

## Aggiornamento dei criteri diagnostici per il diabete: l'emoglobina glicata

**Marco Passamonti, Gerardo Medea, Umberto Alecci**

Medici di Medicina Generale, SIMG, Area Metabolica

### Introduzione

La determinazione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) rappresenta, da almeno un ventennio ormai, il marker per la valutazione e il monitoraggio del controllo glicemico a medio e lungo-termine (2-3 mesi) del soggetto con diabete mellito<sup>1-3</sup>. In altre parole, il valore di HbA<sub>1c</sub> che configura l'indicatore più appropriato per giudicare l'andamento del controllo glico-metabolico, costituisce la variabile principale sulla quale si basa il giudizio del trattamento. L'attuale uso dell'HbA<sub>1c</sub> è, come a tutti ben noto, il risultato delle indicazioni emerse dall'analisi di un ampio numero di studi clinici randomizzati, i più significativi dei quali sono il *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) e l'*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) che hanno provato una stretta correlazione tra entità del controllo glicemico, valutato mediante l'HbA<sub>1c</sub> appunto, e il rischio di comparsa e progressione delle peculiari complicanze del diabete mellito<sup>2</sup>.

L'aspetto innovativo che svilupperemo ora, cercando di rimarcare i vantaggi, ma non trascurandone i limiti, è l'utilizzo dell'HbA<sub>1c</sub> per la diagnosi di diabete mellito.

### I nuovi criteri diagnostici per il diabete mellito

Storicamente la diagnosi di diabete mellito si è sempre basata sui valori della glicemia, sia essa dosata a digiuno o dopo 2 ore dal carico con 75 g di glucosio (2 h-75 g OGTT [*Oral Glucose Tolerance Test*])<sup>4</sup>.

La modalità diagnostica per il diabete mellito fino ad oggi utilizzata, è quella raccomandata, nel 1997, dal Comitato di Esperti, nominato dall'*American Diabetes Association* (ADA)<sup>3</sup>, la quale ha rivisitato i precedenti criteri diagnostici sulla base degli studi osservazionali che dimostravano la correlazione tra glicemia a digiuno (FPG) e la comparsa della più specifica delle complicanze del diabete, la retinopatia. Il Comitato, infatti, analizzando statisticamente i dati della letteratura dimostrò il valore di FPG al di sotto del quale la prevalenza della retinopatia diabetica era bassa

e sopra il quale, questa aumentava con una modalità lineare. Premesso che la correlazione glicemia/retinopatia era simile nelle differenti popolazioni studiate, l'analisi rilevò in un valore di FPG  $\geq 126$  mg/dl e  $\geq 200$  mg/dl per la glicemia alla 2 h-75 g OGTT la soglia che discrimina la prevalenza di avere la complicanza.

Il dato comportò, ovviamente, la riduzione del valore glicemico cut-off diagnostico per il diabete dal precedente  $\geq 140$  mg/dl<sup>5</sup> all'attuale  $\geq 126$  mg/dl; inoltre, il report raccomandò la FPG come test da preferire per la diagnosi di diabete perché di facile esecuzione per il paziente, di basso costo e di superiore riproducibilità e accettazione se confrontato al 2 h-75 g OGTT<sup>6</sup>.

Fino ad oggi le Società Scientifiche Diabetologiche Internazionali e Nazionali non hanno mai raccomandato l'uso dell'HbA<sub>1c</sub> per la diagnosi del diabete mellito principalmente per la mancanza di standardizzazione della metodica di dosaggio.

Oggi sono disponibili oltre 70 kit per la misurazione dell'HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup>. Molto grossolanamente possono essere raggruppati, a seconda della tecnica di dosaggio in metodiche cromatografiche, immunochimiche ed enzimatiche.

Sebbene i risultati ottenuti con kit basati su diversi principi siano, comunque, molto ben correlati, a testimonianza di un'alta sensibilità alle differenze strutturali tra HbA<sub>1c</sub> e HbA nelle medesime zone della molecola emoglobinica, malgrado non ci sono evidenze che dati ottenuti con un qualunque metodo siano, da un punto di vista clinico, superiori a quelli ottenuti con un altro<sup>1</sup>, affinché la determinazione dell'HbA<sub>1c</sub> sia utilizzabile occorre che le determinazioni siano sottoposte a standardizzazione.

