

Variabilità biologica intra- ed inter-individuale: aggiornamento

Simona Brambilla¹, Anna Pagani², Paola Luraschi³, Ilenia Infusino¹, Carlo Franzini¹

¹Università di Milano, Istituto di Scienze Biomediche Ospedale L. Sacco

²Università di Milano, Dipartimento di Chimica e Biochimica Medica

³Ospedale L. Sacco - Milano, Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche

ABSTRACT

Intra- and inter-individual biological variation: an updating

In view of updating the last published reviews (1997 and 1999) including exhaustive lists of biological variation values for quantities measured in the clinical biochemistry laboratory, a scan was made on Medline and Current Contents for the time-period 1996-1999. The total of articles thereby obtained, supplemented with a few already available, summed up to 57, including data relevant to 107 quantities: 42 of them ("new" quantities) were not yet included in the previously published reviews. The reported biological variation data are shown in a table: for each quantity the table includes also bibliographic references and the main parameters of the experimental design. The integration of these data with those previously published, to generate updated lists, is simple only for the "new" quantities. For the quantities already listed, integration is hampered by a poorly homogeneous reporting format.

RIASSUNTO

Ai fini di aggiornare le ultime rassegne pubblicate (nel 1997 e 1999) includenti tabelle esaurienti di valori di variabilità biologica per componenti misurati nel laboratorio di analisi biochimico cliniche, si è effettuata una ricerca su Medline e Current Contents relativa agli anni 1996-1999. Il totale degli articoli evidenziati in tal modo, con la aggiunta di alcuni ulteriori già disponibili, assommava a 57 ed includeva dati relativi a 107 analiti. 42 di questi ultimi ("nuovi" analiti) non erano ancora inclusi nelle precedenti rassegne. I dati riportati nei differenti lavori sono elencati in una tabella, divisa per analita ed includente il riferimento bibliografico ed i parametri più importanti del disegno sperimentale. L'utilizzo di questi dati per l'aggiornamento delle liste precedenti è agevole solo per i "nuovi" analiti. Per quelli già esistenti, la disuniformità di presentazione rende difficile un efficace processo di integrazione.

INTRODUZIONE

Se è relativamente facile descrivere e misurare sperimentalmente la *variabilità analitica* del dato di laboratorio, almeno per quanto concerne la sua componente di *imprecisione*, sul piano concettuale può risultare più difficile definirne scientificamente i livelli accettabili ai fini della produzione di risultati clinicamente validi. L'attenzione della comunità dei biochimici clinici è focalizzata da quasi quaranta anni su questo problema, che è stato affrontato, negli anni, con riferimento allo stato dell'arte (1), alla percezione di esperti (2), alla variabilità biologica (3).

L'ultimo di questi tre approcci mostra la maggiore solidità scientifica, ed ha incontrato il maggiore consenso, dai tempi della sua proposizione a tutt'oggi. Le "regole" per ricavare dalla variabilità biologica dati utili alla definizione dei *traguardi analitici* e linee-guida per la corretta interpretazione dei risultati sono state ampiamente discusse nella letteratura, e sono state riassunte per il settore della biochimica clinica (4) e della ematologia (5). In epoca più recente sono state presentate due più importanti modificazioni o chiarimenti relativi a tali regole. In considerazione

della eccessiva rigidità della nota regola che stabilisce che la imprecisione analitica deve essere inferiore od uguale alla metà della variabilità biologica intra-individuale, si sono infatti definiti livelli di imprecisione analitica *ottimale, desiderabile e minima* in cui il coefficiente (moltiplicatore della variabilità biologica) risulta pari a 0.25, 0.50 e 0.75 rispettivamente (6, 7). Analogamente i tre medesimi livelli vengono definiti per lo scostamento sistematico (bias), utilizzando i valori di 0.125, 0.250 e 0.375 per il coefficiente (moltiplicativo) della radice quadrata della somma dei quadrati delle variabilità intra- ed inter-individuale (6, 7). Il secondo punto su cui si è fatta chiarezza riguarda il razionale utilizzo dell'*indice di individualità*, spesso considerato discriminante per i risultati di misure utilmente interpretabili, o meno, in rapporto agli specifici intervalli di riferimento: in realtà il più corretto utilizzo di tale indice risiede nella previsione delle situazioni in cui una seconda misura è in grado di correggere significativamente l'interpretazione della prima (8).

Per rendere praticamente applicabile l'approccio basato sulla biologia, è necessario che siano noti valori attendibili di

variabilità biologica per il maggior numero possibile dei componenti misurati nel laboratorio clinico, e che le liste disponibili siano periodicamente aggiornate con gli eventuali nuovi dati della letteratura. Liste più o meno comprensive sono state pubblicate: nel 1988 (9); nel 1992 (10); su questo giornale nel 1994 (11); nel 1997 (12). Una ulteriore lista assai comprensiva, relativa a 316 analiti e basata sulla revisione critica di 191 articoli (13), è infine apparsa verso la fine del 1999, mentre questo lavoro era in corso.

