Considerazioni sull'implementazione a livello nazionale delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura dell'emoglobina glicata

Andrea Mosca
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, Milano

ABSTRACT

Some practical advices on how to implement the international standardization of glycated hemoglobin measurement in Italy. This document is a follow-up of the previously published recommendations on the implementation of the IFCC standardization scheme for glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in Italy. The certificate of the traceability of commercial assay systems to the IFCC reference measurement procedure for HbA_{1c} is illustrated, as well the procedure manufacturers should accomplish to obtain such a certificate. Special attention is given to the interpretation of data concerning assay inaccuracy and a survey of the currently available EQAS programmes is given, including a summary of their main characteristics (number of exercises per year, characteristics of control materials, criteria for result acceptability). The optimal format for reporting HbA_{1c} results is also discussed, including the need of reporting decision limits for screening of pre-diabetes and diagnosis of diabetes. Finally, a call for an adequate educational campaign is launched in order to promote an appropriate transition to the new situation.

Nel 2009 è stato pubblicato su questa rivista da un gruppo di delegati di varie Associazioni e Società Scientifiche un documento sull'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) in Italia (1). Tale documento è stato poi simultaneamente ripubblicato anche sulle varie riviste delle Associazioni/Società coinvolte (2-5) e, in versione inglese, sulla rivista dell'IFCC (6). I punti salienti delle raccomandazioni riportate nel documento sono i seguenti:

a) adottare come traguardo per l'errore analitico totale il valore di ±6,7% (in termini di frazione percentuale sul valore assoluto);
b) contenere l'imprecisione del metodo, valutata nel lungo periodo, entro il 2% (in termini di CV);
c) partecipare a programmi di VEQ, che utilizzano materiali commutabili e con valore assegnato con la procedura di riferimento raccomandata dall'IFCC;
d) fino al 31.12.2011, refertare HbA_{1c} in percentuale e in unità SI (mmol/mol) e, a partire dal 1.1.2012, solo in mmol/mol;
e) organizzare un'adeguata campagna d'informazione.

A circa un anno di distanza qualcosa mi sembra che stia cominciando ad accadere, sia perché in alcune sedi la nuova modalità di refertazione è già stata introdotta, sia perché frequentemente ricevo corrispondenza con richieste di ulteriori chiarimenti[1]. Un editoriale pubblicato su *Biochimica Clinica* ha fornito altri elementi di stimolo (7). Ritengo quindi opportuno riaffrontare e discutere in dettaglio gli attuali sviluppi.

DA DOVE DERIVARE LE INFORMAZIONI SULLA STANDARDIZZAZIONE E LE PRESTAZIONI ANALITICHE DEL METODO UTILIZZATO?

L'evidenza dell'avvenuta procedura di allineamento al sistema di riferimento IFCC dovrebbe essere inclusa dal produttore del sistema diagnostico nelle informazioni associate al kit. A richiesta, inoltre, dovrebbe poter essere esibito dalla ditta un certificato, rilasciato dal coordinatore della rete dei laboratori di riferimento IFCC, che attesti la prestazione del sistema analitico (Figura 1). Questa è valutata attraverso uno speciale programma annuale di VEQ, a cui partecipano tutti i maggiori produttori di diagnostici per l'HbA_{1c}, organizzato dal suddetto coordinatore della rete di riferimento IFCC, chiamato "Monitoring programme". In questo esercizio, sono spediti ai produttori 12 campioni di sangue congelato (rappresentati da "pool" raccolti da donatori sani e da soggetti diabetici) con concentrazioni di HbA_{1c} ben rappresentative di tutto l'intervallo fisiopatologico, ai quali sono stati assegnati i valori con metodo di

[1] *L'Autore è l'attuale Coordinatore del Gruppo di Studio SIBioC sul Diabete Mellito (NdEd).*

Corrispondenza a Andrea Mosca, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, Via Fratelli Cervi 93, 20090 Segrate (MI). Tel. 0250330422, Fax 0299987559, E-mail andrea.mosca@unimi.it