Sin dal 1995 la Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) ha promosso le attività di un gruppo di lavoro in merito<sup>1</sup> e, oggi, è a disposizione un metodo ufficiale di riferimento<sup>7</sup>; si sono, inoltre, prodotti e resi disponibili due materiali primari di riferimento ed è stata pubblicata una Consensus Statement mondiale di Standardizzazione<sup>8</sup>. Inoltre, sono state coinvolte tutte le aziende diagnostiche nell'allineamento al sistema di riferimento ed è in atto avanzato l'implementazione specifica a livello degli utilizzatori ultimi (laboratori di analisi, ecc.).

Il Comitato di Esperti Internazionali dell'ADA, dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dell'International Diabetes Federation (IDF) ha individuato in un valore di  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  il cut-point diagnostico per il diabete mellito.

Anche la recente pubblicazione, da parte delle Società Diabetologiche Italiane <sup>9</sup>, si allinea alle conclusioni citate e rimarca la fondamentale condizione della necessità della standardizzazione del dosaggio dell' $HbA_{1c}$  e il suo allineamento all'IFCC.

Il valore dell' $HbA_{1c}$  potrà essere espresso in unità %, come attualmente in atto, secondo il sistema di riferimento americano del National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), allineato al sistema DCCT, oppure in unità IFCC (mmol/mol).

Gli studi epidemiologici mostrano una chiara relazione tra  $HbA_{1c}$  e retinopatia in modo del tutto simile a quanto noto per la FPG e la glicemia 2 h-75 g OGTT <sup>4</sup>. Infatti, un numero sensibile di dati, provenienti da diverse popolazioni, ha dimostrato che il livello di  $HbA_{1c}$  associato con un aumento della prevalenza della retinopatia diabete-specifica si attesta ad un valore  $\geq 6,5\%$  <sup>10,11</sup>. La Figura 1 mostra chiaramente quanto provato.

Nella Tabella I sono elencati i "nuovi" criteri diagnostici per il diabete mellito, che, rispetto ai precedenti si sono arricchiti della variabile  $HbA_{1c}$  con un valore cut-off stimato, rammentiamo,  $\geq 6,5\%$  <sup>3,4</sup>.

Per porre la diagnosi di diabete mellito, è di fondamentale importanza sottolineare che il valore di  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  richiede la conferma con una seconda determinazione sempre, naturalmente, usando un kit standardizzato.

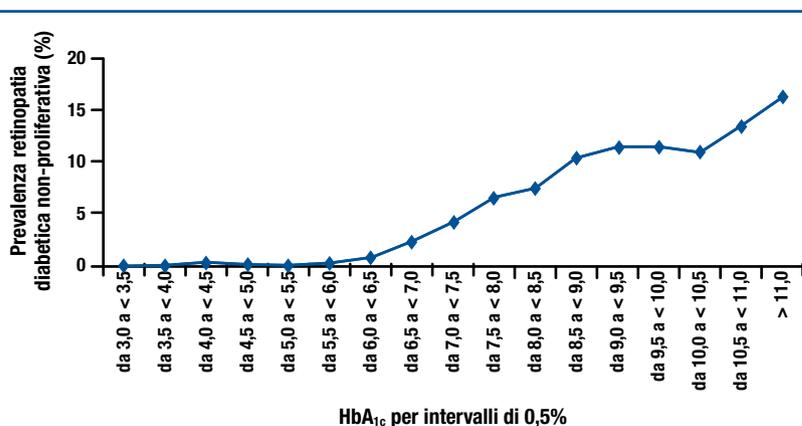
### Vantaggi e limitazioni dell'uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi di diabete mellito