Il presente lavoro è stato concepito con lo scopo di aggiornare la esauriente tabella di dati sulla variabilità biologica pubblicata nel 1997 da Sebastião-Gambaro et al. (12); integrato con il più recente di Ricòs et al. (13) tale lavoro fornisce al biochimico clinico una utile base di dati per la applicazione pratica della variabilità biologica alla interpretazione corretta dei risultati delle analisi di laboratorio.

MATERIALI E METODI

La ricerca degli articoli sulla variabilità biologica è stata fatta su Medline e Current Contents, limitatamente al periodo 1996 - 1999. Per il presente lavoro si sono sele-

zionati i dati relativi a soggetti sani. Riunendo gli articoli scaturiti da tale ricerca, con altri lavori già in nostro possesso e non inclusi nel lavoro di Sebastião-Gambaro et al. (12), si è ottenuto un totale di 57 lavori che riportavano valori relativi a 107 componenti. Nella revisione di tali lavori si è osservata una discreta disomogeneità nella descrizione del disegno sperimentale e nella presentazione dei dati, in relazione alla definizione dei parametri del disegno sperimentale e dell'approccio matematico per il calcolo dei valori di variabilità, espressi come coefficiente di variazione (in unità %). I differenti dati sono stati resi per quanto possibile omogenei ai fini della costruzione della tabella.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I valori di variabilità biologica inter-individuale (CV_B), di variabilità biologica intra-individuale (CV_W) e di variabilità analitica (CV_A) ricavati dai lavori esaminati, insieme ai parametri principali del disegno sperimentale, sono elencati nella tabella. In relazione alla tabella si esprimono i seguenti commenti ed osservazioni.

Denominazione del componente. Si è usato nella massima parte dei casi il nome per esteso, seguito eventual-

Tabella

Valori di variabilità analitica e biologica riportati nei lavori originali considerati, e parametri essenziali dei rispettivi disegni sperimentali. Quando non altrimenti specificato (per esempio U = urina), i dati tabulati si riferiscono a misure dei differenti componenti nel siero o plasma

COMPONENTE	Anno	Rifer. Bibl.	Numero di soggetti	Durata del protocollo	Num di misure	CV_B (%)	CV_W (%)	CV_A (%)
Acidi grassi non esterificati	1999	43	12	12 giorni	12	32.0	45.0	4.1
Albumina glicata	1993	70	10	5 giorni	5	10.3	5.2	6.2
Aldosterone	1999	18	8 M 31 M	9 giorni 2 giorni	6 2	28.0 37.0	36.0 26.0	13.0 13.0
Alfafetoproteina (AFP)	1998 1996	25 17	20 22 F	6 mesi 2 sett.	6 3/6	67.0	15.8	7.2 2.5
Amilasi	1999	19	18 old 18 you	6 sett. 6 sett.	6 6	51.0 22.0	11.0 9.0	4.0 4.0
Antigene carcino-embrionale (CEA)	1998 1996 1996 1993 1990	25 27 17 67 68	20 9 22 F 22 F 6	6 mesi 2 mesi 2 sett. 2/3 sett. 2/10 mesi	6 5 3/6 3/6 6/10	56.0 178.0 86.8 50.1	15.8 10.9 9.3 14.6	4.8 4.3 2.5
Antigene mucinico carcinoma-associato (MCA)	1988	65	8 F	10 mesi	10	39.5	5.2	
Antigene polipeptidico tissutale (TPA)	1996 1993	27 67	10 22 F	2 mesi 2/3 sett.	5 3/6	144.7 133.6	25.7 28.3	5.0
Antigene prostata-specifico (PSA)	1997 1997 1990	54 55 68	7 M 24 M	10 giorni 10 giorni 2/10 mesi	10 10 6/10	72.4	7.0 7.3 18.1	
Antigene prostata-specifico libero (PSA free)	1997	55	24 M	10 giorni	10		12.0	
Antigene prostata-specifico libero/totale (PSA free/PSA)	1997	55	24 M	10 giorni	10		8.8	
Antigene tissutale polipeptide specifico (tissue polipeptide specific antigen) (TPS)	1996	27	8	2 mesi	5	120.0	25.9	3.5
Antitrombina	1997	20	17	6 sett.	6	25.2	5.5	1.8
Apolipoproteina A ₁	1999 1998	21 45	22 12 F	12 mesi 24 mesi	12 13		7.3 7.5	1.5 2.4
Apolipoproteina B	1999 1998	21 45	22 12 F	12 mesi 24 mesi	12 13		7.7 8.6	1.3 2.5

