

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



L'Endocrinologia e la Patologia Clinica: dialogo continuo dalla diagnosi alla terapia

IGF-1 problematiche biologiche cliniche ed interpretative

Sara Ghisellini

*U.O. Laboratorio Analisi
Direttore: Dott.ssa Enrica Montanari
Arcispedale Sant'Anna – Ferrara*

Interpretare un dato di Laboratorio

Il problema interpretativo nasce insieme al Laboratorio: nessun risultato ha un significato «in assoluto»

COSA OCCORRE PER FORNIRE UNA CORRETTA CHIAVE INTERPRETATIVA?

Medicina di laboratorio basata sulle evidenze (EBLM): relazione tra qualità ed efficacia clinica



Garanzia del Dato
Standard ISO
15189: 2003



Efficacy
Efficiency
Qualità

Lo standard ISO 15189:2003 e la medicina di laboratorio basata sulle evidenze (Evidence Based Laboratory Medicine)

Horvath A.R.^a, Watine J.^b, Miko T.L.^c

^aDepartment of Clinical Chemistry, University of Szeged POB 482, H-6701, Szeged, Hungary;

^bHôpital de Rodez, F-12027 Rodez Cedex 9, France;

^cDepartment of Pathology, University of Szeged POB 427, H-6701, Szeged, Hungary

*Committee on Evidence-Based Laboratory Medicine, IFCC

Il singolo risultato può essere influenzato non solo da una condizione di patologia ma anche dalla variabilità pre-analitica, da quella analitica e da quella individuale

Il problema del dato endocrinologico



GH Research Society, IGF Society e IFCC

Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor Assays

David R. Clemmons,^{1*} on behalf of the conference participants

Suggested points to be discussed when considering guidelines for IGF-I measurements.

Issue	Points to discuss
Technical aspects of IGF-I assay	<p><i>The assay validation should include public and readily accessible data on</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Preferred methods to eliminate IGFBP interference - Recovery - Linearity - Cross-reactivity and interference - Reproducibility (with-in assay and between assay CVs) - Operational range using standard dilutions - Calibration accordingly to the novel WHO IRR 02/254 - Comparability of serum and different types of plasma - Stability of processed samples (i.e. IGFBP-blocked or IGFBP-extracted samples)
Collection of blood	<p><i>Standardization in regards to collection of blood</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - What time of the day should blood be collected? - Is fasting required or indicated? - How quickly after collection should blood be centrifuged? - What are the requirements for transport of blood samples to the laboratory?
Generation of reference ranges	<p><i>Requirements for valid reference ranges</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - How narrow should the age ranges be in children, adolescents and adults? - How many subjects are required in each of the age ranges? - Are gender differences considered important after puberty? - Should ethnicity be considered? - What BMI ranges are acceptable?

Interpretare l'IGF-1: metodiche di determinazione

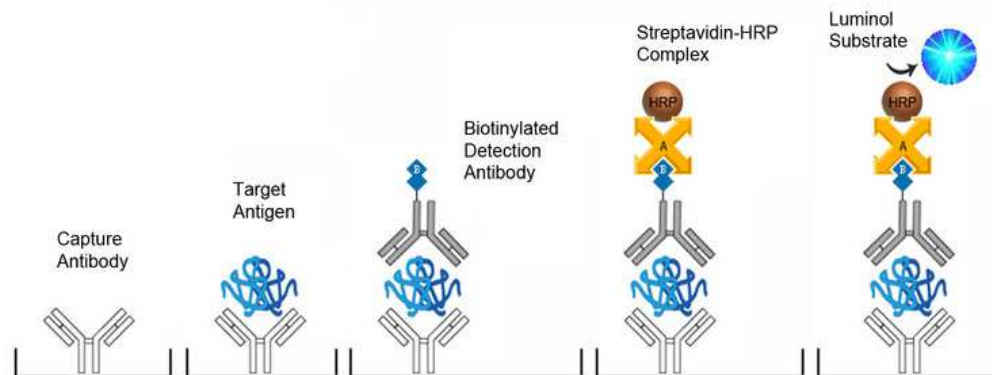
- Le IGF-1 possono essere misurate con numerosi metodi, i più usati sono quelli immunometrici
- Traccianti chemiluminescenti che assicurano una reazione crociata minima (inferiore al 3%) con l'IGF-2

