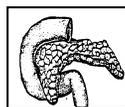


VERSIONE INTERNAZIONALE

Isletest™-IAA

REF 7011



Test ELISA qualitativo per l'identificazione di autoanticorpi circolanti anti-insulina nativa

Marzo 2019

BIOMERICA

I. INTRODUZIONE E USO PREVISTO

L'Isletest™-IAA rileva la presenza di IgG umana specifica dell'insulina nativa. Questo test di screening, unitamente ad altre informazioni di ordine clinico, può essere utile nella diagnosi del diabete di tipo 1.

Il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM), classificato di "tipo 1", è una malattia autoimmunitaria che si manifesta con un deficit nella produzione di insulina a causa della distruzione immunologica delle beta-cellule pancreatiche. Nei soggetti geneticamente predisposti all'IDDM l'attacco immunologico alle cellule beta avviene durante un periodo asintomatico⁽¹⁾, la cosiddetta "fase pre-diabetica", che può avere un decorso di parecchi anni prima dell'esordio clinico dell'IDDM. Nel corso di tale fase, nei soggetti pre-diabetici vengono rilevati autoanticorpi diretti verso gli antigeni delle isole pancreatiche (ICA) e/o autoanticorpi insulinici (IAA).

Gli autoanticorpi insulinici (IAA) sono stati descritti per la prima volta nel 1970 da Hirata e colleghi durante la diagnosi di un paziente affetto da ipoglicemia spontanea⁽²⁾. Gli IAA sono stati caratterizzati dal punto di vista molecolare e classificati come appartenenti ad una classe di IgG simile a quella degli autoanticorpi di pazienti diabetici insulino-trattati^(3,4). Il ruolo degli IAA nel meccanismo autoimmunitario dell'IDDM è stato analizzato da Palmer e collaboratori⁽⁵⁾ i quali hanno rilevato la presenza di IAA nel 18% di nuovi pazienti diagnosticati affetti da diabete mellito insulino-dipendente non precedentemente trattati. Grazie a metodiche radioimmunologiche avanzate, questi ricercatori hanno rilevato gli IAA nel 40% circa di nuovi pazienti con esordio di IDDM mai trattati in precedenza⁽⁶⁾. Altri laboratori hanno documentato un tasso tra il 20% e il 50% dell'incidenza di IAA tra le nuove diagnosi di IDDM⁽⁷⁻¹²⁾. Uno studio condotto su un gruppo eterogeneo di soggetti ad alto rischio (pazienti non diabetici geneticamente ad alto rischio di IDDM, compresi gemelli monozigoti discordanti e familiari di primo grado ICA-positivi) gli IAA sono stati rilevati nel 31% di soggetti ICA-positivi. È stato evidenziato che la concomitanza di IAA e ICA ha dimostrato una maggiore probabilità che tali individui sviluppino successivamente

l'IDDM⁽¹³⁾. In un altro studio, gli IAA sono stati identificati nel 40% di parenti di primo grado ICA-positivi e nel 16% ICA-negativi di pazienti affetti dall'IDDM⁽¹⁴⁾. Inoltre gli IAA sono stati rilevati nel siero di quattro individui che successivamente hanno sviluppato l'IDDM⁽⁹⁾. Il meccanismo o il ruolo fisiologico degli IAA nella patogenesi dell'IDDM non è tuttavia ancora chiaro.

Il metodo più accurato a oggi per la determinazione degli IAA nel siero umano consiste in un'analisi competitiva radiometrica⁽¹⁵⁾. L'Isletest™-IAA è un test ELISA (saggi immunoenzimatici) per la determinazione degli IAA, semplice da utilizzare e senza la necessità di materiali radioattivi. L'Isletest™-IAA è inteso per l'identificazione *in vitro* della presenza di autoanticorpi circolanti contro l'insulina nativa.

II. PRINCIPIO DEL TEST

L'insulina nativa viene immobilizzata in micropozzetti. Ai micropozzetti appropriati vengono quindi aggiunti il controllo positivo, negativo ed i campioni diluiti di siero paziente. Gli anticorpi umani IgG specifici dell'insulina nel campione sierico e nei controlli reagiscono con le molecole di insulina nei micropozzetti. Una volta eliminato il materiale sierico non legato, il complesso antigene-anticorpo è associato per fosfatasi alcalina con un enzima (anticorpo di capra) specifico dell'IgG umana. Dopo aver lavato accuratamente dai pozzetti il coniugato enzimatico non reagente, viene aggiunto un substrato (PNPP) e il colore generato viene misurato per spettrofotometria. L'intensità cromatica che si genera è direttamente proporzionale alla concentrazione di IAA nel campione. I controlli positivo e negativo fungono da controllo della qualità interno per la convalida dei risultati.

III. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

1. Materiali dal potenziale rischio biologico

I calibratori ed i controlli sono costituiti da siero umano, il quale è stato analizzato con reagenti approvati dall'ente FDA (Food and Drug Administration) e ritenuto non reattivo nei test per l'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg), HIV-2 e HCV. Dal momento che nessun test è in grado di offrire assoluta certezza in merito all'assenza di agenti infettivi, quali HIV, epatite B virale, questi reagenti devono essere trattati come potenzialmente in grado di trasmettere infezioni.

2. Azotidrato di sodio

Alcuni reagenti possono contenere azotidrato di sodio come conservante, il quale può reagire con il piombo, il rame o l'ottone dando luogo alla formazione di azotidri metallici dal potenziale esplosivo. Per eliminare questi materiali, irrorare le tubature con grossi volumi di acqua per evitare l'accumulo di azotidrato.

3. Soluzione bloccante

La soluzione bloccante è un composto di 1N HaOH, una base forte che va trattata con grande cautela poiché può provocare ustioni. Indossare un paio di guanti occhiali e indumenti di protettivi per maneggiare il materiale. Non inalare e diluire i versamenti con l'acqua prima di assorbirli con carta da cucina.

4. Soluzione substrato

Soluzione substrato è costituita da para-Nitrofenilfosfato (PNPP), un substrato cromogenico non proteico utilizzato in questo test

ELISA. A volte il substrato può mostrare un colore giallastro. Questo colore non interferirà con i risultati del test.

Precauzioni

1. Non congelare i reagenti del test; conservare tutti i componenti del kit a 2 ~ 8°C.
2. I controlli positivo e negativo devono essere eseguiti nuovamente ad ogni ripetizione del test.
3. Come campioni per il test, utilizzare solamente siero trasparente, non torbido, in assenza di emolisi o contaminazioni microbiche.
4. Tutti i campioni devono essere analizzati in duplicato.
5. Non mescolare reagenti prelevati da partite di prodotto diverse.
6. Non utilizzare i reagenti dopo la data di scadenza.
7. Non conservare i reagenti a temperatura ambiente per periodi prolungati.
8. Non esporre la soluzione substrato alla luce.
9. Adottare un'attenta tecnica di pipettazione per garantire riproducibilità e accuratezza dei dati.

IV. REAGENTI E MATERIALI

Materiali in dotazione

1. **PLA IAA** = Strisce per micropozzetto IAA (con contenitore) 12 unità
2. **CONJ ENZ 6X** = Coniugato enzimatico IgG IAA anti-umano (conc.)
2 x 1,0 ml
3. **DIL SPE 5X** = Diluente per campione IAA (concentrato) 1 x 25,0 ml
4. **CONJ ENZ DIL** = Diluente per coniugato Isletest 1 x 10,0 ml
5. **CTRL REF IAA** = Controllo riferimento IAA (siero umano) 1 x 1,5 ml
6. **CTRL + IAA** = Controllo positivo IAA (siero umano) 1 x 1,5 ml
7. **CTRL - IAA** = Controllo negativo IAA (siero umano) 1 x 1,5 ml
8. **SUBS PNPP** = Soluzione di substrato Isletest (PNPP) 1 x 15,0 ml
9. **BUF WASH 25X** = Tampone di lavaggio Isletest (concentrato). 1 x 20,0 ml
10. **SOLN STP** = Soluzione bloccante Isletest (1N HaOH) 1 x 6,0 ml

V. ALTRI MATERIALI OCCORRENTI (NON IN DOTAZIONE)

1. Acqua distillata o deionizzata.
2. Carta assorbente per asciugare le strisce dopo il lavaggio e pellicola di plastica per sigillare le strisce durante l'incubazione.
3. Provette di vetro di misura adatta per la diluizione del siero.
4. Micropipetta con punte usa e getta per dispensare 10 µl, 50 µl e 100 µl.
5. Lavatore per piastre microtiter o flacone morbido per il lavaggio.
6. Pipette da 5 ml per il diluente del coniugato.
7. Un cilindro graduato da 500 ml.
8. Lettore per piastre microtiter con capacità di assorbanza a 405 nm.
9. Etichette di plastica adesive per proteggere i pozzetti inutilizzati prima dell'analisi.