Ricevuto: 09.11.2010 Revisionato: 11.11.2010 Accettato: 12.11.2010



IFCC
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Working Group on HbA1c Standardization
Network of Reference Laboratories for HbA1c

Certificate

Traceability of Manufacturers to the IFCC Reference Measurement Procedure for HbA1c

This certifies that Nome ditta using Nome strumento uses calibrators supplied by the IFCC Network to get traceable to the IFCC Reference Measurement Procedure and participates in the Monitoring Programme to demonstrate traceability. In the Monitoring Programme of 2009 the following performance was seen:

Deviation from IFCC-target	at 30 mmol HbA1c/mol Hb :	1.7
	at 60 mmol HbA1c/mol Hb :	0.0
	at 90 mmol HbA1c/mol Hb :	-1.8
Reproducibility, coefficient of variation		2.40
Linearity, correlation coefficient		0.9970

Date of issue: 18 December 2009

Certification expires: 31 December 2010

IFCC Network Coordinator

Figura 1
Esempio di attestato di partecipazione da parte di un produttore di diagnostici al "Monitoring programme" coordinato dalla rete dei laboratori di riferimento IFCC per l'emoglobina glicata.

riferimento IFCC. Ogni campione è spedito in cieco in due aliquote separate, chiedendo ai produttori di analizzarle con la loro metodica e inviare i risultati al coordinatore. Dall'insieme dei dati prodotti si ricavano tre principali informazioni: l'inesattezza ("bias") della metodica, valutata in termini di scostamento medio del metodo commerciale rispetto al valore assegnato col metodo di riferimento, la sua riproducibilità, valutata mediante l'analisi dei replicati, e la linearità della sua risposta analitica. Queste informazioni sono riportate nell'attestato rilasciato a chiusura dell'esercizio, riprodotto nella Figura 1. Come si può vedere, il dato di esattezza è valutato a tre livelli di concentrazione di HbA_{1c}, rappresentativi di un soggetto non diabetico, di un diabetico in compenso metabolico e di un diabetico scompensato (30 mmol/mol, 60 mmol/mol e 90 mmol/mol, corrispondenti a 4,9%, 7,6% e 10,4%). Nel caso rappresentato, i risultati testimoniano un buon grado di esattezza della metodica, con lieve sovrastima a basse concentrazioni di HbA_{1c}, perfetto allineamento al livello medio e lieve sottostima al livello più elevato, con deviazioni comunque prive di significato clinico. Per quanto riguarda la riproducibilità, il dato ottenuto, espresso in termini di CV, dimostra un'imprecisione (2,4%) abbastanza vicina al traguardo desiderabile (CV ≤2,0%). Si tenga tuttavia conto che la riproducibilità dovrebbe essere stimata sul lungo periodo, quindi preferibilmente ottenuta dai risultati del CQI, che è senz'altro in grado di produrre una stima dell'imprecisione assai più robusta (8, 9). Infine, il dato di linearità è espresso in termini di coefficiente di correlazione (anche se sarebbe più corretto che fosse riportato il suo quadrato, cioè il coefficiente di determinazione) ottenuto dalla relazione tra concentrazioni di HbA_{1c} misurate e quelle ottenute col metodo di riferimento. Il valore di tale parametro è, tuttavia, di scarso rilievo, dato che la HbA_{1c} ha fisiopatologicamente un intervallo di concentrazioni non molto ampio. Il valore ottimale di questo parametro non dovrebbe comunque essere <0,999. Essendo il certificato IFCC rilasciato una volta all'anno, esso potrebbe essere non ancora disponibile per prodotti diagnostici di recente introduzione.

QUALE PROGRAMMA DI VEQ UTILIZZARE?