Primi dosaggi basati su metodi a doppio anticorpo con standard calibrati sulla preparazione IGF-1 87/518 del WHO



Expert Committee on Biological Standardization ha prodotto il nuovo standard: 02/254

- Poiché le IGF-BP mascherano gli epitopi dell'IGF-1 o competono con questi, i dosaggi immunometrici devono essere preceduti dalla rimozione delle IGFBP



Interpretare l'IGF-1: raccolta dei campioni

RITMI CIRCADIANI	peptide molto stabile, sia <i>in vivo</i> che <i>in vitro</i> e rimane relativamente stabile durante il giorno
VARIAZIONI INTERGIORNALIERE	la sua determinazione può essere eseguita su singolo campione per minime variazioni giornaliere e stagionali
STOCCAGGIO	i livelli <i>in vitro</i> di IGF-1 sono stabili per diversi giorni dopo centrifugazione
TIPOLOGIE DI CAMPIONI	non esiste un consenso univoco sulla tipologia di campione, i campioni possono essere di siero, plasma EDTA e litio eparina
CONSERVAZIONE	non sono stati osservati cambiamenti nei risultati dopo ripetuti scongelamenti del siero per più giorni

Interpretare l'IGF-1: gli intervalli di riferimento

Il valore numerico di qualunque risultato di un esame di laboratorio non ha significato se non è confrontato con "riferimenti" che permettono un giudizio

Diversi fattori dovrebbero essere considerati quando si generano degli intervalli di riferimento

- **NUMERO DI SOGGETTI:** elevato a causa delle considerevoli variazioni di concentrazione

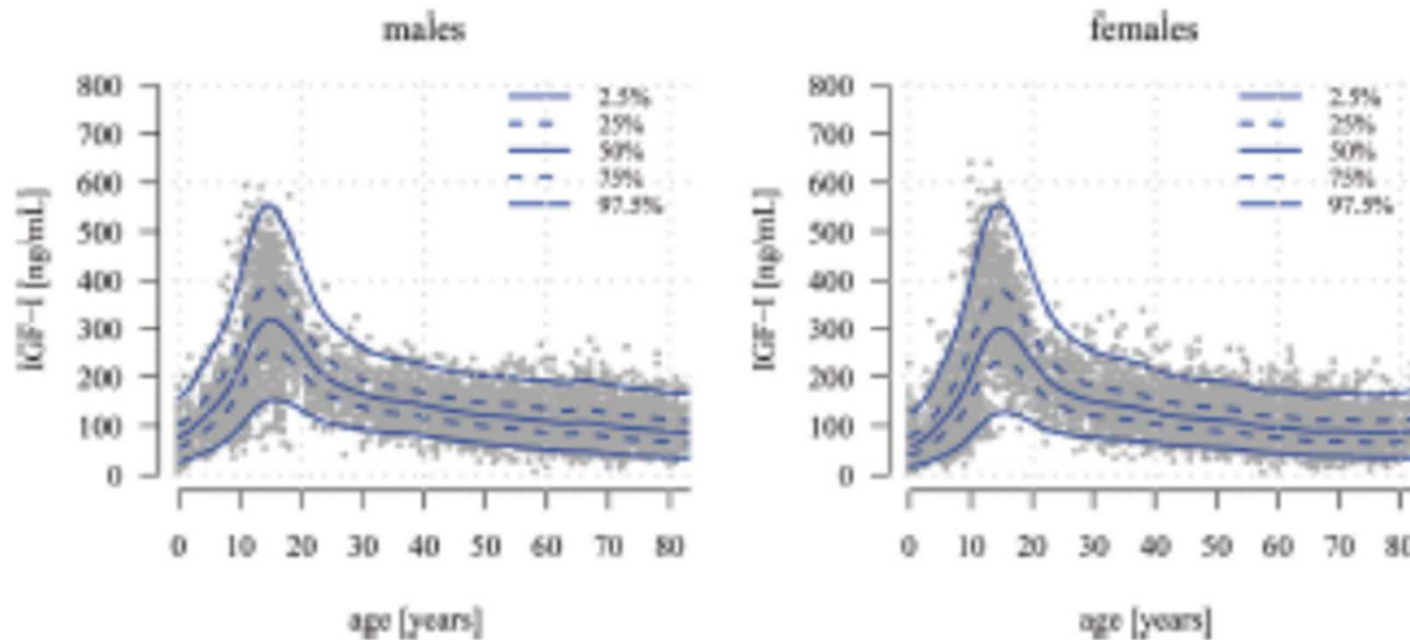
Table 1. Details of the Cohorts and Laboratories Taking Part in the Reference Interval Study