In Tabella II sono elencati i più salienti vantaggi e le chiare limitazioni dell'uso dell' $HbA_{1c}$  per la diagnosi di diabete mellito. Importante approfondire i pro e i contro dell'uso delle variabili glicemia e  $HbA_{1c}$  con obiettivo la diagnosi del diabete mellito. Comparando le due variabili, emerge il vantaggio pratico offerto dal dosaggio dell' $HbA_{1c}$ , rappresentato dalla non necessità, all'atto del prelievo, che il soggetto sia a digiuno, mentre per la glicemia è richiesto un digiuno di almeno 8 ore. Aspetti che noi medici pratici tendiamo a non considerare pienamente, ma che rivestono, invece, importanza ai fini della precisione e accuratezza del risultato di un test analitico sono i c.d. "errori pre-

**TABELLA I.**  
Criteri diagnostici per il diabete mellito.

**In assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due occasioni di:**

- **$HbA_{1c} > 6,5\%$**  (con dosaggio allineato NGSP certificato e standardizzato con il DCCT Assay)
- **FPG  $\geq 126$  mg/dl** (si definisce digiuno un periodo di assenza di introito calorico di almeno 8 ore)
- **Glicemia dopo 2 ore durante OGTT 75 g  $\geq 200$  mg/dl** (il test deve essere realizzato come descritto dalla World Health Organization, usando un carico di glucosio equivalente a 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua)
- **In presenza di sintomi tipici della malattia** (poliuria, polidipsia, calo ponderale) la diagnosi deve essere posta con il riscontro occasionale anche di un solo valore di glicemia  $\geq 200$  mg/dl



**Figura 1**  
Valori di  $HbA_{1c}$  e prevalenza della retinopatia non-proliferativa.

analitici" che sono rilevanti per la glicemia, assai meno significativi con l' $HbA_{1c}$ . Per esempio: malgrado l'uso di inibitori della glicolisi, tenere il sangue prelevato nella provetta a temperatura

**TABELLA II.**  
Uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi di diabete mellito: vantaggi e limitazioni.

VANTAGGI	LIMITAZIONI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non è necessario il digiuno del soggetto</li> <li>• Si correla allo sviluppo delle complicanze</li> <li>• Variabilità biologica intra-individuale è minore di quella della glicemia</li> <li>• Assai minore instabilità pre-analitica rispetto alla glicemia</li> <li>• Riflette il controllo glicemico degli ultimi 2-3 mesi e non subisce interferenze dalle variazioni rapide della glicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La determinazione può essere influenzata da variabili pre-analitiche non note (es. emoglobinopatie)</li> <li>• Il costo della determinazione è più alto di quello della glicemia</li> <li>• La misura potrebbe essere non disponibile come quella della glicemia (es. Paesi in via di sviluppo)</li> </ul>

ambiente per un tempo compreso tra 1 e 4 ore, prima dell'esecuzione del dosaggio, comporta una diminuzione della glicemia di 3-10 mg/dl, nei soggetti normo-glicemici<sup>10,12</sup>. Non c'è alcuna interferenza, invece, per l'HbA<sub>1c</sub>.

La variabilità biologica intra-individuale rappresenta un altro sensibile vantaggio dell'HbA<sub>1c</sub>, perché è < 2%, mentre è del 12-15% per la FPG<sup>10</sup>.

Ma, a fronte, dei vantaggi citati, occorre sapere che esistono delle "condizioni" che richiedono metodiche di dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> specifiche o che, addirittura, ne precludono l'uso. Prime fra tutte, le emoglobinopatie (HbS, HbC, HbF e HbE) responsabili di indurre interferenze, in senso positivo o negativo, sia in fase analitica, sia soprattutto biologica e secondaria alla implicita modifica della vita media eritrocitaria proprie di queste condizioni<sup>10</sup>. Infatti, qualunque stato che altera il turnover degli eritrociti, come l'anemia emolitica, per esempio o una recente rilevante emorragia o una trasfusione, interferirà sui risultati dell'HbA<sub>1c</sub>. In queste circostanze, è più appropriato continuare a utilizzare i più tradizionali indicatori diagnostici quali la FPG e/o la glicemia 2 h-75 g OGTT.

Sebbene l'HbA<sub>1c</sub> aumenti con l'età del soggetto (0,03% per anno), in modo indipendente dalla tolleranza glucidica, non si ritiene, a tutt'oggi, che tale aumento giustifichi un cambiamento dei target per differenti gruppi d'età<sup>1,10,13</sup>.

