

Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia

Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c e Delegati)*
andrea.mosca@unimi.it

Parole chiave: HbA_{1c}, standardizzazione, consenso

Key words: HbA_{1c}, standardization, consensus

Il Giornale di AMD, 2009;12:84-89



Summary

Recommendations for the implementation of the international standardization of glycated hemoglobin in Italy. This document is issued by SIBioC and a number of other National Scientific Societies and Associations, in order to promote a well coordinated plan to implement the standardization of glycated hemoglobin

* Componenti del Gruppo di Lavoro A_{1c} e delegati (GLAD)

Prof. Andrea Mosca (delegato SIBioC, Università degli Studi di Milano) [coordinatore]

Sig.ra Maria Teresa Branca (delegato OSDI, ASL Lecce)

Dott.ssa Mariarosa Carta (delegato SIMeL, ULSS6 Vicenza)

Dott.ssa Maria Ludovica Genna (delegato AIPaC, Az. Osp. RN Cardarelli, Napoli)

Dott. Carlo B. Giorda (delegato AMD, ASL Torino 5, Torino)

Sig.ra Rosangela Ghidelli (delegato OSDI, Az. Osp. S. Anna, Como)

Sig.ra Germana Ghislandi (delegato FAND, Milano)

Prof. Dario Iafusco (delegato SIEDP/ISPED, II Università di Napoli, Napoli)

Prof.ssa Annunziata Lapolla (delegato SID, Università degli Studi di Padova)

Dott.ssa Vera Buondonno Lombardi (Presidente FAND, Milano)

Dott. Carlo Augusto Lovagnini Scher (delegato AMD, ASL 3, Monza, Milano)

Dott. Maurizio Marra (delegato SIMeL, INRCA IRCCS, Ancona)

Dott. Gerardo Medea (delegato SIMG, Az. Osp. di Brescia)

Dott. Franco Meschi (delegato SIEDP/ISPED, IRCCS H. S. Raffaele, Milano)

Dott. Andrea Pizzini (delegato FIMMG, ASL Torino 2, Torino)

Dott.ssa Antonella Radice (delegato SIMeL, Az. Osp. S. Carlo, Milano)

Dott. Francesco Rossi (delegato AIPaC, Az. Osp. RN Cardarelli, Napoli)

Dott. Raffaele Scalpone (Presidente AID, Osp. INI, Grottaferrata, Roma)

Dott. Gianni Tofini (delegato AID, Osp. INI, Grottaferrata, Roma)

Prof.ssa Mariella Trovati (delegato SID, Università degli Studi di Torino)

Dott.ssa Martina Zaninotto (delegato SIBioC, Az. Osp. di Padova)

in Italy, according to the reference system promoted by the International Federation of Clinical Chemistry. Change to reporting HbA_{1c}, new units, how to relate old and new units, timeline for the change and definition of the analytical goals are the main issues dealt with.

Premessa

La misura dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è molto utilizzata in pazienti con diabete melito, soprattutto al fine di monitorare il controllo glico-metabolico a medio-lungo termine (1,2). Tale prassi è il risultato di diversi studi clinici randomizzati, i più famosi dei quali sono il Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) e l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (3,4), i quali hanno provato che vi è una stretta correlazione tra il grado di

Abbreviazioni usate nel testo

ADA	American Diabetes Association
ADAG	A1c-Derived Average Glucose
AID	Associazione Italiana per la Difesa dei Diabetici
AIPaC	Associazione Italiana Patologia Clinica
AMD	Associazione Medici Diabetologi
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
eAG	estimated Average Glucose
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FAND	Associazione Italiana Diabetici
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Famiglia
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IRMM	Institute for Reference Methods and Materials
ISO	International Organization for Standardization
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OSDI	Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
SIBioC	Società Italiana di Biochimica Clinica e di Biologia Molecolare Clinica
SID	Società Italiana di Diabetologia
SIEDP	
/ISPED	Società Italiana di Endocrinologia e di Diabetologia Pediatrica
SIMeL	Società Italiana di Medicina di Laboratorio
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
VEQ	Valutazioni Esterne di Qualità

controllo glicemico, valutato in base ad una serie di misure dell'HbA1c, ed il rischio dello sviluppo e della progressione delle complicanze croniche del diabete.

Naturalmente, affinché il dato dell'HbA1c sia universalmente utilizzabile, occorre che le misure siano standardizzate, ed in quest'ottica dal 1995 la Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) ha promosso le attività di un gruppo di lavoro che affrontasse il problema (IFCC WGHbA1c).