continua Tabella

COMPONENTE	Anno	Rifer. Bibl.	Numero di soggetti	Durata del protocollo	Num di misure	CV _B (%)	CV _W (%)	CV _A (%)
Apolipoproteina E	1998	22	4284	19 mesi		28.3		
Attivatore tissutale del plasminogeno (TPA)	1996	41	20	6 mesi	8	97.0	3.0	
Attività protrombinasica (piastrine)	1996	23	17		3		22.2	
CA 15.3	1998	25	20	6 mesi	6	30.5	7.2	3.3
	1996	17	22 F	2 sett.	3/6		7.1	1.3
	1993	67	22 F	2/3 sett.	3/6	62.9	6.2	
	1988	65/66	8 F			22.8	5.1	8.7
CA 19.9	1999	26	13 F	3 sett.	3	102.2	15.8	9.8
	1998	25	20	6 mesi	6	93.0	16.6	3.1
	1996	17	22 F					3.8
	1996	27	7	2 mesi	5	159.0	15.9	2.7
CA 125	1998	25	20	6 mesi	6	48.0	12.7	4.8
	1990	68	5 F<40aa >40aa	2/10 mesi	6/10	59.3 46.5	36.0 13.6	
Calcio (U)	1997	28	30 F	5 sett.	5	Indice di Individualità: 0.64		
Carnitina libera	1997	29	14	4 sett.	4	16.6	8.0	1.8
Carnitina totale	1997	29	14	4 sett.	4	11.0	8.8	2.2
Cistatina C	1998	30	12	20 sett.	10	8.1	13.3	8.9
Cisteina	1997	31	54	4 sett.	8	12.3	5.9	1.7
Colesterolo HDL	1999	32	19 child.	7 giorni	3		3.1	2.4
	1999	21	22	12 mesi	12		7.5	1.8
	1998	45	12 F	24 mesi	13		7.1	2.6
	1996	33	93 (a) 93 (b)	3 mesi 3 mesi	3 3		6.5 5.1	5.8 4.9
Colesterolo HDL-2	1999	32	19 child.	7 giorni	3		19.0	6.5
	1998	45	12 F	24 mesi	13		19.0	9.0
Colesterolo HDL-3	1999	32	19 child.	7 giorni	3		2.3	2.6
Colesterolo LDL	1999	21	22	12 mesi	12		11.1	1.8
	1999	32	19 child.	7 giorni	3		7.3	2.4
	1996	33	83 (a) 83 (b)	3 mesi 3 mesi	3 3		7.5 6.8	7.4 3.2
Colesterolo totale	1999	21	22	12 mesi	12		7.2	1.1
	1999	32	19 child.	7 giorni	3		3.5	1.5
	1998	45	12 F	24 mesi	13		7.2	1.6
	1998	50	96	14 mesi	7	16.0	7.0	
	1997	61	26	6 mesi	8	19.4	9.3	1.0
	1996	33	83 (a) 83 8b)	3 mesi 3 mesi	3 3		5.1 4.2	5.0 1.9
Cortisolo	1999	18	39 M	9 giorni	6	12.0	13.0	6.5
	1997	34	26	12 mesi	12	46.2	21.7	4.9
Creatinina	1998	30	12	20 sett.	10	18.2	4.9	3.1
	1996	16	44 M	2 notti	2	112.8	38.3	
Creatinina chinasi (CK)	1998	35	16	5 giorni	5	42.2	22.0	14.0
CK-MB attività	1998	35	16	5 giorni	5	14.1	4.9	29.1
CK-MB massa	1998	35	16	5 giorni	5	61.2	18.4	6.8
Deossipiridinolina (U)	1997	36	18 5 216 F	5 mesi 2 sett.	8 20		16.3	
	1997	28	30 F	5 sett.	5	28.1		
	1995	53	11 11	1 mese 1 mese	1 1	34.0 26.0	13.5 13.1	
Dopamina (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	18.3	8.5	
Emoglobina glicata (sangue)	1998	38	12	5 mesi	10	85.0	6.0	9.0
	1993	69	16 23	3 mesi 15 mesi	3 5		4.2 7.1	
Epinefrina (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	85.3	45.9	
Fattore di rilascio dell'ormone tireotropo (TRH)	1997	34	26	12 mesi	12	48.4	29.3	
Ferritina	1999	39	25	4 sett.	4			3.9
	1997	40	26	12 mesi	12	71.1	26.5	

