mityba ar dieta nedaro aptinkamo poveikio koncentracijai serume.^{17,18}

Reikšmingai padidėjusi bendrojo P1NP koncentracija serume yra susijusi su metastatinės kaulų ligos buvimu ir taip pat gali būti stebima inkstų nepakankamumu sergančių pacientų mėginiuose. Su antrinėmis kaulų ligomis susijusios ligos gali įtakoti bendrojo P1NP koncentraciją.

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A2): 2 tyrimai per dieną, po du kartus, kiekvienas vykdomas 21 dieną (n = 84). Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
Mėginys	Vidurkis µg/L (ng/mL)	Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
		SD µg/L (ng/mL)	CV %	SD µg/L (ng/mL)	CV %
Žmogaus serumas 1	12.8	0.340	2.6	0.531	4.1
Žmogaus serumas 2	57.2	1.04	1.8	1.34	2.3
Žmogaus serumas 3	527	6.93	1.3	11.7	2.2
Žmogaus serumas 4	33.4	0.891	2.7	0.960	2.9
Žmogaus serumas 5	1140	34.1	3.0	37.6	3.3
PreciControl Varia 1	30.5	0.488	1.6	0.629	2.1
PreciControl Varia 2	166	2.06	1.2	2.83	1.7

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai:					
Mėginys	Vidurkis µg/L (ng/mL)	Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
		SD µg/L (ng/mL)	CV %	SD µg/L (ng/mL)	CV %
Žmogaus serumas 1	14.4	0.275	1.9	0.527	3.7
Žmogaus serumas 2	57.9	1.15	2.0	1.47	2.5
Žmogaus serumas 3	496	8.42	1.7	11.3	2.3
Žmogaus serumas 4	34.2	0.816	2.4	1.10	3.2
Žmogaus serumas 5	1090	34.8	3.2	37.2	3.4
PreciControl Varia 1	30.7	0.524	1.7	0.797	2.6
PreciControl Varia 2	158	2.29	1.4	3.04	1.9

Metodų palyginimas

Palyginus Elecsys total P1NP tyrimą (y) su rinkoje esančiu P1NP tyrimu (x), naudojant klininius mėginius, gautos tokios koreliacijos (µg/L arba ng/mL):

Tirtų mėginių skaičius: 76

Passing/Bablok¹⁹

y = 1.01x + 1.73

r = 0.879

Tiesinė regresija

y = 1.02x - 5.55

r = 0.981

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo nuo 19.7 iki 319.5 µg/L (ng/mL).

total P1NP

bendrasis prokolageno 1 tipo amino-terminalinis propeptidas

cobas®

Analitinis specifiškumas

Su šiomis analitėmis buvo nustatytas < 1 % kryžminis reaktyvumas: β -CrossLaps, N-MID Osteocalcin, parathormonas (PTH), ir 25-OH vitaminas D.

Nuorodos

- 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, Evans SF, Risteli L, 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, Guanabens N, Peris P, 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, RicOs C, Peris P, et al. Components of biological variation of biochemical parameters in Paget's bone disease. *Bone* 2000;26(6):571-576.
- 6 Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses 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 et al. 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. Data on file at 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, 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, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardintų standarte ISO 15223-1.

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai/instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius
→	Tūris po atskiedimo arba maišymo

Reikšmingi papildymai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėte.

© 2013, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

