

Variabilità biologica dei marcatori ossei (Rassegna)

Anna Carobene¹

¹ Servizio Medicina di Laboratorio, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

RIASSUNTO La variabilità biologica (VB) è suddivisa in variabilità intra-individuale (CV_I), che riflette le fluttuazioni fisiologiche di un biomcatore intorno al suo punto di omeostasi, e variabilità inter-individuale (CV_G), che rappresenta le differenze nei punti di omeostasi tra individui. Queste stime sono cruciali per definire le specifiche di qualità analitica (APS) e i valori di differenza critica (DC) o Reference Change Values (RCV), utilizzati per analizzare cambiamenti significativi tra misurazioni consecutive nel monitoraggio clinico. Storicamente, le stime di VB erano accessibili principalmente attraverso il database del 2014 di Westgard. A causa di preoccupazioni sulla qualità di alcuni studi, l'EFLM ha sviluppato un nuovo database, utilizzando la Checklist di Valutazione Critica dei Dati di Variabilità Biologica (BIVAC) per valutare criticamente i lavori pubblicati di VB. Questo nuovo database affina significativamente le stime di VB e migliora l'accuratezza delle APS e di DC. Un contributo significativo nel campo viene dallo Studio Europeo sulla Variabilità Biologica (EuBIVAS), che ha raccolto campioni di siero e plasma in sei laboratori europei, aggiornando le stime di VB per diversi misurandi inclusi i marcatori ossei quali il paratormone (PTH), l'osteocalcina (OC), il propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1 (PINP), il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX), il fattore di crescita dei fibroblasti-23 (iFGF23), la proteina Gla di Matrice vitamina K-dipendente (uCuP-MGP) e la 25(OH)vitamina D (25OH-D). Le stime di VB ottenute da EuBIVAS sono inferiori alle precedenti, influenzando significativamente le APS e i DC. Questo lavoro, fornendo una panoramica sui dati di VB per i marcatori ossei, enfatizza l'importanza di utilizzare dati metodologicamente affidabili e aggiornati per stabilire standard analitici precisi e monitorare efficacemente le patologie ossee e metaboliche. Sottolinea inoltre l'esigenza di ulteriori studi per perfezionare le stime di VB e ottimizzare le pratiche cliniche.

Parole Chiave: Variabilità biologica; Marcatori ossei; Differenza critica; Specifiche di qualità analitica

ABSTRACT **Biological variation of bone biomarkers.** Biological variation (BV) is a fundamental concept in laboratory medicine that encompasses intra-individual (CV_I) and inter-individual (CV_G) variability. CV_I reflects the physiological fluctuations of a biomarker around its homeostatic set point under stable conditions, while CV_G represents the differences in set points among individuals. These estimates are crucial for defining analytical quality specifications (APS) and for calculating critical difference (CD) values or reference change values (RCV), used to assess significant changes between consecutive measurements in clinical monitoring. Historically, BV estimates for many routine biomarkers were primarily accessible through the 2014 database hosted by Westgard. However, concerns about the outdatedness and quality of some included studies have led to the development of an updated BV database by the EFLM Biological Variation Working and Task Groups, employing the Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist (BIVAC). This new database significantly refines BV estimates and improves the accuracy of APS and CD values, thus enhancing the comparability and transferability of laboratory results. A notable contribution to the field comes from the European Biological Variation Study (EuBIVAS), which involved the collection of serum and plasma samples in six European laboratories, initiated to update BV estimates for a wide array of analytes, including bone and metabolic markers such as parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC), the N-terminal propeptide of type 1 procollagen (PINP), the C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), fibroblast growth factor-23 (iFGF23), vitamin K-dependent matrix Gla protein (uCuP-MGP), and 25-hydroxyvitamin D (25OH-D). The results from EuBIVAS showed lower variability compared to previous estimates, significantly influencing APS and CD values. This document, which provides an overview of the VB data for bone markers available today, underscores the importance of using methodologically robust and up-to-date data for setting analytical standards and ensuring accurate diagnosis and effective monitoring of bone-related and metabolic diseases. It also highlights the ongoing need for further research to refine BV estimates and enhance clinical practices.

Keywords: Biological variation; Bone biomarkers; Reference change values; Analytical performance specifications