VI. RACCOLTA DEL CAMPIONE

Con una siringa, prelevare 5 ~ 10 ml di sangue e raccoglierlo in una fiala (sommità di colore rosso), avvalendosi eventualmente di separatori per il siero. Separare il siero per centrifugazione. I campioni di siero devono essere conservati a 2 ~ 8°C. Un'eccessiva emolisi e la presenza di grossi coaguli o di crescita microbica nel campione possono interferire con la conduzione del test. Congelare il siero a -20°C se non si prevede di analizzarlo entro le successive 24 ore.

VII. PREPARAZIONE E CONSERVAZIONE DEL REAGENTE

1. Ricostituzione del coniugato enzimatico IAA-IgG

Con dosaggio preciso, trasferire 5 ml di diluente per coniugato Isletest in un flacone contenente coniugato enzimatico IAA-IgG (concentrato). Chiudere il tappo e mescolare agitando il flacone più volte per inversione. Conservare sempre il coniugato diluito a temperatura 2 ~ 8°C. Annotare la data della ricostituzione sull'etichetta del flacone. **Il reagente così diluito è stabile per un massimo di 30 giorni dalla ricostituzione.** Il contenuto di un flacone di coniugato concentrato è sufficiente per sei strisce di test. Ricostituire un altro coniugato secondo necessità.

2. Tampone diluente per campione IAA

Se precipitano è presente nel concentrato di diluente per campione a causa di archiviazione di temperatura più bassa, come ad esempio 2-8°C, sciogliere ponendo la provetta a bagnomaria a 37°C per 30 minuti. Trasferire l'intero contenuto (25 ml) in un contenitore adatto con 100 ml di acqua distillata/deionizzata. Mescolare abbondantemente; applicare un'etichetta al contenitore per indicare il contenuto (diluente campione IAA) e conservarlo a 2 ~ 8°C. Il reagente diluito è stabile sino alla data riportata sulla provetta.

3. Tampone di lavaggio Isletest

In presenza di cristalli nel tampone di lavaggio concentrato, dovuti a conservazione a temperature inferiori (es. 2-8°C), dissolvere ponendo la provetta in un bagno ad acqua o in una incubatrice a 37°C per 30 minuti. Trasferire l'intero contenuto in un contenitore capiente con 480 ml di acqua distillata/deionizzata. Mescolare abbondantemente; affiggere un'etichetta al contenitore e conservarlo a 2 ~ 8°C. Il reagente diluito è stabile sino alla data riportata sulla provetta.

4. Preparazione del campione sierico

Con dosaggio preciso, pipettare 10 µl di campione sierico in 1,0 ml di diluente per campione, in una provetta di vetro già dotata di etichetta e mescolare abbondantemente.

VIII. PROCEDURA DI ANALISI

Il kit del test contiene 12 strisce per micropozzetto rivestite di insulina nativa. Il numero di strisce utilizzate in ogni saggio dipende dal numero di campioni da analizzare. Se si utilizzano tutte e 12 le strisce, questo test consente di analizzare un totale di 45 campioni di siero in duplicato.

NOTA IMPORTANTE – Portare tutti i reagenti, compresi i campioni sierici, a temperatura ambiente (25°C) prima della seduta analitica. Temperature di incubazione con escursioni superiori a ± 1°C possono compromettere i risultati.

1. Distribuire nel contenitore fornito il numero di strisce necessario alla seduta analitica. Fissare saldamente ogni striscia per impedire che possa cadere e frantumarsi.
2. Prendere conoscenza del sistema di numerazione dei pozzetti, A1, B1, C1, D1, ecc., quindi applicare un'etichetta alle strisce e con un pennarello annotare su ciascuna il numero di pozzetto corrispondente.
3. Dispensare 100 µl di controllo riferimento IAA nei micropozzetti C1 e D1.