La SIBioC ha recentemente preparato un documento sull'organizzazione e gestione dei programmi di VEQ, dove tra l'altro si elencano le caratteristiche ideali che tali programmi dovrebbero avere (10). Per quanto riguarda la HbA_{1c} al momento in Italia sono disponibili alcuni programmi, le cui caratteristiche principali sono elencate nella Tabella 1. Come si può vedere, esiste una certa eterogeneità nella frequenza degli esercizi, nel tipo di

materiale di controllo utilizzato (sangue intero fresco o congelato oppure campioni liofili), nei criteri di accettabilità dei risultati e, infine, rispetto al metodo utilizzato per assegnare il valore target ai materiali da analizzare nella VEQ. Esistono inoltre differenze relative ad altri aspetti (quali l'eventuale obbligo di partecipazione, il costo, il tipo di rapporto degli elaborati, ecc.), che tuttavia esulano dallo scopo di questa comunicazione. Infine, nessuno dei programmi elencati fornisce prova sperimentale della commutabilità dei materiali di controllo utilizzati, anche se sembra verosimile assumere che i campioni di sangue (che, in alcuni casi, sono tuttavia stabilizzati con l'aggiunta di antibiotici) possano essere verosimilmente commutabili con i campioni biologici utilizzati nel laboratorio clinico (11).

Nessuno dei programmi di VEQ attualmente disponibili soddisfa completamente i criteri menzionati al punto c) del paragrafo introduttivo. Deve allora diventare una priorità [e l'impegno del Gruppo di Studio sul Diabete Mellito (GdS-DM) su questo aspetto è garantito] il fatto che almeno alcuni di tali programmi possano giungere a soddisfare tali criteri, effettuando le valutazioni di accettabilità delle prestazioni dei laboratori partecipanti sulla base di parametri omogenei. Resta il fatto che oltre 550 laboratori in Italia partecipano ai programmi di VEQ citati nella Tabella 1 e che, in più di un caso, lo stesso laboratorio partecipa a più di un programma. Ovviamente, la partecipazione ad uno o più programmi di VEQ non è di per sé una garanzia che la prestazione analitica del laboratorio sia accettabile, ma i dati storici indubbiamente dimostrano che la partecipazione continua e attiva consente di migliorare nel tempo la qualità analitica delle misure.

COME REFERTARE I RISULTATI?

Il GdS-DM ha recentemente prodotto una breve opinione per aiutare i professionisti di laboratorio a formulare un referto-tipo (12), che si è aggiunta all'Editoriale sull'argomento già citato (7). Dai dati disponibili la refertazione secondo queste indicazioni, che includa cioè la doppia unità di misura (percentuale e

Tabella 1
Principali caratteristiche dei principali programmi di VEQ per l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) attualmente disponibili in Italia e all'estero

Organizzatore	N. campioni/ anno (frequenza di invio)	Tipo di campioni	Modalità assegnazione valori	Criterio di accettabilità	Sito internet
Centro di Ricerca Biomedica, Castelfranco Veneto TV	8 (invio unico a inizio ciclo)	Liofili	Metodo allineato NGSP	Errore totale: ≤6,7%	www.centroricercabiomedica.net
Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze	8 (4 campioni ogni 6 mesi)	Liofili	Metodo allineato NGSP	Errore totale: ≤5% per valori di HbA_{1c} >5,5% (37 mmol/mol) ≤8% per valori di HbA_{1c} ≤5,5%	www.ao-careggi.toscana.it/crrveq/
Azienda Ospedaliera Sant'Orsola, Bologna	9 (3 campioni ogni 4 mesi)	Sangue intero liquido	Metodo allineato NGSP	Errore totale: ≤7,8 %	www.aosp.bo.it/veq/qm/chisiamo_storia.htm
Programma interso-cietario AIPaC, AMD, SIBioC, SIMeL, SID (A.Menarini Diagnostici), Firenze	8 (invio unico a inizio ciclo)	Liofili	Metodo allineato NGSP	Errore totale: ≤6,7 %	www.glicata.org
Bio-Rad Laboratories, Segrate MI	12 (invio unico a inizio ciclo)	Liofili	Media di consenso	Scostamento dalla moda: ≥3,5DS	www.qcnet.it
European Reference Laboratory for Glycohemoglobin, Winterswijk (Olanda)	24 (invio unico a inizio ciclo)	Sangue intero congelato	Metodo allineato IFCC	Bias (in valore assoluto): ≤0,7%	www.euroreflab.com/
UK NEQAS, Birmingham (UK)	36 (3 campioni ogni mese)	Sangue intero liquido	Metodo allineato IFCC	Bias: ≤5,0%	www.birminghamquality.org.uk/
College of American Pathologists - NGSP, Missouri (USA)	9 (3 campioni ogni 4 mesi)	Sangue intero liquido	Metodo allineato NGSP	Bias (in valore assoluto): ≤0,35%	www.cap.org