L'anemia ipocromica microcitica secondaria a sideropenia, condizione questa di elevata prevalenza nella pratica clinica, comporta una sovrastima dei valori di HbA<sub>1c</sub> in quanto la malondialdeide, aumentata nella condizione di carenza marziale, favorisce la glicazione dell'emoglobina<sup>1</sup>.

Aspetto, seppur relativamente raro nella pratica clinica, particolarmente per il medico di medicina generale (MMG), è la condizione di diabete mellito tipo 1 alla diagnosi, dove la glicemia aumentando rapidamente in un lasso di tempo contenuto può non essere sufficiente a causare un innalzamento dell'HbA<sub>1c</sub> che potrebbe risultare, quindi, nella norma. È ovvio che in questi casi la diagnosi si attua sulla base dei sintomi clinici tipici e dei livelli di glicemia > 200 mg/dl.

Va, inoltre, specificato che, sempre in relazione alla variazione del turnover delle emazie, la diagnosi di diabete mellito durante la gravidanza deve essere affidata alla misurazione della glicemia<sup>10</sup>.

Ultimo aspetto, ma di non trascurabile rilevanza, da tenere, ovviamente in debita considerazione, è il costo della determinazione sensibilmente maggiore per l'HbA<sub>1c</sub> rispetto alla glicemia. Il costo, ai fini diagnostici, non è rilevante solo per il Servizio Sanitario Nazionale, ma anche per il paziente che avrà un ticket da saldare.

## Giudizio dei valori di emoglobina glicata per la diagnosi di diabete mellito

La Tabella III mostra la correlazione tra i valori di HbA<sub>1c</sub> e la media della glicemia che emerge dalla studio *A1c-Derived Average Glucose* (ADAG)<sup>9</sup>. In linea teorica, nella pratica clinica l'aver a

**TABELLA III.**  
**Correlazione tra livelli di HbA<sub>1c</sub>**  
**e glicemia plasmatica**  
**media basati sullo studio ADAG.**

HbA <sub>1c</sub> (%)	Glicemia plasmatica media
6	126 mg/dl
7	154 mg/dl
8	183 mg/dl
9	212 mg/dl
10	240 mg/dl
11	298 mg/dl

disposizione questa tabella di conversione potrebbe migliorare la comprensione e interpretazione dei risultati dell'HbA<sub>1c</sub> e, quindi, può essere di pratica utilità per il MMG.

Facendo riferimento alle raccomandazioni del recente *Standard Italiani per la Cura del Diabete*<sup>9</sup> dobbiamo interpretare i valori di HbA<sub>1c</sub>, dosata con metodica standardizzata, come segue:

- valore di HbA<sub>1c</sub> < 6,0%: normoglicemia;
- valore di HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,0 < 6,5%: soggetto con probabile alto rischio di diabete;
- valore di HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5%: diabete mellito.

Va premesso, però, che la classificazione della condizione ad alto rischio di sviluppo di diabete mellito, facendo riferimento al dosaggio della HbA<sub>1c</sub>, è alquanto problematica. Infatti, la classificazione potrebbe suggerire che tutti i soggetti così classificati svilupperanno un franco diabete mellito e che i soggetti che non incontrano detto valore non lo avranno. La realtà clinica insegna che entrambe le affermazioni non sono certe.

Tornando alla pratica clinica, sappiamo che il risultato di un singolo test non è diagnostico per diabete e lo stesso test dovrebbe essere ripetuto per la conferma. Rimarchiamo che, nella pratica clinica è assolutamente necessario che il test di conferma sia il medesimo del primo test utilizzato. Per esempio<sup>4</sup>, se il primo valore di HbA<sub>1c</sub> è stato 7,0%, e il test di conferma ha dato un valore di 6,8%, la diagnosi di diabete è fatta. Nel caso, sempre possibile nella pratica clinica del MMG, avessimo uno scenario con due differenti test usati, per esempio FPG e HbA<sub>1c</sub>, ed entrambi i valori fossero oltre i limiti per la diagnosi, la diagnosi di diabete mellito verrebbe convalidata. Se, invece, i risultati fossero contrastanti (esempio FPG < 126 mg/dl e HbA<sub>1c</sub> 7,0%), il test da ripetere sarebbe quello con il risultato anormale (nel nostro esempio, l'HbA<sub>1c</sub>).

