

## Albuminuria: attività di standardizzazione e armonizzazione

Maria Stella Graziani<sup>1</sup>, Sandra Secchiero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona

<sup>2</sup>Centro di Ricerca Biomedica per la Qualità in Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale-Università, Padova

### ABSTRACT

#### Albuminuria: standardisation and harmonization activities

Urine albumin is a well-known biomarker of proven clinical utility for relevant pathological conditions and a risk factor for cardiovascular mortality. This paper is aimed to illustrate the state-of-art of albuminuria measurement and the adherence to the official recommendations in scientific writing. In spite of the urine albumin clinical importance, the standardisation of the analyte is not completed yet, but the adoption of decisional values (established in 2013) would require standardized methods to allow the correct classification of patients. The Italian EQA scheme for albuminuria shows variable bias to the consensus value, depending on the analytical system: a typical situation originating from the lack of international standardisation. The harmonisation of the measure is more advanced: the EQA data show that 74% of participants use the albumin/creatinine ratio to report the urine albumin excretion. A recent systematic review examined how the albuminuria data are reported in clinical studies. A sub-optimal situation is illustrated: the laboratory information is often lacking or incorrectly reported. The obsolete term "microalbuminuria" is used in >40% of the studies, only 20% of the studies uses the correct sample (first morning void). The data about the post-analytical are more encouraging: the measurement units and the decisional values are correctly reported in the majority of the studies. The correction of this situation, that makes it difficult to transfer the results from clinical studies to the daily practice, requires a stringent collaboration between laboratory professionals and clinicians: working together in multi-disciplinary groups to understand the respective needs is to be promoted.

**Parole chiave:** albuminuria, standardizzazione, armonizzazione

### INTRODUZIONE

L'albuminuria è un biomarcatore riconosciuto da molto tempo di assoluta utilità per una efficace gestione del paziente nel monitoraggio della nefropatia diabetica (1), nonché nella diagnosi e stadiazione della malattia renale cronica (2); più recentemente la sua rilevanza è stata accertata come marcatore di danno endoteliale (3), e come fattore prognostico di mortalità cardiovascolare e totale (4). La rilevanza clinica del parametro, ha nel tempo indotto una serie di iniziative da parte di Società Scientifiche e di Agenzie regolatorie, per attività di standardizzazione e armonizzazione della sua misura (2, 5-8), che ha portato alla diffusione di raccomandazioni che spaziano dalla corretta terminologia per la

richiesta e il referto, al tipo di campione da utilizzare, dalla definizione dei valori decisionali allo sviluppo di metodi affidabili per la misura di basse concentrazioni dell'analita, alla produzione dello standard primario. Tali raccomandazioni sono ben riassunte e commentate nella recente Lettera di Mussap et al. pubblicata su questo giornale (9); le principali sono riportate nella Tabella 1. E' del tutto evidente che l'utilizzo di valori decisionali richiede l'adozione di metodi standardizzati, pena la impossibilità di classificare correttamente i pazienti e che l'armonizzazione delle unità di misura e della terminologia sia indispensabile per la corretta comprensione da parte del clinico dei risultati forniti dal laboratorio nonché di grande aiuto nella valutazione degli studi clinici e nella loro comparazione.

Corrispondenza a: Maria Stella Graziani, Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona, email, [maria.stella@graziani.eu](mailto:maria.stella@graziani.eu)

Ricevuto: 16.09.2023

Revisionato: 25.09.2023

Accettato: 25.09.2023

Publicato on-line: 12.10.2023

DOI: 10.19186/BC\_2023.078

**Tabella 1***Principali indicazioni per la armonizzazione/standardizzazione della misura della albumina nelle urine (riferimento 2)*

	Raccomandato		Alternativa accettabile	Da abbandonare
Terminologia	Albuminuria		U-Albumina	Microalbuminuria Macroalbuminuria
Tipo di campione	Primo campione del mattino		Raccolta 24 ore	Campione random
Metodi	Con sensibilità ~3 mg/g ~0,3 mg/mol			Metodi semi-quantitativi (strisce reattive)
Espressione dei risultati	Rapporto albumina/creatinina (ACR)		Escrezione di albumina (AER)	Concentrazione /L Semiquantitativo (+; ++; +++)
Unità di misura	mg/mmol	mg/g	mg/24 ore	mg/L; g/L
Valori decisionali:				
Normale o lievemente aumentata	<3	<30	<30	
Moderatamente aumentata	3-30	30-300	30-300	
Aumentata	>30	>300	>30	