NGSP, "National Glycohemoglobin Standardization Programme"; AIPaC, Associazione Italiana Patologi Clinici; AMD, Associazione Medici Diabetologi; SIMeL, Società Italiana di Medicina di Laboratorio; SID, Società Italiana di Diabetologia.

mmol/mol), è già stata messa in atto in numerosi laboratori senza particolari problemi. In qualche caso si è un po' discusso, perché l'intervallo di riferimento consigliato nel referto standardizzato (4,0-5,6% - 20-38 mmol/mol) (12) è differente da quello indicato nel documento degli standard di cura dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) (13), che riporta ancora l'intervallo 4,0-6,0% (20-42 mmol/mol) e che è antecedente alla pubblicazione degli standard di cura 2010 dell'"American Diabetes Association" (14), ai quali il GdS-DM si è rifatto nella produzione dell'opinione citata. Un altro aspetto che ha suscitato qualche perplessità è stata la raccomandazione di riportare nel referto il livello decisionale per la diagnosi di diabete [HbA_{1c} ≥6,5% (48 mmol/mol)]. A questo proposito bisogna ricordare che, stando ai risultati dello studio "A1c-Derived Average Glucose" (ADAG) (15), ad una glicemia media di 126 mg/dL (livello decisionale della glicemia a digiuno per la diagnosi di diabete) corrisponderebbe una concentrazione di HbA_{1c} pari a 6,0% (42 mmol/mol), mentre a una glicemia media di 100 mg/dL (livello decisionale della glicemia a digiuno per la diagnosi di una condizione di "alterata glicemia a digiuno") corrisponderebbe una concentrazione di HbA_{1c} pari a 5,1% (32 mmol/mol). Nel caso, tuttavia, di incertezze la raccomandazione è quella di risolvere la questione a livello locale con il proprio diabetologo di riferimento, questo anche in attesa di una nuova posizione di SID-AMD.

Per comodità dei lettori, si riporta in Appendice la tabella di conversione tra unità in percentuale [armonizzate secondo l'allineamento al "National Glycohemoglobin Standardization Programme" (NGSP) americano] e unità SI (IFCC) in mmol/mol. La conversione tra le due unità di misura si basa sull'equazione "master" pubblicata da Hoelzel et al. [NGSP (%) = 0,0915 IFCC (mmol/mol) + 2,15] (16). In accordo con quando definito a livello internazionale (17), i maggiori produttori di diagnostici hanno già sviluppato e stanno implementando nei diversi sistemi analitici i "software" per la gestione del referto con entrambe le unità di misura al fine di consentire agli utilizzatori la doppia refertazione.

SONO ATTESI ULTERIORI AGGIORNAMENTI DELLE RACCOMANDAZIONI PER LA STANDARDIZZAZIONE DELLA MISURA DI HbA_{1c}?

Ad oggi, necessita constatare che non è stato ancora definito un preciso piano di implementazione delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura della HbA_{1c}, perchè non è ancora a regime una gestione organica delle varie linee guida e raccomandazioni delle società scientifiche coinvolte. Tuttavia, ciò è quanto spesso succede nel caso di raccomandazioni prodotte da società scientifiche e associazioni internazionali. Nel campo del diabete mellito, ad esempio, gli standard di cura italiani sono aggiornati ogni due anni, quelli americani ogni anno, mentre è imminente il definitivo aggiornamento delle raccomandazioni per la gestione di laboratorio dei pazienti diabetici, pubblicate da parte della Società Americana di Chimica Clinica (AACC) nel 2002 (18)[2].