In seguito alle attività del gruppo è ora disponibile un metodo ufficiale di riferimento (5), sono stati prodotti e resi disponibili due materiali primari di riferimento (6), è stata implementata una rete internazionale di laboratori di riferimento (7), sono state definite le equazioni generali ("master equations") per convertire i risultati ottenuti con il sistema di riferimento IFCC nei risultati allineati al sistema dello National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (8). Tutti i produttori di sistemi/reagenti sono stati coinvolti nell'allineamento al sistema di riferimento, e saranno presto disponibili materiali secondari di riferimento, in collaborazione con l'ente europeo che ha già in deposito i materiali primari, cioè l'Institute for Reference Methods and Materials (IRMM).

Per cercare di adottare una strategia comune nell'implementazione del nuovo sistema di riferimento, a maggio del 2007 un gruppo di esperti rappresentativi delle principali Società Scientifiche direttamente coinvolte nella tematica [American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF) ed IFCC] ha preso posizioni precise sulla standardizzazione, sulle unità di misura da adottare e sull'eventualità di riportare, accanto al dato dell'HbA1c, un valore di glicemia media stimata sulla base dei risultati di uno studio clinico allora in corso (A1c-Derived Average Glucose) (ADAG). Le conclusioni della riunione hanno portato alla pubblicazione di un documento di consenso (9) i cui punti principali sono i seguenti:

- 1) Tutti i risultati delle misure dell'HbA1c dovranno essere standardizzati su scala mondiale, includendo il sistema di riferimento e le modalità di referenziazione.
- 2) Il nuovo sistema di riferimento della IFCC rappresenta l'unico strumento per implementare la standardizzazione della misurazione dell'HbA1c.
- 3) I risultati dell'HbA1c dovranno essere riportati in tutto il mondo utilizzando le unità di misura IFCC (mmol/mol) e le unità derivate NGSP (%), utilizzando la equazione generale IFCC-NGSP per effettuare la conversione.

4) Accanto al risultato dell'HbA1c potrà essere riportato un dato di glicemia media, calcolato a partire dal dato dell'HbA1c, quando saranno validati i criteri di accettabilità dello studio clinico ADAG.

5) Tutti i valori di HbA1c riportati in qualità di traguardi di controllo glicemico che compariranno nelle linee guida cliniche dovranno essere espressi in unità IFCC (mmol/mol), in unità NGSP (%) ed in termini di glicemia media stimata (estimated Average Glucose) (eAG).

Successivamente alla pubblicazione di questo documento, a Milano si è tenuto un secondo incontro tra esponenti della IFCC ed i rappresentanti delle aziende del diagnostico. In tale incontro sono state concordate ulteriori implementazioni temporali, successivamente pubblicate (10), e che possono essere così riassunte:

- a) Tutti i produttori di diagnostici si allineeranno al sistema di riferimento IFCC entro il 31 dicembre 2009.
- b) Il nome del test sarà "HbA1c" (non "A1c", come già in voga soprattutto negli USA).
- c) Tutti gli strumenti che saranno introdotti sul mercato dopo il primo gennaio 2011 esprimeranno il risultato della misura in unità IFCC (mmol/mol) ed in unità derivate, allineate al sistema di riferimento americano NGSP, cioè in unità %.
- d) I sistemi di misura non riporteranno, unitamente al risultato della misura dell'HbA1c, il valore della glicemia media stimata, calcolabile sulla base dei risultati dello studio ADAG, lasciando ai professionisti di laboratorio la possibilità di refertare anche questo dato attraverso l'utilizzo dei sistemi informatici di laboratorio.
- e) I materiali di controllo che dovranno essere usati nelle Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ) dovranno essere commutabili ed avere un valore di HbA1c assegnato mediante il metodo di riferimento IFCC. Nei programmi di VEQ dovrà anche essere chiaramente definito il limite per l'errore totale accettabile.
- f) Il gruppo di studio IFCC sarà a disposizione dei produttori di diagnostici per essere di supporto nella fase di allineamento al sistema di riferimento IFCC.

La fase che resta ora da affrontare riguarda l'implementazione, a livello degli utilizzatori finali (laboratori di analisi, centri per la cura del diabete, medici di medicina generale e pazienti), di questo nuovo sistema di riferimento. A tal scopo è stato costituito il presente gruppo di lavoro, che ha ritenuto necessario definire una serie di obiettivi che sono sotto indicati, per proporre, per ognuno di essi, alcune raccomandazioni.