continua Tabella

COMPONENTE	Anno	Rifer. Bibl.	Numero di soggetti	Durata del protocollo	Num di misure	CV _B (%)	CV _W (%)	CV _A (%)
Ferro	1999	39	25	4 sett.	4			2.1
	1997	40	26	12 mesi	12	16.8	29.2	
Fibrinogeno	1996	41	20	6 mesi	8	87.0	13.0	
Fosfatasi acida tartrato resistente	1995	63	10	4 sett.	4	13.3	10.8	6.6
Fosfatasi alcalina ossea	1995	63	10	4 sett.	4	35.6	6.6	2.6
Fosfatasi alcalina totale	1995	63	10	4 sett.	4	20.8	6.0	1.8
Fruttosammina	1993	70	10	5 giorni	5	7.5	1.9	1.5
Galattitolo (U)	1999	42	32	132 mesi	12	42.0	37.0	5.5
Galattosio-1-fosfato (eritrociti)	1999	42	32	132 mesi	13	61.0	36.0	3.6
Glicerolo	1999	43	12	12 giorni	12	44.0	36.0	4.1
Glucagone	1999	43	12	12 giorni	12	28.0	19.0	5.5
Glucosio	1999	43	12	12 giorni	12	7.5	4.8	2.4
	1996	44	555				4.6	1.4
	1993	70	10	5 giorni	5	3.2	13.1	4.8
Glucosio dopo carico orale	1996	44	246				16.3	
Glutazione perossidasi (sangue)	1997	56	18	5 sett.	5	21.7	7.2	6.6
Idrossibutirrato	1999	43	12	12 giorni	12	41.0	61.0	6.1
5-Idrossiindolacetato (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	20.4	12.3	
Idrossiprolina (U)	1997	28	30 F	5 sett.	5	Indice di Individualità: 0.52		
Inibitore dell'attivatore del plasminogeno	1996	41	20	6 mesi	8	96.0	4.0	
Insulina	1999	43	12	12 giorni	12	26.0	26.0	6.6
	1996	44	246				20.5	
Insulina dopo 2 ore dal carico orale di glucosio	1996	44	246				43.9	
Isoamilasi pancreatica	1999	19	18 old 18 you	6 sett. 6 sett.	6 6	40.0 30.0	15.0 11.0	4.5 4.5
Lattato	1999	43	12	12 giorni	12	29.0	31.0	1.6
Lipasi	1999	19	18 old 18 you	6 sett. 6 sett.	6 6	48.0 34.0	17.0 14.0	4.7 4.7
Lipoproteina (a)	1998	45	12 F	24 mesi	12	11.5	12.0	5.3
	1997	31	54	4 sett.	8		20.0	8.6
	1997	62	22	12 mesi	12		20.8	5.5
Magnesio	1995	46	60 M 72 M	1 giorno 4 mesi	1 3	7.4	3.2	1.2
Magnesio (U) (24h)	1995	46	60 M 72 M	4 mesi	1 3	26.0	36.0	2.3
Metanefrina (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	76.8	46.3	
3-Metossi-4-idrossifenilglicole (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	77.0	37.5	
3-Metossi-4-idrossifenilglicole libero (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	26.2	15.5	
3-Metossi-4-idrossifenilglicole solfato (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	85.3	54.0	
3-Metossi-4-idrossifenilglicole glucuronide (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	12.4	8.2	
Mioglobina	1999	71	12	2 mesi	14		18.0	<6.0
	1998	34	16	5 giorni	5	46.6	17.6	13.4
	1997	47	10	4 sett.	16	13.8	11.1	6.0
Molecola-1 di adesione intercellulare solubile (ICAM-1)	1999	48	65	1 giorno	2	37.2	8.6	
Norepinefrina (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	66.7	39.9	
Normetanefrina (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	22.4	10.3	
Omocisteina	1999	49	20	4 sett.	4	26.3	8.3	3.1
	1999	64	24	5 sett.	8	28.0	8.1	3.0
	1998	50	96	14 mesi	7	24.0	9.0	
	1997	31	54	4 sett.	8	23.9	9.4	3.7
	1997	51	20	1 mese	4	33.5	7.0	4.3
Omovanilato (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	71.3	41.0	
Ormone stimolante la tiroide (TSH)	1997	34	26	12 mesi	12	48.4	29.3	5.4
Osteocalcina	1995	63	10	4 sett.	4	30.9	9.1	5.1