4. Dispensare 100 µl di controllo negativo IAA nei micropozzetti E1 e F1.
5. Dispensare 100 µl di controllo positivo IAA nei micropozzetti G1 e H1.
6. Aggiungere 100 µl di campione sierico diluito (v. passaggio 4, Sezione VII – Preparazione del reagente) ai pozzetti A2 e B2. Se si hanno più campioni, utilizzare un numero supplementare di strisce e aggiungere i campioni diluiti ai micropozzetti per l'analisi in duplicato. Ogni micropozzetto deve contenere 100 µl di soluzione, esclusi A1 e B1 che rimangono vuoti in questa fase e saranno utilizzati successivamente.
7. Coprire accuratamente i micropozzetti non utilizzati con le strisce e conservarli per uso futuro. Conservare le strisce non utilizzate a 2 ~ 8°C nella busta sigillata contenente silicagel per una seduta analitica futura.
8. Sigillare la piastra con la pellicola di plastica per impedire la contaminazione e incubare per tutta la notte (12 ~ 16 ore) a 2 ~ 8°C.
9. Il mattino seguente, eliminare la soluzione in un lavandino facendola decantare rapidamente. Asciugare la piastra tamponandola con carta assorbente. Se si utilizza una lavatrice automatica per piastre, lavare tutti i pozzetti 3 volte con 300 µl di soluzione tamponata (per la preparazione, v. passaggio 3, Sezione VII). Se si utilizza un flacone morbido, riempire attentamente i pozzetti con il tampone di lavaggio e quindi svuotarli del contenuto. Ripetere questa procedura altre due volte e asciugare la piastra tamponandola con carta assorbente.
10. Aggiungere 100 µl di reagente coniugato enzimatico IAA-IgG (v. passaggio 1, Sezione VII – Preparazione del reagente) a tutti i pozzetti tranne A1 e B1.
11. Sigillare la piastra con pellicola di plastica e incubare per un'ora a temperatura ambiente (25°C ± 1°C).
12. Dopo l'incubazione, ripetere la procedura di lavaggio (passaggio 9) e asciugare i micropozzetti con carta assorbente.
13. Aggiungere 100 µl di substrato a tutti i pozzetti, compresi A1 e B1. Dispensare velocemente il reagente substrato senza esitazioni. A volte il substrato può mostrare un colore giallastro. Questo colore non interferirà con i risultati del test.
14. Coprire la piastra e lasciarla al buio per 30 minuti a temperatura ambiente (25° ± 1°C).
15. Scaduti i 30 minuti, aggiungere 50 µl di soluzione bloccante a ciascun pozzetto, con movimento rapido e deciso.
16. Impostare il lettore per micropiastre su 405 nm (come da istruzioni del produttore) e azzerarlo prendendo come riferimento il pozzetto A1 o B1.
17. Calcolare i dati in base ai principi esposti nella sezione IX.

IX. CALCOLO DEI DATI

Registrare le letture rilevate per spettrofotometria (densità ottica in unità di assorbanza), come illustrato nell'esempio dei dati campione Isletest™ IAA. La lettura della densità ottica (OD) effettiva ottenuta nell'Isletest™ IAA appena condotto potrebbe differire da quanto riportato nell'esempio. Questo esempio è puramente illustrativo.

1. Calcolare la lettura OD media dei campioni di riferimento, dei controlli negativo e positivo e del paziente effettuati in duplicato.

Media OD: Riferimento (\bar{R}), Negativo (\bar{N}), Positivo (\bar{P}),
Campioni (\bar{S})

2. Dividere l'OD media dei campioni e controlli per il valore \bar{R} . Si ottiene il valore di rapporto per ciascun campione.

Interpretazione

Valore rapporto IAA (U/mL)	Risultato
< 0,95	Negativo
> 1,05	Positivo
0,95 – 1,05	Indeterminato (al limite)

Un valore < 0,95 indica un basso livello di anticorpi IAA, mentre un valore > 1,05 indica un alto livello di anticorpi IAA. I campioni con valori compresi tra 0,95 e 1,05 sono considerati indeterminati. In tal caso, si consiglia di ripetere i campioni indeterminati o di eseguirli in parallelo ad un nuovo campione prelevato in data successiva.