Per quanto riguarda le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro A1c Delegati (GLAD) (1-4, 6), è auspicabile un aggiornamento entro la fine del 2011, necessario sia per eventualmente rivalutare i traguardi analitici alla luce dei dati di variabilità biologica della HbA_{1c} finora non considerati (19), sia per aggiornare sulla base delle nuove unità di misura quelli finora raccomandati e, infine, per fornire un quadro il più possibile aggiornato dell'implementazione delle raccomandazioni medesime.

CONCLUSIONI

In termini di implementazione a livello nazionale delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura della HbA_{1c} è evidente che siamo ancora in una fase di transizione, che richiede uno sforzo di volontà e soprattutto collaborazione tra tutte le figure coinvolte. E' altrettanto chiaro che occorre un'adeguata campagna educazionale, forse di più ampia portata rispetto a quella svolta finora, come anche sta accadendo in altre nazioni. Per quanto specificamente riguarda la parte analitica, lo sforzo più importante deve essere orientato al coinvolgimento di tutti i laboratori nei programmi di VEQ e, allo stesso tempo, all'abbandono dei metodi che non sono in grado di dimostrare prestazioni adeguate agli standard minimi raccomandati.

RINGRAZIAMENTI

L'Autore ringrazia i componenti del GdS-DM SIBioC-SIMeL per il continuo contributo critico e i coordinatori dei programmi di VEQ nazionali [Laura Sciacovelli, Centro di Ricerche Biomediche (Castelfranco Veneto TV), Loredana Incorvaia, Azienda Ospedaliera S. Orsola (Bologna), Massimo Quercioli, Azienda Ospedaliera Careggi (Firenze), Cristiano Colombo, Bio-Rad Laboratories, Fabio Agostara, A. Menarini Diagnostici] per la disponibilità a fornire informazioni sui loro programmi. Un sentito ringraziamento ai delegati SID (Annunziata Lapolla, Università degli Studi di Padova, Mariella Trovati, Università degli Studi di Torino), AMD (C. Augusto Lovagnini-Scher, Azienda Ospedaliera Cusano Milanino MI, Antonino Di Benedetto, Università degli Studi di Messina) e SIBioC-SIMeL (Martina Zaninotto, Azienda Ospedaliera di Padova, Mariarosa Carta, ULSS6 Vicenza) del gruppo GLAD per il contributo alla diffusione delle raccomandazioni nell'ambito delle rispettive società. L'Autore ringrazia il Prof. Mauro Panteghini (Università degli Studi, Milano) per i commenti e la revisione del testo di questo contributo.

[2]*Una versione (Novembre 2010) in bozza di questo aggiornamento, aperta ai commenti dei lettori, è disponibile su http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/DraftGuidelines/diabetes_update/Documents/Diabetes_Guidelines_FINAL.pdf (NdEd).*

APPENDICE

TABELLA DI CONVERSIONE PER L'ESPRESSIONE DEI RISULTATI DI EMOGLOBINA GLICATA IN UNITÀ PERCENTUALE [IN ACCORDO COL "NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAMME" (NGSP)] E UNITÀ IFCC (mmoL/moL)

Sono evidenziati in corsivo i valori compresi nell'intervallo di riferimento secondo gli standard di cura dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) (13), in grassetto i livelli decisionali di particolare significato clinico e in grigio i valori di concentrazione molto insoliti, che possono far sospettare la presenza di una variante emoglobinica.