continua Tabella

COMPONENTE	Anno	Rifer. Bibl.	Numero di soggetti	Durata del protocollo	Num di misure	CV _B (%)	CV _W (%)	CV _A (%)
Peptide-C	1999	43	12	12 giorni	12	26.0	24.0	3.8
Piridinio crosslinks (U) (24h)	1996	52	14	1 mese	4	34.5	36.9	8.8
(primo mattino)			14	1 mese	4	50.9	33.0	8.8
(24 ore dal pasto)			14	1 mese	4	69.5	35.9	8.8
Piridinolina (U)	1997	28	30 F	5 sett.	5	Indice di Individualità: 0.42		
Proinsulina dopo carico orale di glucosio	1996	44	246				22.9	
Prolattina	1997	34	26	12 mesi	12	65.1	39.2	4.7
Propeptide C-terminale del procollagene I	1997	60	10	3 mesi	10		8.6	2.7
Proteina C	1997	20	17	6 sett.	6	55.2	5.8	2.1
Proteina C-reattiva	1998	15	18	16 giorni	8		10.6	10.3
	1997	61	26	6 mesi	8	92.5	42.2	5.2
	1996	41	20	6 mesi	8	86.0	14.0	
Proteina glicata totale	1993	70	10	5 giorni	5	11.6	0.9	5.9
Proteina legante gli acidi grassi	1999	71	12	2 mesi	14		14.0	<10.0
Proteina S	1997	20	17	6 sett.	6	63.4	5.8	2.0
Recettore leucocitario dell'interferone α	1995	72	4 F	6 sett.	6	0.0	14.0	30.0
Recettore solubile della transferrina	1997	40	26	12 mesi	12	20.8	13.6	
Stato antiossidante totale	1997	31	54	4 sett.	8	4.5	2.8	4.3
Superossido dismutasi (eritrociti)	1997	56	18	5 sett.	5	12.4	5.3	6.1
T ₃ totale	1997	34	26	12 mesi	12	18.5	9.4	5.6
T ₄ libero	1997	34	26	12 mesi	12	9.1	7.1	5.5
Telopectidi C-terminali del collagene I	1997	36	18	5 mesi	8		22.8	
			5	2 sett.				10.8
			216 F			55.9		
Telopectide C-terminale del collagene I cross linked	1997	60	10	3 mesi	10		6.9	4.5
Telopectidi N-terminali del collagene (U) (uomini)	1998	57	253 M	4 mesi	6		18.2	
Telopectidi N-terminali del collagene I cross-linked (U)	1997	36	18	5 mesi	8		23.1	
			5	2 sett.				8.4
			216 F			57.6		
	1997	28	30 F	5 sett.	5	Indice di Individualità: 0.66		
Testosterone	1997	34	13 M	12 mesi	12	40.8	12.6	9.0
Transferrina	1997	40	26	12 mesi	12	14.4	6.7	
Trigliceridi	1999	43	12	12 giorni	12	20.0	21.0	1.6
	1999	32	19 child.	7 giorni	3		25.0	4.5
	1999	21	22	12 mesi	12		30.5	0.9
	1998	45	12 F	24 mesi	13		20.0	2.4
	1996	33	83 (a)	3 mesi	3		15.8	5.2
			83 (b)	3 mesi	3		13.4	3.6
Vanilmandelato (U)	1996	16	44 M	2 notti	2	64.3	30.7	
Vitamina E	1996	59	26	12 mesi	12	19.9	11.9	
Xasi delle piastrine	1996	23	17		3		19.4	

Nota. CV_B, CV_W e CV_A indicano rispettivamente la variabilità biologica inter-individuale, la variabilità biologica intra-individuale e la variabilità analitica, espresse come coefficiente di variazione in unità %. In occasionali lavori erano riportati unicamente i valori dell'indice di individualità, oppure solamente di variabilità analitica: tali dati sono stati tabulati per completezza

mente dalla sigla tra parentesi. Si è usata la sola sigla dove ormai talmente entrata nell'uso da non lasciare spazio ad incertezze (per esempio, CK-MB, colesterolo HDL, eccetera).

Valori di variabilità. Sono stati riportati i differenti valori indicati, senza alcun tentativo di costruire un valore rappresentativo per ciascun analita sotto forma di valore mediano (12, 13) o di media ponderata (10, 14). Abbiamo scelto questa modalità di presentazione in quanto la ab-

biamo ritenuta più consona ad un aggiornamento di **base di dati**, suscettibile di confluenza con altre **basi di dati** e di ulteriore aggiornamento. La elaborazione di dati riassuntivi e/o rappresentativi del comportamento medio di ciascun componente è più correttamente compito, per esempio, di gruppi di studio o commissioni di associazioni scientifiche (13,14). Tali dati elaborati sono utilizzabili, per esempio, nella costruzione di liste dei requisiti di qualità analitica ai fini della conduzione di programmi di controllo

di qualità od a scopo normativo.