Study Group	Lab Measured	No. of Samples for IGF-I			Sample Matrix	Age Range, y
		All	Males	Females		
Munich, Germany	Munich	146	79	67	Cord blood	0
CAIIPER, Canada	San Clemente	1360	850	510	Serum	0–19
CAIIPER new	Liege	588	298	290	Serum	0–20
Randers, Denmark	Aarhus	854	393	461	Serum	5–20
Halmstad, Sweden	Gothenburg	319	171	148	Serum	0.9–1.1
Leipzig, Germany	Munich	193	93	100	Serum	7–18
Athens, GA	San Clemente	737	0	737	Serum	3–19
Graz, Austria	Graz	55	0	55	Serum	3–18
MESY-BEPO	Berlin	2623	821	1802	Serum	18–87
SHIP	Greifswald	4109	2024	2085	Serum	20–81
KORA F4	Munich	2989	1446	1543	Plasma	32–81
KORA Age	Munich	1041	522	519	Serum	65–94
Total		15 014	6697	8317		

Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations

Interpretare l'IGF-1: gli intervalli di riferimento

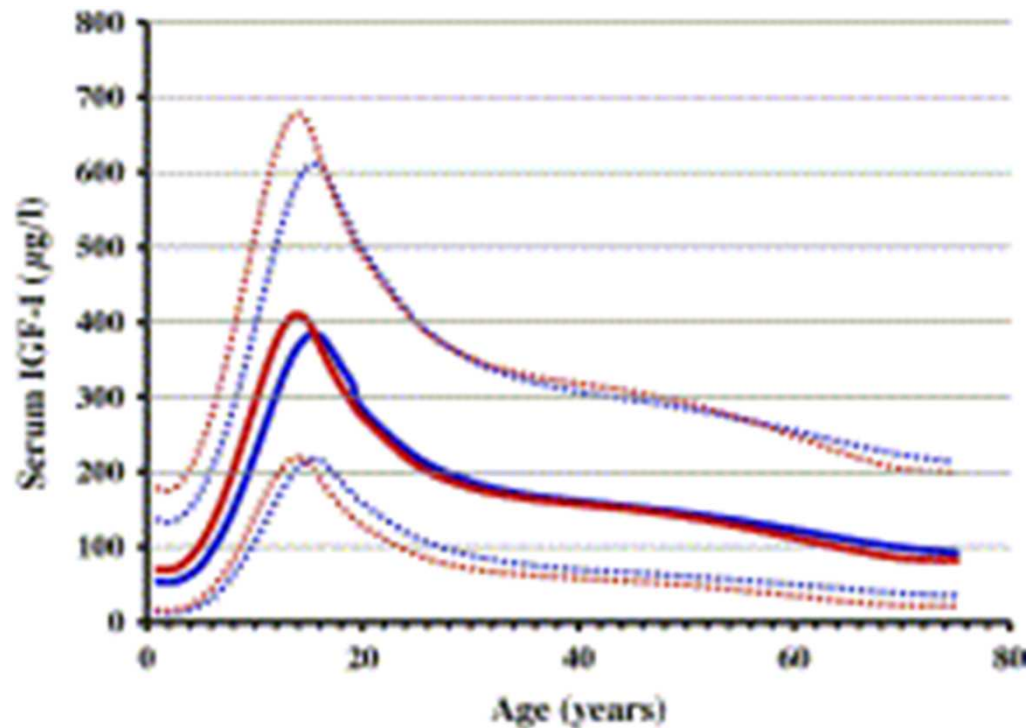
- **ETA'**: IGF-1 circolante è strettamente legato all'età