Per quanto riguarda la condizione di elevato rischio di sviluppo di diabete mellito, convenendo che esista un *continuum* senza una certa soglia nella relazione fra valori glicemici e di HbA<sub>1c</sub> e rischio diabete, è stato, comunque, suggerito<sup>4,9</sup> che valori di HbA<sub>1c</sub> compresa tra 6,0 e 6,49% hanno un elevato rischio di diabete e quindi necessitano di procedure atte e ridurre il rischio sia di diabete che di malattia cardiocerebrovascolare.

Quindi: ricerca dei fattori di rischio cardiovascolari e, quando necessario, loro trattamento.

Condividendo appieno la raccomandazione espressa nel recente *Standard Italiani per la Cura del Diabete*<sup>9</sup>, nei soggetti con alterata glicemia a digiuno, diagnosticata con il dosaggio della glicemia e in quelli con elevato rischio di sviluppo di diabete, trovati mediante l'uso dell'HbA<sub>1c</sub>, particolarmente se con altri fattori di rischio cardiovascolare associati, può essere utile l'esecuzione del carico orale di glucosio (75 g OGTT) al fine di inquadrare con assoluta adeguatezza l'anomalia del metabolismo glucidico, in relazione al dato, ben noto, che una non trascurabile proporzione di detti soggetti presentano una risposta al carico orale compatibile con la diagnosi di diabete.

## Conclusioni

Le Società Scientifiche Diabetologiche Internazionali e Nazionali, alla luce delle evidenze specifiche emerse, hanno introdotto il

**TABELLA IV.**  
Tabella operativa per il MMG<sup>14 15</sup>.

- Accertamenti per escludere la presenza di diabete mellito tipo 2 o il rischio futuro di suo sviluppo, in soggetti asintomatici, dovrebbero essere intrapresi in tutti gli adulti in **sovrappeso e obesi** (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) o in chi presenta **uno o più fattori di rischio per diabete** (inattività fisica, anamnesi familiare di primo grado positiva per diabete mellito, donne che hanno sviluppato un diabete gravidico o partorito un bimbo/a di peso > 4 kg, trattamento per ipertensione arteriosa o valori pressori  $\geq 140/90$  mmHg, HDL-colesterolo < 35 mg/dl e/o trigliceridi > 250 mg/dl, donne con sindrome dell'ovaio policistico)
- Nei soggetti **senza alcun fattore di rischio**, l'accertamento dovrebbe, comunque, essere suggerito dopo i 45 anni. Nei soggetti in cui, il test, risultasse nel range della normalità, l'accertamento andrebbe ripetuto ogni 3 anni
- **Accertamenti consoni:** glicemia a digiuno, OGTT con 75 g di glucosio (glicemia al basale e dopo 2 ore) o emoglobina glicosilata
- In presenza di valori ottenuti da test differenti, il comportamento da seguire è il seguente:
  - a. concordanza dei test circa il giudizio clinico**  
Nel caso che due test differenti (es. glicemia e HbA<sub>1c</sub>) fossero disponibili ed entrambi i valori fossero uguali o superiori alla soglia per la diagnosi di diabete, questa sarebbe confermata
  - b. discordanza dei test circa il giudizio clinico**  
Nel caso due differenti test fossero disponibili e solo uno fosse uguale o superiore alla soglia per la diagnosi di diabete (es. glicemia a digiuno 112 mg/dl e HbA<sub>1c</sub> 7,0%), questa andrebbe riconfermata usando esclusivamente il test positivo (nel nostro esempio HbA<sub>1c</sub>). Se il secondo valore risultasse uguale o superiore ai valori diagnostici per diabete (nel nostro esempio HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$ ), la diagnosi verrebbe confermata. Se, ipotesi possibile, il secondo test non raggiungesse un valore uguale o superiore ai valori diagnostici per diabete, la diagnosi non viene confermata, ma il paziente dovrebbe essere sottoposto a un attento follow-up che preveda la ripetizione del secondo test entro 3-6 mesi

parametro HbA<sub>1c</sub> come indicatore utilizzabile per la diagnosi di diabete mellito (Tab. I).