DATI CAMPIONE ISLETTEST™-IAA

Sezione A: risultati del controllo

Dati			Valore rapporto	Risultato
Controlli	OD	OD media		
Controllo riferimento	1,224	$\bar{R} = 1,247$	1,00	
	1,271			
Controllo negativo	0,498	$\bar{N} = 0,481$	0,39	Negativo
	0,464			
Controllo positivo	1,855	$\bar{P} = 1,809$	1,45	Positivo
	1,764			

Nota: per la validità del test, il valore di rapporto deve essere $\bar{N} < 0,95$ e $\bar{P} > 1,05$

Ripetere il test se i risultati non sono validi.

Sezione B: risultati del campione paziente

Dati			Valore rapporto	Risultato
Campione	OD	OD media		
Controllo riferimento	1,224	$\bar{R} = 1,247$	1,00	
	1,271			
1	1,994	$\bar{S}_1 = 2,002$	1,61	Positivo
	2,010			
2	0,540	$\bar{S}_2 = 0,541$	0,43	Negativo
	0,542			
3	1,280	$\bar{S}_3 = 1,270$	1,02	Indeterminato
	1,261			

X. CONTROLLO QUALITÀ

La validità dei risultati è assicurata soltanto se parallelamente ai campioni sconosciuti vengono eseguiti i controlli positivo e negativo. Il controllo negativo deve avere un valore < 0,95 unità/ml mentre quello positivo > 1,05 unità/ml.

XI. CARATTERISTICHE DELLA PROCEDURA

L'Isletest™-IAA è un test qualitativo inteso per l'identificazione della presenza di autoanticorpi circolanti contro l'insulina nativa. L'antigene di cui sono rivestiti i pozzetti non reagisce con altri

autoanticorpi, ad esempio quelli anti-insulina, anti-tiroglobulina o fattore anti-reumatoide.

In uno studio condotto su 100 campioni di siero selezionati con procedura randomizzata tra quelli pervenuti al nostro laboratorio, due sono stati identificati come contenenti titer IAA misurabili. Inoltre, dei quaranta nuovi pazienti diagnosticati con esordio dell'IDDM, il 40% è risultato IAA-positivo con l'applicazione di questa metodica ELISA. Questi valori sono in stretta correlazione con le stime pubblicate (v. 6-12 nella bibliografia).

XII. SIGNIFICATO CLINICO

Questo test *in vitro* rileva la presenza di autoanticorpi specifici dell'insulina nativa nel siero dei pazienti. I risultati ottenuti unicamente con l'uso di questa procedura non sono sufficienti per formulare una diagnosi dell'IDDM.

Conservare i campioni deboli positivi e al limite (entro 5% del Controllo riferimento OD) a -20°C. Analizzare nuovi campioni di questi pazienti almeno ogni 6 mesi utilizzando come riferimento i campioni sierici precedenti.

IL PRESENTE TEST È SOLAMENTE UN TEST DI SCREENING. LA DIAGNOSI DELL'IDDM VA FORMULATA SULLA BASE DELL'ANAMNESI MEDICA DEL PAZIENTE, DEI SINTOMI CLINICI E DEI RISULTATI DI ALTRI TEST.

XIII. LIMITAZIONI E FONTI DI ERRORE

- Questo test di screening ha scopo unicamente qualitativo.
- Una soluzione di substrato di vecchia data può conferire una colorazione di sfondo accentuata.
- Le cause di una scarsa riproducibilità sono da ricercarsi tra i fattori indicati di seguito.
 - Dispensazione incostante dei reagenti
 - Conservazione inadeguata dei reagenti
 - Ricostituzione erranea dei reagenti
 - Lavaggio incompleto dei micropozzetti
 - Reagente substrato scaduto o esposto alla luce
 - Spettrofotometro instabile o difettoso
 - Errore nella procedura di analisi

È quindi essenziale rispettare sempre tutte le istruzioni ed eseguire le procedure indicate in maniera coerente. Per garantire una migliore riproducibilità, evitare variazioni nelle condizioni del test e nelle apparecchiature utilizzate.