## STANDARDIZZAZIONE DELLA MISURA

Il processo non è ancora arrivato a conclusione. Come dettagliatamente riportato nella già citata Lettera (9), lo standard primario ad oggi disponibile (NIST, SRM 2925) (8) non risulta commutabile perché costituito da matrice acquosa e non urinaria e perché contiene albumina plasmatica e non può quindi essere usato dai produttori dei metodi immunometrici per assegnare il valore ai calibratori secondari. Sembra comunque prossimo il rilascio da parte del NIST di uno standard primario (SRM 3666) (10) costituito da matrice urinaria congelata contenente albumina e creatinina in concentrazioni compatibili con le concentrazioni urinarie dei due misurandi. Questo materiale porrà finalmente la parola fine a questo lungo e tormentato percorso poiché, in qualità di materiale commutabile, potrà essere utilizzato per la calibrazione degli standard commerciali. Il percorso quindi non è certo terminato, ma sembra essere decisamente avviato a conclusione positiva.

Relativamente alla qualità attuale della misura del parametro, essa non è molto diversa da quella illustrata nel lavoro di Secchiero et al. nel 2021 (11) che segnalava nella VEQ dedicata del Centro di Ricerca Biomedica della Regione Veneto (CRB), la presenza di bias verso il valore di consenso molto diversi tra un sistema analitico e l'altro, a causa appunto della mancanza di un sistema metrologico di riferimento. Una elaborazione dei risultati ottenuti che include (oltre agli anni 2020 e 2021) anche l'anno 2022 e i primi due esercizi del 2023 presenta una situazione analoga (Tabella 2), con bias mediani rispetto al valore di consenso molto diversi tra i diversi sistemi analitici ed anche di segno opposto. Anche l'intervallo

del bias all'interno dello stesso sistema analitico risulta piuttosto ampio. Da segnalare che i bias relativi ad albumina e ad ACR sono molto simili. Per quanto riguarda la variabilità inter-laboratorio la situazione è leggermente migliore (Tabella 3): i CV% mediani mostrano ampiezze contenute (tra 3,92 e 5,48% per albumina; tra 4,62 e 7,31% per ACR), anche se l'estremo superiore dell'intervallo dei CV raggiunge il 15%. Come ci si aspetta, i valori dei CV sono concentrazioni dipendenti, con valori mediamente più elevati per i valori bassi (<30 mg/L per albumina e <3 mg/mmol per ACR). Questo può rappresentare un problema clinico in quanto questo è il valore della decisione clinica per l'attuazione o meno di interventi terapeutici. I valori sia dei bias che dei CV sono più elevati per ACR rispetto a quelli della albumina in quanto ovviamente i primi includono la variabilità della creatinina. Per una valutazione oggettiva dei valori presentati nelle Tabelle 2 e 3, è opportuno considerare che il Gruppo di Studio IFCC sulla standardizzazione della albuminuria raccomanda un valore di CV del 6% per la variabilità e un bias desiderabile del 13% ed ottimale del 7% (6).

## ATTIVITÀ DI ARMONIZZAZIONE

In numerose occasioni SIBioC si è espressa anche in Documenti Societari (12) con raccomandazioni e indagini *ad hoc*, sulla armonizzazione delle fasi pre-, analitica e post-analitica della determinazione della albuminuria (12-14). Seppur pubblicati alcuni anni fa, questi articoli contengono indicazioni non dissimili da quelle contenute nella linea-guida più recente del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2).