%	mmol/mol	%	mmol/mol	%	mmol/mol
3,5	15	8,2	66	12,9	117
3,6	16	8,3	67	13,0	119
3,7	17	8,4	68	13,1	120
3,8	18	8,5	69	13,2	121
3,9	19	8,6	70	13,3	122
4,0	*20*	8,7	72	13,4	123
4,1	*21*	8,8	73	13,5	124
4,2	*22*	8,9	74	13,6	125
4,3	*23*	**9,0**	**75**	13,7	126
4,4	*25*	9,1	76	13,8	127
4,5	*26*	9,2	77	13,9	128
4,6	*27*	9,3	78	14,0	130
4,7	*28*	9,4	79	14,1	131
4,8	*29*	9,5	80	14,2	132
4,9	*30*	9,6	81	14,3	133
5,0	*31*	9,7	83	14,4	134
5,1	*32*	9,8	84	14,5	135
5,2	*33*	9,9	85	14,6	136
5,3	*34*	10,0	86	14,7	137
5,4	*36*	10,1	87	14,8	138
5,5	*37*	10,2	88	14,9	139
5,6	*38*	10,3	89	15,0	140
5,7	*39*	10,4	90	15,1	142
5,8	*40*	10,5	91	15,2	143
5,9	*41*	10,6	92	15,3	144
6,0	*42*	10,7	93	15,4	145
6,1	43	10,8	95	15,5	146
6,2	44	10,9	96	15,6	147
6,3	45	11,0	97	15,7	148
6,4	46	11,1	98	15,8	149
6,5	**48**	11,2	99	15,9	150
6,6	49	11,3	100	16,0	151
6,7	50	11,4	101		
6,8	51	11,5	102		
6,9	52	11,6	103		
7,0	**53**	11,7	104		
7,1	54	11,8	105		
7,2	55	11,9	107		
7,3	56	12,0	108		
7,4	57	12,1	109		
7,5	58	12,2	110		
7,6	60	12,3	111		
7,7	61	12,4	112		
7,8	62	12,5	113		
7,9	63	12,6	114		
8,0	64	12,7	115		
8,1	65	12,8	116		

BIBLIOGRAFIA

1. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochim Clin 2009;33:258-61.
2. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. RIMeL/IJLaM 2009;5:1-6.
3. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Formazione OSDI 2009;4:8-14.
4. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Il Diabete 2010;22:1-6.
5. Pizzini A. Le raccomandazioni di GLAD. Avvenire Medico 2009;9:30-1.
6. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010;48:623-6.
7. Panteghini M. Un nuovo referto per l'emoglobina glicata: il futuro è qui. Biochim Clin 2010;34:93-5.
8. Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. Biochim Clin 2008;32:102-21.
9. Braga F, Dolci A, Scapellato L, et al. Utilizzo di un pool di sangue fresco congelato per la valutazione intralaboratorio dell'imprecisione della determinazione dell'emoglobina glicata. Biochim Clin 2010;34:203-6.
10. Ceriotti F, Plebani M, Secchiero S, et al. Linee guida per la gestione dei programmi di valutazione esterna di qualità. http://www.sibioc.it/materiale/ULTIMA_VEQ_SIBIOC_revFC.pdf
11. Ponzo P, Dolci A, Scapellato L, et al. Valutazione della commutabilità per il sistema analitico Cobas Integra dei materiali di controllo utilizzati nella VEQ per l'emoglobina glicata. Biochim Clin 2008;32:44-7.
12. Terreni A, Caldini A, Carta M, et al. Opinione del Gruppo di Studio Diabete sulla refertazione dell'HbA1c standardizzata. http://www.sibioc.it/materiale/lettera_ref_HbA1c_170310new.pdf
13. ADM – SID – Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni. Torino: Infomedica S.r.L, 2010. Disponibile su http://www.siditalia.it/documenti/AMD_SID_04.pdf
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care 2010;33(suppl 1): S11-61.
15. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1-6.
16. Hoelzel A, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem 2004;50:166-74.
17. Panteghini M, John G, Mosca A, et al. Implementation of standardization of HbA1c measurement. Summary of the meeting with manufacturers held in Milan, Italy, December 12, 2007. Clin Chem Lab Med 2008;46:573-4.
18. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002;48:436-72.
19. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Variabilità biologica dell'emoglobina glicata: un'analisi sistematica della letteratura. Biochim Clin 2009;33:297-302.