Obiettivi del gruppo di lavoro

- a) Definire l'errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata.
- b) Esprimere la propria posizione in merito alla possibilità di refertare, insieme al valore dell'emoglobina glicata, anche quello di glicemia media calcolato tramite l'equazione dello studio ADAG.
- c) Decidere quali unità di misura adottare per la refertazione dell'emoglobina glicata.
- d) Decidere le fasi e la tempistica del processo di implementazione della standardizzazione a livello nazionale.
- e) Definire le strategie per avviare la campagna di informazione.

Errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata

La definizione del traguardo relativo all'errore totale per un test di laboratorio può essere effettuata sulla base dei dati di variabilità biologica, sullo stato dell'arte dei metodi in uso per la misura e sulla base di criteri di utilità clinica. Scegliendo questo ultimo approccio, si possono proporre raccomandazioni di medicina basata sull'evidenza, partendo dagli esiti (outcomes) dello studio DCCT (3) nel quale i pazienti in cattivo controllo glicemico presentavano tipicamente valori di HbA1c > 8%, mentre nei pazienti in buon controllo glicemico i valori dovrebbero essere < 7%.

Considerando tali traguardi, si arriva a concludere che il traguardo per l'errore totale della misura dell'HbA1c non dovrebbe superare $\pm 0.5\%$ di HbA1c in valore assoluto. Infatti, per classificare correttamente un individuo che abbia un valore "vero" di HbA1c pari a 7,5%, l'errore della misura non deve superare lo 0,5 % come valore assoluto (pari ad un errore totale relativo di 6,7 %) al fine di evitare che tale individuo, sulla base del valore della sua HbA1c, sia classificato come un paziente con scarso controllo glicemico (HbA1c > 8,0%) oppure come un paziente diabetico ben controllato (<7,0%).

Poiché l'errore totale di una singola misura deriva dalla somma tra l'imprecisione e lo scostamento (bias) dal valore vero (11), ne deriva che diverse combinazioni di imprecisione e scostamento possono soddisfare tale limite (ad es. CVa = 3,0% e bias = 1, 8%; oppure CVa = 1,0% e bias = 5,1%). Viene tuttavia condivisa la raccomandazione che l'imprecisione sia contenuta, possibilmente entro il limite del 2% (12).

Raccomandazione N. 1

1. Il traguardo dell'errore totale è del 6,7% (espresso in termini di frazione percentuale sul valore assoluto di HbA1c).

2. L'imprecisione del metodo, valutata sul lungo periodo, deve essere contenuta entro il 2%.
3. La partecipazione a programmi di valutazione esterna di qualità nei quali vengono utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA1c assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC rappresenta il modo corretto per poter valutare di quanto le misure effettuate rispondano ai requisiti di errore totale appena definiti.

Refertazione della glicemia media calcolata in base al valore dell'emoglobina glicata

Concettualmente, poter convertire un valore di HbA1c in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA1c. Uno studio clinico recentemente concluso (13) ha proposto di introdurre come parametro una glicemia media stimata sulla base del risultato di HbA1c, coniando l'acronimo eAG (estimated Average Glucose). Si ritiene tuttavia che tale studio soffra di una serie di limitazioni, quali la mancata inclusione di adolescenti, donne in gravidanza e pazienti nefropatici, oltre a soggetti di origine asiatica. Inoltre, i limiti fiduciarci della glicemia media stimata sarebbero così ampi da rendere l'utilizzo di tale dato di scarso valore. Infine, a differenza di altri parametri di laboratorio calcolati (ad esempio la velocità di filtrazione glomerulare calcolata in base a concentrazioni di creatinina sierica, sesso ed età del soggetto, oppure la frazione LDL-colesterolo calcolata da colesterolo totale, colesterolo-HDL e trigliceridi), la semplice trasformazione dell'HbA1c in eAG attraverso un'equazione che non include altri parametri ma solo fattori numerici, non aggiunge alcuna informazione supplementare al dato stesso dell'HbA1c che possa essere di utile supporto alla clinica.

Raccomandazione N. 2

La refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA1c, attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG (13) è soggetta a troppe limitazioni perchè se ne possa consigliare l'utilizzo sistematico.