**Tabella 2**

*Bias% dei sistemi diagnostici rispetto al valore di consenso (media delle mediane dei sistemi turbidimetrici). Dati della VEQ per Biochimica Clinica su urina del Centro di Ricerca Biomedica dall'anno 2020 al 2023 (primi due esercizi). I dati si riferiscono ai soli sistemi turbidimetrici, che hanno ormai soppiantato quasi completamente i sistemi nefelometrici*

Sistema analitico	Albumina		ACR	
	N campioni	Bias% mediano (intervallo)	N campioni	Bias% mediano (intervallo)
Sistema A	26	8,54 (1,38 - 29,16)	10	9,76 (7,09 - 17,07)
Sistema B	28	-0,65 (-9,32 - 6,38)	28	-0,91 (-7,81 - 5,05)
Sistema C	28	2,52 (-3,81 - 24,09)	28	4,17 (-6,74 - 21,81)
Sistema D	20	-13,08 (-31,47 - -8,38)	19	-11,66 (-22,21 - -2,91)

ACR, rapporto albumina-creatinina

**Tabella 3**

*Variabilità inter-laboratorio (CV%) dei metodi e dei principali sistemi utilizzati dai partecipanti alla VEQ. per Biochimica Clinica su urina del Centro di Ricerca Biomedica dall'anno 2020 al 2023 (primi due esercizi). L'intervallo di concentrazione dei campioni di controllo è il seguente: albumina, 19 - 452 mg/L; ACR, 1,5 - 37,2 mg/g*

Metodo/ Sistema analitico	Albumina			ACR		
	N campioni	CV% mediano (intervallo)	N risultati mediana (intervallo)*	N campioni	CV% mediano (intervallo)	N risultati mediana (intervallo)*
Turbidimetria	28	8,40 (5,02-20,23)	98 (61-355)	28	9,40 (5,05-21,21)	66 (42-196)
Sistema A	26	3,92 (0,32-12,22)	16 (12-85)	10	4,51 (1,40-9,61)	10 (7-29)
Sistema B	28	4,31 (1,56-8,61)	22 (13-99)	28	5,28 (1,01-9,90)	17 (8-41)
Sistema C	28	5,11 (2,97-9,23)	43 (27-136)	28	7,31 (3,49-9,90)	27 (13-69)
Sistema D	20	4,28 (1,05-13,67)	12 (9-30)	19	5,90 (2,09-13,46)	8 (6-16)
Nefelometria	16	8,32 (2,18-14,56)	16 (10-20)	11	4,93 (1,24-9,96)	9 (7-11)
Sistema E	7	5,48 (2,12-14,91)	6 (5-8)	7	—	—
Sistema F	16	4,69 (2,18-9,07)	9 (6-12)	11	4,66 (1,24-9,35)	8 (6-9)

\*L'ampiezza dell'intervallo è dovuta alla elaborazione congiunta dei dati con quelli di un altro Provider che utilizza gli stessi materiali di controllo, avvenuta nell'ultimo ciclo di VEQ.

ACR, rapporto albumina-creatinina

In particolare, è interessante osservare il netto miglioramento segnalato da due indagini condotte nel 2007 (15) e nel 2015 (13) relativamente al tipo di campione da utilizzare per la misura e alle unità di misura da riportare nel referto. La prima minzione del mattino viene infatti adottata dal 59% dei laboratori (indagine 2015) rispetto al 9% dell'indagine 2007. Il valore di albumina espresso in rapporto alla concentrazione di creatinina (mg/mmol o mg/g) viene adottato dal 52% dei laboratori rispetto al 15% che lo impiegavano nel 2007. Evidentemente gli sforzi educativi e informativi della Società Scientifica e della sua rivista sono stati fruttuosi.

Dai dati delle VEQ, è possibile anche valutare alcune attività di armonizzazione operate dai laboratori partecipanti. Nei già citati esercizi, ben il 57% dei partecipanti utilizza mg/L per esprimere il valore della albuminuria e il 74% riporta il valore di ACR; la maggioranza di questi utilizza le unità raccomandate (mg/g o mg/mmol di creatinina).

Da osservare che la necessità di armonizzazione delle unità di misura nei referti per consentire un corretto utilizzo clinico del dato è stata oggetto qualche anno or sono anche di una raccomandazione internazionale sul giornale di IFCC (16).

## UTILIZZO DEL DATO

A fronte di questi miglioramenti nelle attività di armonizzazione dei laboratori, l'utilizzo del dato dell'albuminuria nella letteratura scientifica, non sempre consente di valutare al meglio il significato dei dati riportati. Questo impedisce, o quanto meno limita la corretta trasposizione dei dati della letteratura nella pratica quotidiana.