XIV. BIBLIOGRAFIA

- Eisenbarth, G.S., J. Connelly, and J.S. Soeldner (1987). The natural history of type I diabetes. *Diabet./Metab. Rev.*, **3**:873-891.
- Hirata, Y., H. Ishizu, N. Ouchi, S. Motomura, M. Abe, Y. Hara, H. Wakasugi, I. Takahashi, H. Sakano, M. Tanaka, H. Kawao, and T. Kanesaki (1970). Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. *Japan J. Diabet.*, **13**:312-319.
- Goldman, J., D. Baldwin, A.H. Rubenstein, D.D. Klink, W.G. Blackard, L.K. Fisher, T.F. Roe, and J.J. Schnure (1979). Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J. Clin. Invest.*, **63**:1050-1059.
- Seino, S., Z.Z. Fu, W. Marks, Y. Seino, H. Imura, and A. Vinik (1986). Characterization of circulating insulin antibodies in insulin autoimmune syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **62**:64-69.
- Palmer, J.P., C.M. Asplin, P. Clemens, K. Lyen, O. Tatpati, P.K. Raghu, and T.L. Paquette (1983). Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science*, **222**:1337-1339.
- Palmer, J.P., C.M. Asplin, P.K. Raghu, P. Clemens, K. Lyen, O. Tatpati, B. McKnight, T.L. Paquette, M. Sperling, L. Baker, and R. Guthrie (1986).

Anti-insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment - a new marker for autoimmune beta cell damage? *Pediatr. Adolesc. Endocrinol.*, **15**:111-116.

- Atkinson, M.A., N.K. Maclaren, W.J. Riley, W.E. Winter, D.D. Fisk, and R.P. Spillare (1986). Are insulin antibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes*, **35**:894-898.
- Karjalainen, J., M. Knip, A. Mustonen, J. Ilonen, and H.K. Akerblom (1986). Relation between insulin antibody and complement-fixing islet cell antibody at clinical diagnosis of IDDM. *Diabetes*, **35**:620-622.
- McEvoy, R.C., M.E. Witt, F. Ginsberg-Fellner, and P. Rubinstein (1986). Anti-insulin antibodies in children with type I diabetes mellitus; genetic regulation of production and presence at diagnosis before insulin replacement. *Diabetes*, **35**:634-641.
- Arslanian, S.A., D.J. Becker, B. Rabin, R. Atchison, M. Eberhardt, D. Cavender, J. Dorman, and A.L. Drash (1985). Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes*, **34**:926-930.
- Wilkin, T., M. Armitage, C. Casey, D.A. Pyke, M. Rodier, J.L. Diaz, and R.D.G. Leslie (1985). Value of insulin autoantibodies for insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, **I**:480-482.
- Bergmann, S., J. Ludwiggson, C. Binder, and T. Mandrup-Paulson (1985). Insulin antibodies before treatment in ICA-positive children with IDDM. *Diab. Res. Clin. Pract.* (Suppl. 1), XII IDF Meeting, Madrid.
- Srikanta, S., A.T. Ricker, D.K. McCulloch, J.S. Soeldner, G.S. Eisenbarth, and J.P. Palmer (1986). Autoimmunity to insulin, beta cell dysfunction, and development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, **35**:139-142.
- Dean, B.M., F. Becker, J.M. McNally, A.C. Tarn, G. Schwart, E.A.M. Gale, and Bottazo, G.F. (1986). Insulin autoantibodies in the pre-diabetic period: correlation with islet cell antibodies and development of diabetes. *Diabetologia*, **29**:339-342.
- Vardi, P., A.G. Zeigler, J.H. Mathews, S. Dib, R.J. Keller, A.T. Ricker, J.I. Wolfsdorf, R.D. Herskowitz, A. Rabizadeh, G.S. Eisenbarth, and J.S. Soeldner (1988). Correlation of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes: inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care*, **11**:736-739.

XV. SIMBOLI

	Temperatura di conservazione
	Codice di lotto
	Scadenza
	Fabbricante
	Rappresentante autorizzato
	Attenzione, vedere le istruzioni
	All'impiego diagnostico in vitro
	n.° de Catálogo

XVI. INFORMAZIONI PER L'ORDINAZIONE

ORDINAZIONE – Inviare un ordine d'acquisto al seguente indirizzo:

 BIOMERICA, INC. 2°C/8°C
17571 Von Karman Avenue
Irvine, California 92614 
U.S.A.

Telefono: +1 949 645 2111

Fax: +1 949 553-1231

URL: www.biomerica.com

E-mail: bmra@biomerica.com

67011-08_ita.doc

 Marzo 2019
secondo IVDD 98/79/CE
MDSS GmbH
Schiffgraben 41
D-30175 Hannover
Germania