In età pediatrica , durante tutta la pubertà sono necessari intervalli riferiti a ogni anno, dai 30 anni in su in gruppi di decadi

Interpretare l'IGF-1: gli intervalli di riferimento

- **DIFFERENZE DI SESSO:** IGF-1 circolante presenta variazioni tra maschi e femmine



- Nei bambini e negli adolescenti i picchi sierici di IGF-1 iniziano prima nelle femmine e sono circa 42 µg/l più alti
- Nell'adulto le differenze sono minime

- **STADIO DI TANNER**
- **ETNIA**
- **B.M.I.**

Interpretare l'IGF-1: gli intervalli di riferimento pediatrici

I bambini rappresentano un aspetto importante della problematica degli I.R.
in quanto individui «*unici*» e non adulti in miniatura

Difficoltà nel reperire i campioni:

la raccolta con il solo scopo di ottenere valori di riferimento non è considerata etica

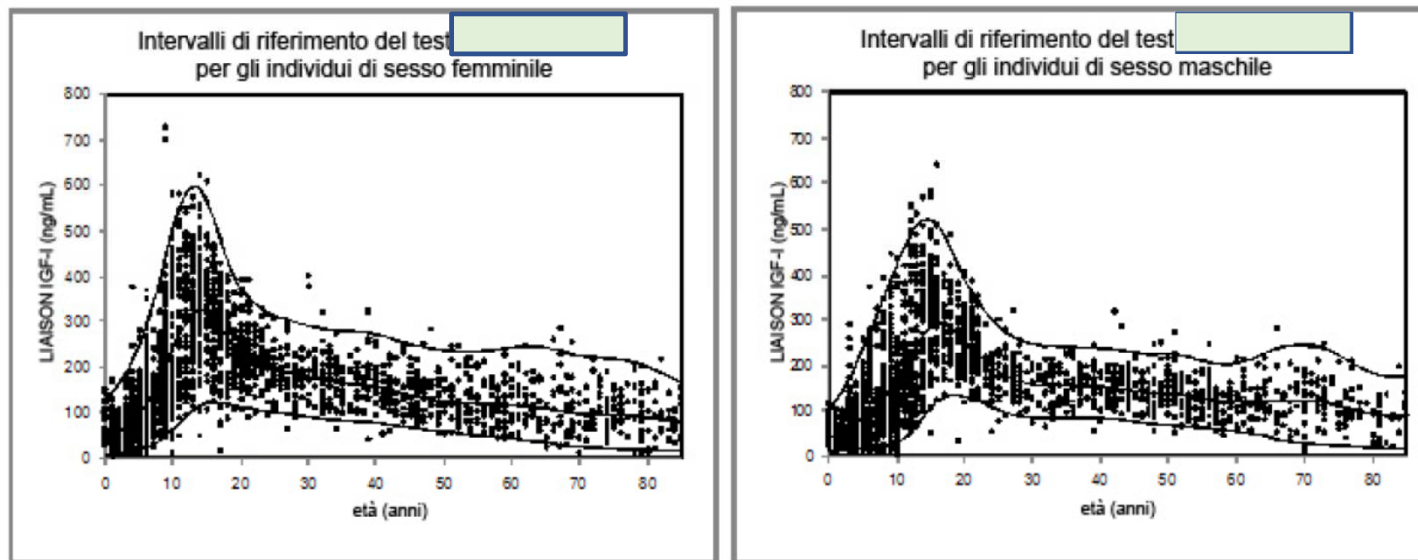


METODI INDIRECTI

- Su sangue pervenuto per altri motivi (conoscenza della clinica del paziente)
- *CALIPER*

Interpretare l'IGF-1: la realtà di Ferrara

- Il metodo per la determinazione quantitativa dell'IGF-I è un immunodosaggio a sandwich in chemiluminescenza (CLIA) a singolo step, eseguito in seguito a preliminare separazione dell'IGF-I dalle proteine leganti.
- Il dosaggio fa riferimento al 1° standard internazionale WHO per il fattore di crescita insulino-simile I, codice NIBSC: 02/254. I risultati sono espressi in ng/mL.