Purtroppo, come spesso accade e come rilevato da professionisti di laboratorio in più di una occasione (17), gli studi clinici sono spesso carenti di informazioni relative alle modalità con le quali i valori presentati sono stati ottenuti in laboratorio, oppure, quando presenti, queste informazioni sono spesso riportate in modo lacunoso o frammentario o addirittura errato. Questo è risultato particolarmente evidente nei lavori pubblicati durante la recente pandemia da COVID-19, quando la scarsa attenzione che riviste cliniche anche di notevole prestigio hanno dedicato alla presentazione dei dati di laboratorio, ha reso difficoltoso il confronto fra studi diversi fino ad arrivare al difficile inquadramento e comprensione del singolo studio (18). Vale la pena di ricordare qui il caso del D-dimero per il quale la presentazione dei valori ottenuti evidenzia tali inesattezze da generare difficoltà interpretative e persino pericolosi fraintendimenti, potenzialmente dannosi per la corretta gestione del paziente (19). Come riportato da Mario Plebani (18) "... si è evidenziata ancora una volta la scarsa attenzione che riviste scientifiche accreditate e di notevole impatto (come ad esempio JAMA, New England Journal of Medicine) dedicano alla descrizione dei metodi e delle caratteristiche di prestazione degli esami di laboratorio utilizzati per la diagnostica o per la valutazione prognostica del COVID-19. Questa carenza determina la difficoltà di assemblare i dati di studi diversi nelle meta-

analisi per l'eterogeneità dei metodi utilizzati".

Se può essere comprensibile che la necessità di fornire il più velocemente possibile informazioni alla comunità scientifica durante la fase pandemica, al fine di incrementare le conoscenze in una situazione nuova e difficile, abbia indotto a sorvolare nelle pubblicazioni sugli aspetti di laboratorio considerati (a torto) meno importanti, è meno spiegabile che questo avvenga in altri contesti non emergenziali.

Sarebbe auspicabile che la necessità di una maggiore attenzione alla presentazione dei dati di laboratorio nei lavori pubblicati (20), fosse affrontata all'interno dell'International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), stabilendo regole condivise.

Relativamente all'albuminuria, questo problema è stato ben indagato in una recente rassegna di Mussap et al. (21) che riporta una revisione sistematica della letteratura per la verifica della aderenza alle raccomandazioni disponibili degli studi clinici pubblicati che includono la misura della albuminuria.

I risultati sono riassunti in Tabella 4 e sono relativi alle indicazioni elencate in Tabella 1.

Riguardo alla fase pre-analitica (Tabella 4), la terminologia sconsigliata (microalbuminuria) è utilizzata in circa il 40% dei lavori inclusi nella rassegna, pur essendo questa raccomandazione alquanto datata (22); il tipo di campione utilizzato per la misura è riportato solamente nella metà degli studi e tra questi, solo il 20% indica l'adozione del corretto campione (il primo del mattino). Questo è particolarmente grave in quanto è noto che l'escrezione urinaria di albumina è fortemente influenzata da variabili poco controllabili nel corso delle attività quotidiane, che sono presenti nei campioni casuali (2). La situazione è leggermente migliore nelle fasi analitica e post-analitica, nelle quali l'utilizzo di metodi di adeguata sensibilità è dichiarato in circa il 50% degli studi (pur se solamente il 40% degli studi inclusi riporta il metodo specifico) e le unità di misura e i valori decisionali sono correttamente inclusi in più dell'80% dei lavori.

## NOTE CONCLUSIVE

Dal punto di vista delle attività di standardizzazione, è evidente dai dati delle Tabelle 2 e 3, che mentre alcuni dei sistemi analitici centrano gli obiettivi raccomandati (6), molti altri sono lontani anche dall'obiettivo "desiderabile". La variabilità osservata documenta una situazione che richiede sicuramente attenzione per una accelerazione del processo di standardizzazione da un lato (Agenzie regolatorie) e per un miglioramento delle prestazioni analitiche dall'altro (industrie del diagnostico e professionisti di laboratorio). L'armonizzazione del parametro (in particolare la sua refertazione) sembra procedere con maggiore velocità e successo del processo di standardizzazione, come del resto è logico aspettarsi (17).