Selezione dei dati. Nonostante la accennata disomogeneità della presentazione dei dati nei differenti lavori revisionati, non si è ritenuto opportuno, in questa fase, procedere ad interventi selettivi e/o classificativi del rigore metodologico/statistico applicato (13). Sottolineiamo tuttavia la opportunità di considerare come estremamente sospetti i valori di variabilità superiori ad un limite vicino al 33% (15), in quanto verosimilmente rappresentativi di errata applicazione del calcolo della deviazione standard a gruppi di valori distribuiti non normalmente. Questo può derivare dalla applicazione di protocolli sperimentali non sufficientemente attenti all'intervento di elementi di variabilità estranei alla variabilità biologica, o al reclutamento di individui eccessivamente eterogenei in relazione alla variabile (componente) studiata. Tali valori, verosimilmente impropri, di variabilità biologica andrebbero probabilmente esclusi dalla elaborazione di valori (medi o mediani) rappresentativi del comportamento medio di un determinato componente.

Integrazione con le banche dati precedenti. L'integrazione dei presenti dati con quelli delle banche dati precedenti, ai fini di quello che potrebbe essere un aggiornamento continuo delle banche dati, non è molto agevole se non per i "nuovi" analiti. In realtà le due banche dati più "ricche" (12, 13) riportano per ciascun analita i valori mediani di variabilità, ma non i valori riportati nei singoli articoli. Ciò rende difficile l'eventuale aggiornamento del valore mediano con i nuovi valori disponibili. Inoltre una di tali banche (13) non indica nemmeno il numero di osservazioni sulle quali è stato calcolato il valore mediano, né cita la fonte bibliografica di ciascun dato. Un formato omogeneo per la presentazione dei dati favorirebbe il mantenimento di banche dati aggiornate.

BIBLIOGRAFIA

1. Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 laboratories. *Clin Chem* 1963;9:217-33
2. Barnett RN. Medical significance of laboratory results. *Am J Clin Pathol* 1968;5:671-6
3. Cotlove E, Harris EK, Williams G. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. III. Physiological and medical implications. *Clin Chem* 1970;16:1028-32
4. Franzini C. La variabilità biologica costituisce una utile guida per la definizione dei traguardi analitici, e per una migliore valutazione dei risultati di laboratorio espressi in forma numerica. *Biochim Clin* 1992;16:747-54
5. Franzini C. Relevance of analytical and biological variations to quality and interpretation of test results: example of application to haematology. *Ann Ist Super Sanità* 1995;31:9-13
6. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer J-C, Ricòs C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997;34:8-12
7. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999;45:312-3 (Editorial)
8. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Sandberg S, Goldschmidt H. The index of individuality is often a misinterpreted quantity characteristic. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:655-61
9. Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:404-15
10. Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry: an update. Collected data, 1988-1991. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:916-23
11. Chittò G, Fabi A, Franzini C, Galletta G, Leonardi A, Marelli M, Morelli AM. Variabilità biologica intra-individuo: rassegna della letteratura, contributo sperimentale e considerazioni critiche. *Biochim Clin* 1994;18:673-90
12. Sebastià-Gàrbaro MA, Liròn-Hernández FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:845-52
13. Ricòs C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, Minchinela J, Perich C, Simón M. Current data bases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500
14. Franzini C. Requisiti qualitativi auspicabili per le prestazioni rese dal laboratorio di biochimica clinica. *Biochim Clin* 1998;22:42-7
15. Franzini C. Need for correct estimates of biological variation: the example of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:131-2 (Letter)
16. Curtin F, Walker JP, Schulz P. Day-to-day intraindividual reliability and interindividual differences in monoamines excretion. *J Aff Disord* 1996;38:173-8
17. Guagnellini E, Biondi ML, Turrini D, Tapella A, Porreca WP. Components of biological variation of some widely used tumour markers [Abstract]. *Proc XVI Int Cong Clin Chem, London, 8-12 July 1996* (SM Martin and SP Halloran Eds), The Association of Clinical Biochemists, Cambridge 1996:150
18. Ahokoski O, Virtanen A, Kairisto V, Scheinin H, Huupponen R, Iriala K. Biological day-to-day variation and reference change limits of serum cortisol and aldosterone in healthy young men on unrestricted diets. *Clin Chem* 1999;45:1097-9
19. Melzi d'Eril GV, Anesi A, Rondanelli M, Pollini E, Bruno Franco M. Biological variation of amylase, p-isoamylase and lipase in serum of elderly people. *Clin Chem*;45(Supp. 6) 1999:A44
20. Melzi d'Eril GV, Anesi A, Rizzo V, Trotti R. Biological variation in protein C, protein S and antithrombin concentrations in plasma of healthy subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:257-60
21. Nazir DJ, Roberts RS, Hill SA, McQueen MJ. Monthly intraindividual variation in lipids over 1-year period in 22 normal subjects. *Clin Biochem* 1999;32:381-9
22. Vincent-Viry M, Schiele F, Guegen R, Bohnet K, Visvikis S, Siest G. Biological variations and genetic reference values for apolipoprotein E serum concentrations: results from the STANISLAS cohort study. *Clin Chem* 1998;44:957-65
23. Sumner WT, Monroe DM, Hoffman M. Variability in platelet procoagulant activity in healthy volunteers. *Thromb Res* 1996;81:533-43
24. Gerdes AM, Hyltoft Pedersen P, Horder M, Bonnevie-Nielsen V. Separate estimation of biological and analytical variance components when quantities and reagents are unstable. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:523-8
25. Porreca W, Biondi ML, Turrini D, Guagnellini E. Variabilità biologica di alcuni marcatori tumorali del siero. *Biochim Clin* 1998;22:30-5
26. Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnet N, Jorgensen J, Wolf H, Orntoft TF. Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor

- and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem* 1999;45:54-61
27. Plebani M, Giacomini A, Beghi L, De Paoli M, Roveroni G, Galeotti F, Corsini A, Fraser CG. Serum tumour markers in monitoring patients: interpretation of results using analytical and biological variation. *Anticanc Res* 1996;16:2249-52
 28. Jensen JEB, Kollerup G, Sorensen HA, Sorensen OH. Intraindividual variability in bone markers in the urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57 (Supp. 227):29-34
 29. Alberty R, Albertyová D. Biological variation of free and total carnitine in serum of healthy subjects. *Clin Chem* 1997;43:2441-3
 30. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implication for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9
 31. Cobbaert C, Arentsen JC, Mulder P, Hoogerbrugge N, Lindemans J. Significance of various parameters derived from biological variability of lipoprotein(a), homocysteine, cysteine, and total antioxidant status. *Clin Chem* 1997;43:1958-64
 32. Tolfery K, Campbell IG, Jones AM. Intra-individual variation of plasma lipids and lipoprotein in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;79:449-56
 33. Kafonek SD, Donovan L, Lovejoy KL, Bachorik PS. Biological variation of lipids and lipoproteins in fingerstick blood. *Clin Chem* 1996;42:2002-7
 34. Maes M, Mommen K, Hendricks D, Peeters D, D'Hondt P, Ranjan R, De Meyer F, Scharpe S. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 1997;46:587-98
 35. Ross SM., Fraser CG. Biological variation of cardiac markers: analytical and clinical considerations. *Ann Clin Biochem* 1998;35:80-4
 36. Ju HS, Leung S, Brown B, Stringer MA, Leigh S, Scherrer C, Shepard K, Jenkins D, Knudsen J, Cannon R. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem* 1997;43:1570-6
 37. Panteghini M, Pagani F. La variabilità biologica dei marcatori biochimici di rimodellamento osseo. *Biochim Clin* 1996;20:696-9
 38. Kilpatrick ES, Meylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998;21:1578-9
 39. Cocco C, Colella F, Ferrari A, Dorizzi RM. Biological variation of ferritin and iron calculated using Cobas Integra analyzer. *Clin Chem* 1999;45(Supp. 6):A100
 40. Maes M, Bosmans E, Scharpe S, Hendriks D, Cooremans W, Neels H, De Meyer F, D'Hondt P, Peeters D. Components of biological variation in serum soluble transferrin receptor: relationships to serum iron, transferrin and ferritin concentrations, and immune and haematological variables. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:31-41
 41. Demaat MPM, Debart ACW, Hennis BC, Meijer P, Havelaar AC, Mulder PGH, Kluit C. Interindividual and intraindividual variability in plasma fibrinogen, TPA antigen, PAI activity, and CRP in healthy, young volunteers and patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc* 1996;16:1156-62
 42. Hutchesson AC, Murdoch-Davis C, Green A, Preece MA, Allen J, Holton JB, Rylance G. Biochemical monitoring of treatment for galactosaemia: biological variability in metabolite. *J Inher Met Dis* 1999;22:139-48
 43. Widjaja A, Morris RJ, Levy JC, Frayn KN, Manley SE, Turner RC. Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables. *Clin Chem* 1999;45:561-6
 44. Mooy JM, Grootenhuys PA, De Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance test in a general Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetol* 1996;39:298-305
 45. Garnotel R, Monier F, Lefevre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(A) concentrations in healthy fertile women. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:317-21
 46. Djurhuus MS, Gram J, Hyltoft Petersen P, Klitgaard NAH, Bollerslev J, Beck-Nielsen H. Biological variation of serum urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:549-58
 47. Panteghini M, Pagani F. Biological variation of myoglobin in serum. *Clin Chem* 1997;43:2435
 48. Dugué B, Leppanen E, Grasbeck R. Preanalytical factors (biological variation) and measurement of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in humans: influence of the time of day, food intake, and physical and psychological stress. *Clin Chem* 1999;45:1543-47
 49. Rossi E, Beilby JP, McQuillan BM, Hung J. Biological variability and reference intervals for total plasma homocysteine. *Ann Clin Biochem* 1999;36:56-61
 50. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Sherliker P, Refsum H, Ueland PM, Khaw KT. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998;44:102-7
 51. Garg UC, Zheng ZJ, Folsom AR, Moyer YS, Tsai MY, McGovern P, Eckfeldt JH. Short-term and long-term variability of plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997;43:141-5
 52. Panteghini M, Pagani F. Biological variation in urinary excretion of pyridinium crosslinks: recommendations for the optimum specimen. *Ann Clin Biochem* 1996;33:36-42
 53. Panteghini M, Pagani F. Variation in urinary excretion of deoxypyridinoline. *Clin Chem* 1995;41:S200
 54. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation in prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* 1997;157:2183-90
 55. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Blase AB, Brawer MK. Day to day changes in free and total PSA - Significance of biological variation. *Prost Canc Prostat Dis* 1997;1:90-6
 56. Covas MI, Coca L, Ricòs C, Marrugat J. Biological variation of superoxide dismutase in erythrocytes and glutathione peroxidase in whole blood. *Clin Chem* 1997;43:1991-3
 57. Orwoll ES, Bell NH, Nanes MS, Flessland KA, Pettinger MB, Mallinak NJ, Cain DF. Collagen N-telopeptide excretion in men: the effects of age and intrasubject variability. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3930-5
 58. Turkstra F, van Beek EJ, Buller HR. Observer and biological variation of a rapid whole blood D-dimer test. *Thromb Haemost* 1998;79:91-3
 59. Maes M, Weeckx S, Wauters A, Neels H, Scharpe S, Werkerk R, Demedts P, Desnyder R. Biological variability in serum vitamin E concentrations: relation to serum lipids. *Clin Chem* 1996;42:1824-31
 60. Stevenson HP, Leslie H, Sheridan B. Intra-individual variation in serum type I procollagen carboxy-terminal propeptide and type I collagen carboxy-terminal cross-linked telopeptide concentrations. *Ann Clin Biochem* 1997;34:317-8
 61. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of c-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;73:52-8