Unità di misura e nuovi numeri per l'emoglobina glicata

Il nuovo sistema di riferimento IFCC permette di misurare direttamente e specificatamente la porzione dell'emoglobina che è glicata, in particolare gli esapeptidi terminali delle catene beta dell'emoglobina. In conseguenza della definizione precisa dell'anality, è stata proposta l'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol) essendo le precedenti (%) non allineate con il sistema internazionale delle unità di misura (S.I.) (14). L'adozione del nuovo sistema di

riferimento IFCC, oltre a comportare un cambio di unità di misura, comporta quindi nuovi intervalli di riferimento, come mostrato di seguito:

Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0 - 6,0%

Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20 - 42 mmol/mol

La relazione tra le due unità di misura, ricavata dalla pubblicazione citata (8), è la seguente:

$$\text{HbA1c "allineata DCCT" (\%)} = (0,0915 \times \text{HbA1c "allineata IFCC" (mmol/mol)}) + 2,15$$

La correlazione tra i valori dell'HbA1c, quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata nella Tab. 1.

L'aspetto rilevante che va sottolineato è che la standardizzazione secondo il sistema di riferimento IFCC riduce l'incertezza del risultato finale, perchè la successiva trasformazione del risultato con l'equazione prima menzionata introduce una ulteriore incertezza, che è stata anche valutata (15) e successivamente dimostrata (16). Ad esempio, se un campione misurato col sistema IFCC presenta un valore di HbA1c pari a 53 mmol/mol ed a tale valore si associa una incertezza di 0,42 mmol/mol (pari allo 0,8 %), la successiva trasformazione in unità NGSP/DCCT aumenterà l'incertezza a 0,47 mmol/mol (pari allo 0,9%). L'aumento dell'incertezza è piccolo, ma non trascurabile.

Un ulteriore vantaggio che deriva dall'utilizzo delle unità di misura in mmol/mol è che si ottiene una amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell'HbA1c dovrebbero risultare maggiormente identificabili.

Raccomandazione N. 3

1. L'HbA1c deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC.
2. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol ed in unità derivate %, usando l'equazione di conversione sopra riportata.
3. Nel referto di laboratorio, per comodità degli utilizzatori, il valore di HbA1c sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, in primis con le unità convenzionali (%), seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate.

Fasi e tempistica

A partire dal primo gennaio 2010 i risultati dell'HbA1c saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol).

A partire dal primo gennaio 2012 i risultati dell'HbA1c saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol).

Campagna di informazione

Allo scopo di garantire che il passaggio al nuovo sistema di riferimento IFCC avvenga in maniera sincrona ed uniforme su tutto il territorio nazionale è necessario avviare una campagna informativa rivolta a tutti i soggetti interessati (medici di laboratorio, medici di medicina generale, diabetologi e pazienti diabetici in primis, ma anche tutti i medici specialisti in qualche misura coinvolti nella gestione del paziente diabetico).

Tale campagna sarà gestita in modo sinergico da tutte le società scientifiche o associazioni coinvolte nella stesura del presente documento e con tutti i mezzi informativi oggi disponibili secondo i modi, i tempi e le disponibilità di ciascuna di esse, ma coerentemente con la tempistica di passaggio al nuovo sistema di riferimento IFCC (es: comunicazioni ai soci, relazioni ai congressi, articoli su riviste, testi ad hoc).

Il board scientifico del presente documento si rende disponibile, se necessario, a produrre materiale specifico per supportare i soggetti coinvolti nel programma di divulgazione/informazione.

Materiale specifico sarà prodotto per l'uso da parte dei pazienti diabetici.

Conclusioni

I professionisti di laboratorio potranno chiedere alle ditte produttrici di kit diagnostici le evidenze dell'allineamento dei loro sistemi al nuovo sistema di riferimento IFCC, per verificare anche a livello di produzione l'allineamento del metodo al sistema di riferimento e la relativa incertezza.

Essi potranno quindi verificare e monitorare il loro allineamento mediante la partecipazione costante a programmi di valutazione esterna di qualità che utilizzino materiali di controllo commutabili e con titolo assegnato dal metodo di riferimento, utilizzando il limite dell'errore totale prima definito quale traguardo analitico.

Si auspica pertanto che l'adozione delle raccomandazioni segnalate nel presente documento, unitamente ad una adeguata opera di sorveglianza, possa contribuire significativamente a ridurre la variabilità inter-laboratorio nella misura dell'emoglobina glicata, fornendo quindi un miglior servizio alle cure dei pazienti.