I risultati della rassegna di Mussap et. al (21) non sono incoraggianti e rivelatori appunto della inadeguata attenzione riservata alla presentazione dei dati di laboratorio all'interno degli studi clinici. A sua volta, questa scarsa attenzione testimonia una insufficiente

**Tabella 4**

Aderenza della letteratura scientifica alle indicazioni disponibili: risultati ricavati dai 159 studi esaminati (riferimento 19)

Fase pre-analitica			Fase analitica			Fase post analitica		
Nomenclatura	N	%	Metodi:	N	%	Espressione dei risultati/unità di misura:	N	%
Albuminuria/ U-Albumina	97	61	Non riportato	95	60	Non riportato/errori	8	5
Microalbuminuria	62	39	Riportato	64	40	Riportato:	15	95
Tipo di campione	N	%	Immunometrici	34	53	ACR (mg/g, g/g, mmol/L)	122	81
Non riportato	78	49	Striscia reattiva	4	6	AER (mg/24h, µg/min)	8	5,2
Riportato	81	51	Altri	12	19	ACR e AER	16	10,5
Primo campione del mattino	17	21	Riportato con errori o parzialmente	14	22	/L	3	2
Raccolta 24 ore	5	6,2				Semiquantitativo (+; ++; +++)	2	1,2
Altri	59	37						
Valori decisionali:							N	%
Non riportato/errori							25	16
Non utilizzati (variabile continua)							4	2
Singolo o multiplo							130	82

consapevolezza del clinico relativamente alla qualità del dato di laboratorio che a sua volta è il risultato dell'insuccesso di una corretta comunicazione fra laboratorio e clinica.

Il necessario miglioramento di questo stato di cose, che va decisamente perseguito nell'interesse sia dell'efficienza/efficacia del processo di cura che per l'ottimizzazione della gestione del paziente, non può che passare attraverso una sempre più stretta collaborazione tra laboratorio e clinica. La partecipazione attiva ai gruppi interdisciplinari su argomenti specifici è necessaria per la comprensione delle reciproche esigenze.

A conferma della assoluta necessità di agire in questo senso, è opportuno ricordare che all'interno della recente Conferenza Strategica di SIBioC (Roma, maggio 2023) sul futuro della nostra professione, questo punto è stato decisamente ribadito.

I due Manifesti sul futuro della professione, pubblicati nel 2019, l'uno rivolto principalmente ai professionisti di laboratorio (23), l'altro più destinato a diffondere le informazioni ai clinici e ad altre parti interessate (24), contengono entrambi un preciso riferimento alla necessaria costruzione di gruppi inter-disciplinari e alla attiva partecipazione dei laboratoristi a tali gruppi. Nella Introduzione (25) e nelle Conclusioni (26) della Conferenza, i due estensori italiani dei manifesti, Mario Plebani e Giuseppe Lippi, ribadiscono questo punto, considerandolo anche a distanza di alcuni anni dalla pubblicazione dei manifesti, un aspetto assolutamente essenziale, includendolo perciò tra le pratiche da

promuovere ulteriormente anche in considerazione dei cambiamenti avvenuti in questo lasso di tempo sia nei laboratori clinici che nei sistemi sanitari in genere.

E' indubbio quindi che per i professionisti di laboratorio sia giunto il momento di farsi parte attiva in questo ambito, promuovendo una loro partecipazione ai gruppi interdisciplinari e perseguendo un efficace lavoro di squadra.

Del resto, la più recente versione del Syllabus Europeo per la formazione del professionista di laboratorio prevede specificamente un'area di "Formazione Clinica" all'interno della quale l'interazione con gli ambienti clinici è specificamente prevista (27,28).

## CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Position statement. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S79-83.
2. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supp* 2013;3:1-150.
3. Martens RJH, Houben AJHM, Kooman JP, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, van der Kallen CJH, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria: the Maastricht Study. *J Hypertens* 2018;36:1178-87.
4. Kang M, Kwon S, Lee J, Shin JI, Kim YC, Park JY, et al. Albuminuria within the normal range can predict all-

- cause mortality and cardiovascular mortality. *Kidney* 2021;3:74–82.
5. Lieske JC, Bondar O, Miller WG, Bachmann LM, Narva AS, Itoh Y, et al. A reference system for urinary albumin: current status. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:981–9.
  6. Seegmiller JC, Miller WG, Bachmann LM. Moving toward standardization of urine albumin measurements. *EJIFCC* 2017;28:258-67.
  7. Standardisation of Albumin Assay in Urine (WG-SAU) - in collaboration with NIDDK. <https://ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-sau/> (ultimo accesso: agosto 2023)
  8. NIST Special Publication 260-199 Certification of Standard Reference Material® 2925 Recombinant Human Serum Albumin Solution (Primary Reference Calibrator for Urine Albumin). <https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/SpecialPublications/NIST.SP.260-199.pdf> (ultimo accesso: agosto 2023).
  9. Mussap M, Carobene A. Standardizzazione e armonizzazione dell'albuminuria: a che punto siamo? *Biochim Clin* 2023;47:118-9 [Letter].
  10. NIST Special Publication 260 NIST SP 260-238 Certification of Standard Reference Material® 3666 Albumin and Creatinine in Frozen Human Urine. <https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/SpecialPublications/NIST.SP.260-238.pdf> (ultimo accesso: agosto 2023).
  11. Secchiero S, Sciacovelli L, Plebani M. Stato dell'arte dei biomarcatori di malattia renale osservato mediante i Programmi di VEQ del Centro di Ricerca Biomedica. *Biochim Clin* 2021;45:SS1 76-89.
  12. Graziani MS, Caldini AL, per il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete Mellito. Indicazioni per la misura dell'albumina nelle urine per l'accertamento e il monitoraggio della nefropatia diabetica. *Biochim Clin* 2011;35:127-30.
  13. Graziani MS, Secchiero S, Terreni A, Caldini A, Panteghini M. La diagnostica di laboratorio della malattia renale cronica in Italia: armonizzare è d'obbligo. *Biochim Clin* 2015;39:617-26.
  14. Ruiz-Arenas R, Sierra-Amor R, Seccombe D, Raymondo S, Graziani MS, Panteghini M et al. Summary of Worldwide National Activities in Chronic Kidney Disease (CKD) Testing. *EJIFCC* 2017;28:302-14.
  15. Graziani MS, Lo Cascio C, Caldini AL, et al. Indagine conoscitiva sulla misura dell'albumina nelle urine nei laboratori italiani. *Biochim Clin* 2007;31:32-8.
  16. Hansen YBL. Recommendations on measurement units - why and how. *EJIFCC* 2019;30:250-75.
  17. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: requests, samples, measurements and reports. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:184-96.
  18. Plebani M. Il valore della Medicina di Laboratorio nella pandemia da SARS-CoV-2. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl3:S8-12.
  19. Favalaro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1191-9.
  20. Mussap M. Clinical laboratory test unit homogeneity-an urgent need. [Letter] *JAMA Intern Med* 2020;180:1715-6.
  21. Mussap M, Sortino M, Monteverde E, Tomaiuolo R, Banfi G, Locatelli M, et al. Review on adherence of the literature to official recommendations on albuminuria harmonization and standardization. *Clin Chem Lab Med* 2023 doi: 10.1515/cclm-2023-0408. Epub ahead of print.
  22. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006;70:1214-22.
  23. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta* 2019;489:49-52.
  24. Plebani M, Laposata M, Lippi G. Driving the route of laboratory medicine: a manifesto for the future. *Intern Emerg Med* 2019;14:337-40.
  25. Plebani M. Introductory remarks and future perspectives. *Biochim Clin* 2023;47 Suppl2:S7-11.
  26. Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine: what remains to be done? *Biochim Clin* 2023;47 Suppl2:S74-7.
  27. Jassam N, Lake J, Dabrowska M, Queralto J, Rizos D, Lichtinghagen R, et al. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine syllabus for postgraduate education and training for Specialists in Laboratory Medicine: version 5 - 2018. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1846-63.
  28. Il Syllabus EFLM per la formazione post-laurea per specialisti in Medicina di Laboratorio: versione n 5 (2018). Traduzione a cura di Cigoli MS e Lo Sasso B. *Biochim Clin* 2018;42:247-62.