- Limiti degli intervalli di riferimento: casistica, tipologia di popolazione

Interpretare l'IGF-1: prossimi obbiettivi

Creare i nostri intervalli di riferimento

Popolazione pediatrica

ETA'	FERRARA				DITTA in uso				GENOVA*				FERRARA				DITTA in uso				GENOVA*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	N	♂	2.5° p	97.5° p	MEDIA	N	♂	2.5° p	97.5° p	MEDIA	N	♂	3° p	97° p	MEDIA	ETA'	N	♀	2.5° p	97.5° p	MEDIA	N	♀	2.5° p	97.5° p	MEDIA	N	♀	3° p	97° p	MEDIA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
0-1	15		27,4	100,8	60,6	26	11	100	37	270	25	172	44	0-1	13	9,4	165,6	77,9	26	8	131	42	247	26	224	72	1-2	22	37,6	147,7	77,3	48	12	120	44	669	25	175	45	1-2	21	37,7	183,8	98,7	28	9	146	49	690	26	226	73	2-3	10	33,1	114,0	74,7	90	13	143	52	656	26	184	48	2-3	12	65,2	166,6	110,1	84	11	165	57	663	28	244	80	3-4	12	22,6	167,5	95,0	96	14	169	61	609	29	212	60	3-4	17	55,7	187,8	120,0	78	13	187	68	566	29	252	84	4-5	26	42,6	174,5	97,9	90	15	200	72	644	34	258	79	4-5	15	58,0	206,0	121,4	82	15	216	81	564	36	314	109	5-6	27	66,1	219,2	105	23	386	147	812	60	503	185	9-10	50	109,8	616,1	269,0	106	49	451	206	903	65	590	229	6-7	21	81,4	225,8	68	29	424	169	822	65	558	210	10-11	41	157,9	547,6	272,9	69	62	504	240	974	67	615	240	7-8	31	84,1	234,7	73	37	459	193	843	73	636	246	11-12	47	126,9	397,2	234,7	73	37	459	193	843	73	636	246	11-12	47	155,3	582,3	306,8	59	76	549	271	983	74	683	272	8-9	22	149,0	282,6	74	49	487	218	891	78	695	275	12-13	52	186,5	570,8	370,1	62	90	581	298	884	81	764	312	9-10	41	97,9	338,2	67	64	508	242	827	80	729	292	13-14	35	215,7	625,4	434,8	70	104	596	317	750	82	781	321	10-11	48	97,8	387,3	55	83	519	264	773	82	762	313	14-15	23	291,5	598,5	444,9	85	115	591	324	688	84	819	346	11-12	47	126,9	445,6	63	102	520	281	580	82	770	322	15-16	21	145,5	515,1	355,7	55	121	564	319	502	83	821	348	12-13	71	139,6	416,3	39	119	511	291	385	77	754	325	16-17	20	201,8	623,7	403,3	61	122	524	304	419	79	806	353	13-14	72	130,6	363,8	37	131	490	291	275	70	710	317	17-18	25	246,0	317,0	49	120	479	284	347	71	756	343

DIALOGO CONTINUO TRA CLINICA E LABORATORIO

Popolazione adulta



5063 determinazioni (triennio 2016-2018)

*Growth Horm IGF Res. 2012 Jun-Aug;22(3-4):134-8. doi: 10.1016/j.ghir.2012.04.005. Epub 2012 May 14.

Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. [Bedogni G](#)¹, [Giannone G](#), [Maghnie M](#), [Giacomozzi C](#), [Di Iorgi N](#), [Pedicelli S](#), [Peschiaroli E](#), [Melioli G](#), [Muraca M](#), [Cappa M](#), [Cianfarani S](#).