Ringraziamenti

Si ringraziano la Dott.ssa Renata Paleari (Università degli Studi di Milano) e la Dott.ssa Paola Masuccio (Università degli Studi di Torino) per il loro

Tabella 1. Corrispondenza tra i valori attuali dell'HbA1c, allineati secondo il sistema NGSP, ed i valori standardizzati IFCC.

valori attuali (allineati al DCCT) %	valori nuovi (allineati all'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

contribuito alla prima riunione del gruppo GLAD. Si ringrazia il Prof. Mauro Panteghini (Università degli Studi di Milano) per gli utili consigli.

Mini-glossario

Allineamento. Procedura per mezzo della quale due metodi analitici differenti producono gli stessi risultati sui medesimi campioni, quando sono calibrati con un materiale di calibrazione commutabile.

Analita. Sostanza che è l'oggetto della misura col metodo analitico che si sta utilizzando.

Commutabilità. Proprietà per la quale campioni artificiali (quali materiali di controllo liofilici, soluzioni di calibrazione ed altro) si comportano come i campioni biologici (plasma, sangue, etc.) nei test di confronto tra diverse metodiche analitiche. Se i materiali sono commutabili, possono essere utilizzati per allineare tra loro due diverse metodiche analitiche, senza che si introducano scostamenti sistematici.

Errore totale. È la differenza tra ogni singola misura ed il "valore vero" della sostanza che si vuole misurare in un campione biologico. L'errore totale è funzione del metodo impiegato per la misurazione, ed è funzione della precisione e della esattezza del metodo secondo l'equazione: $E_t = [\text{scostamento sistematico}] \pm k \times [\text{deviazione standard}]$ dove "scostamento sistematico" e "deviazione standard" sono l'espressione numerica degli errori generati da inesattezza ed imprecisione, e "k" dipende dalla probabilità prescelta, ossia dalla incidenza di valori di E_t che si desidera siano inclusi (per $P=0,95$ k vale 1,65). L'accuratezza di un metodo ne definisce l'errore totale.

Esattezza. Errore sistematico, per il quale i risultati sono sistematicamente superiori od inferiori al

"valore vero". Si esprime in termini di scostamento sistematico (bias).

Imprecisione. Errore casuale, per il quale i risultati sono casualmente e simmetricamente distribuiti attorno al valore centrale. Si esprime in termini di deviazioni standard (valore assoluto) o di coefficiente di variazione (valore percentuale).

Incertezza. Intervello di valori all'interno dei quali si colloca il "valore vero" dell'analita. È possibile quantificarla solo se sono definiti tutti i componenti del sistema di riferimento.

Materiali di riferimento. Sono di due tipi: a) materiali di riferimento primari (in genere costituiti dalle sostanze pure oggetto della misura analitica); b) materiali di riferimento secondari (campioni di sangue o siero, generalmente stabilizzati sotto forma di prodotti liofilizzati). Le proprietà dei materiali di riferimento sono state definite nello standard ISO 15194.

Metodo di riferimento. Una procedura analitica di laboratorio che è stata accuratamente messa a punto e validata, e che fornisce risultati caratterizzati da un'incertezza adeguata rispetto all'uso. Lo standard ISO 15193 ne definisce i requisiti minimi di conformità.

Sistema di riferimento. È l'insieme dei metodi e dei materiali di riferimento tra loro correlati nella catena della tracciabilità metrologica.

Standardizzazione. È la procedura di calibrazione di un metodo analitico mediante l'utilizzo di materiali di calibrazione che abbiano un titolo assegnato da un metodo di riferimento, all'interno di un sistema di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S15-35.
3. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
5. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-89.
6. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JO. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.
7. Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. Clin Chem 2008;54:240-8.

8. Hoelzel W, 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.
9. Consensus statement. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2007;30:2399-400.
10. Report. Implementation of standardization of HbA1c measurement. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:573-574.
11. Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. *Biochimica clinica* 2008;32:102-21.
12. Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. Desirable performance standards for HbA1c analysis – precision, accuracy and standardisation. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1083-1097.
13. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1-6.
14. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for “HbA1c”. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1081-2.
15. Geistanger A, Arends S, Berding C, et al. Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. *Clin Chem* 2008;54:1379-85.
16. Linters-Westra E, Slingerland RJ. Hemoglobin A1c determination in the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1617-23.

Questo articolo è stato originariamente pubblicato su Biochim Clin 2009;33:258-61. Viene qui ripubblicato con il permesso dell'Editore di Biochimica Clinica e della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC); viene contemporaneamente pubblicato anche in G It Diabetol Metab 2009;29:184-188.