62. Nazir DJ, McQueen MJ. Monthly intraindividual variation in lipoprotein(a) in 22 normal subjects over 12 months. *Clin Biochem* 1997;30:163-70
63. Panteghini M, Pagani F. Biological variation in bone-derived biochemical markers in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:609-16
64. Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M. Within-person variation of Plasma Homocysteine and effects of posture and tourniquet application. *Clin Chem* 1999;45:1850-55
65. Browning MCK, Mc Farlane, Horobin JM, Preece PE, Wood RAB. Evaluation of the comparative clinical utility of CA 15.3 and mucinous carcinoma-associated antigen (MCA) in the management of breast carcinoma. *Ann Clin Biochem* 1988;25(suppl.):541-61
66. Browning MCK. Biological variation of the breast-tumour marker CA 15.3: implications for necessary standard of performance and interpretation of results. *Ann Clin Biochem* 1987;24(suppl.): S135-S138.
67. Soletormos G, Schioler V, Nielsen D, Skovsgaard T, Dombrovsky P. Interpretation of results for tumour markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. *Clin Chem* 1993;39:2077-83
68. Browning MCK, Mc Farlane NP. Objective interpretation of results for tumour markers. *J Nucl Med Allied Sci* 1990;34(suppl.to n.3):89-91
69. Phillipou G, Phillips PJ. Intraindividual variation of glyco-hemoglobin: implications for interpretation and analytical goals. *Clin Chem* 1993;39:2305-8
70. Davie SJ, Whiting KL, Gould BJ. Biological variation in glycated proteins. *Ann Clin Biochem* 1993; 30:260-4
71. Pelsers MMAL, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AMM, Hermens WT, Glatz JFC. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentration of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem* 1999;45:441-3

PREMIO NAZIONALE CISMEL

Il Segretario del Comitato Italiano per la standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio (CISMEL) conferisce un premio di

Lire 7.000.000 (sette milioni)

ad un progetto di ricerca inedito sulle problematiche di standardizzazione nel laboratorio clinico.

Gli elaborati dovranno pervenire entro sabato 23 dicembre 2000, con identificazione degli Autori in busta chiusa, allegata al manoscritto (contrassegnati entrambi con lo stesso motto) da spedire con plico postale raccomandato al seguente indirizzo:

Prof. Ugo Lippi
Segretario Esecutivo del CISMEL
c/o Laboratorio di Chimica ed Ematologia
Ospedale Maggiore della Azienda Ospedaliera di Verona
Piazzale Stefani, 1
37126 Verona

Ulteriori notizie possono essere richieste al sopra indicato indirizzo