Come rimarcato nelle raccomandazioni proposte dall'*International Export Committee*<sup>10</sup>, è bene sottolineare che non c'è una determinazione che possa essere considerata "gold standard", esiste, quindi, una possibilità di test validati per porre la diagnosi.

La determinazione dell'HbA<sub>1c</sub>, mediante l'uso di kit standardizzati, presenta alcuni vantaggi "tecnici", di tipo sia pre-analitico che analitico (Tab. II), rispetto al dosaggio della glicemia o della stessa dopo 2 h-75 g OGTT.

Se si utilizza la variabile HbA<sub>1c</sub>, per diagnosticare il diabete mellito, il valore cut-off da considerare è:  $\geq 6,5\%$ . La diagnosi deve, comunque, essere riconfermata con una seconda determinazione di HbA<sub>1c</sub>.

È assolutamente imperativo che il medico sia a conoscenza delle condizioni che limitano o, addirittura, precludono l'uso dell'HbA<sub>1c</sub> a scopo diagnostico. Tra queste devono essere ricordate le condizioni di emoglobinopatia o di anomalie del turnover degli eritrociti.

Qualunque dei tre differenti test diagnostici oggi validati sia usato, viene raccomandato, che sia il test iniziale che quello atto alla conferma della diagnosi sia il medesimo.

La Tabella IV, mostra, in sintesi, le raccomandazioni da intraprendere e il giudizio da porre, in altre parole, il corretto comportamento operativo da adottare in Medicina Generale per indagare il metabolismo glucidico in un soggetto.

## Bibliografia

- 1 Mosca A. *Perché e come misurare l'emoglobina glicata*. G It Diabetol Metab 2009;29:179-83.
- 2 *Raccomandazioni per l'implementazione della Standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati)*. MeDia 2009;9:153-8.
- 3 American Diabetes Association. *Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2010;33:S62-9.
- 4 American Diabetes Association. *Position Statement. Standard of Medical Care in Diabetes - 2010*. Diabetes Care 2010;33:S12-61.
- 5 National Diabetes Data Group. *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. Diabetes 1979;28:1039-57.
- 6 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 7 Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC): approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood*. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-9.
- 8 Consensus Committee. *Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation*. Diabetes Care 2007;30:2399-400.
- 9 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). *Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete*. In: *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2009-2010*. Milano: Edizioni Infomedica 2010, pp. 12-7.

- <sup>10</sup> ADA Workgroup Report. The International Expert Committee. *International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
- <sup>11</sup> Colagiuri S, Borch-Johnsen K. *DETECT-2 early detection of type 2 diabetes and IGT*. Diabetes Voice 2003;48:11-3.
- <sup>12</sup> Bruns DE, Knowler WC. *Stabilization of glucose samples: why it matters*. Clin Chem 2009;55:850-2.
- <sup>13</sup> Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. *Effects of aging on A1C levels in individuals without diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1991-6.
- <sup>14</sup> American Diabetes Association. *Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2011;34:S62-9.
- <sup>15</sup> American Diabetes Association. *Position Statement. Standard of medical care in diabetes – 2011*. Diabetes Care 2011;34:S12-61.

# inratio 2

## La soluzione a portata di mano

Per eseguire il PT/INR in ambulatorio  
o a domicilio in **UN SOLO MINUTO**



Per **ADATTARE**  
**IN TEMPO REALE**  
la Terapia Anticoagulante Orale



Per gestire il paziente a **360°**



Nuovo sistema  
portatile  
per il **monitoraggio**  
del PT/INR  
per il **paziente**  
in **Terapia**  
**Anticoagulante Orale**

Per maggiori informazioni:

Numero Verde  
**800-869110**

[www.menarindiagnosics.it](http://www.menarindiagnosics.it)  
[servizioclienti@menarini.it](mailto:servizioclienti@menarini.it)

**A.MENARINI**  
diagnostics