

Emoglobina glicata (HbA1c): confronto tra gli analizzatori Premier Hb9210 e ADAMStm A1c HA-8180V

Gianni Parigi^{1,2}, Anna Laura Toni^{1,2}, Carlo Scapellato¹, Mariangela Longini²

¹UOC Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

²Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

ABSTRACT

Glycated hemoglobin (HbA1c): Comparison between Premier Hb9210 and ADAMStm A1c HA-8180V analyzers.

Introduction: in this study we evaluated the analytical performance of the Trinity Biotech HbPremier Hb9210 (Bray, Ireland/Kansas city, US), a boronate affinity chromatography-based high performance liquid chromatography (HPLC) system for the measurement of glycated hemoglobin. The ADAMSTM A1c HA-8180V (ARKRAY, Inc., Kyoto, Japan) analyzer was used for the comparison.

Methods: three pool of blood (L1, L2, L3) and two control materials (B1, B2) were used to evaluate analytical precision of the HbPremier Hb9210, analyzing five replicates of each sample per day for five days. For the comparison, blood specimens were analyzed according to the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) guidelines. Both the available reference systems (IFCC, NGSP) were used.

Results: the total CVs of for low, medium and high values of the three pools (L1, L2, L3) were 0.68%, 1.72%, 1.31% respectively; and were 1.57%, 1.38% for low, and medium values (B1, B2) of the two controls when the values were expressed in mmol/mol (SI units) and 0.39%, 1.18%, 1.08% (L1, L2, L3), 0.95%, 1.07% (B1, B2) when the values were reported in % (NGSP units). Passing-Bablok regression used for the comparison of methods showed a small proportional error (slope 1.05, 95%CI: 1.02-1.07) using the IFCC reference system (mmol/mol); the error was not present with the NGSP (%). The bias found was -1.87 mmol/mol (95%CI: -4.33- 0.58) and -0.17% (95%CI: -0.39-0.05). **Discussion:** the analytical performances of HbPremier Hb9210 have been successfully verified. The instrument performs well and provides results in good agreement with those obtained with the ADAMS analyzer.

Parole chiave: emoglobina glicata, HPLC, cromatografia di affinità

INTRODUZIONE

Il diabete mellito colpisce circa l'8% della popolazione adulta nel mondo, con una prevalenza superiore al 50% in alcuni gruppi etnici, rappresentando quindi la più comune sindrome dismetabolica (1).

La determinazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) nel sangue, è oggi ritenuto un importante marcatore biochimico utilizzato per la diagnosi, il controllo glicemico a medio/lungo termine e per valutare il rischio di sviluppare complicanze legate alla patologia (1-4), in quanto riflette una concentrazione media di glucosio nel sangue negli ultimi 2-3 mesi con una bassa variabilità a breve termine (5). Ha inoltre l'aspetto positivo di non dipendere dalla compliance del soggetto, non

richiedendo particolari preparazioni e restrizioni come il digiuno. Va inoltre considerato che l'automazione dell'esame ha permesso la riduzione del costo ed il suo utilizzo nella routine di laboratorio oltre al fatto che gli sforzi fatti per la standardizzazione e armonizzazione della determinazione negli ultimi decenni hanno permesso di ottenere delle misure di elevata qualità. Questo è stato possibile attraverso la collaborazione tra l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) e il National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) ed ai due grandi studi clinici denominati Diabetes Control and Complications Trial, 1993 (DCCT) e UK Prospective Diabetes Study, 1998 (UKPDS) (3,6,7). Nel 2009 il comitato di esperti internazionali

Corrispondenza a: Gianni Parigi, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, UOC Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Viale Bracci 16, 53100 Siena, E-mail gianni.parigi@dbm.unisi.it

Ricevuto: 13.07.2021

Revisionato: 03.09.2021

Accettato: 07.09.2021

Pubblicato on-line: 07.10.2021

DOI: 10.19186/BC_2021.063

composto da membri della American Diabetes Association (ADA), dell'International Diabetes Federation (IDF) e della European Association for the Study of Diabetes (EASD) raccomanda la misura della HbA1c anche per la diagnosi di diabete (8).

La rilevanza dell'utilizzo dell'HbA1c nella gestione del diabete è ben riconosciuta oltre che dai clinici anche dall'industria del diagnostico ed un centinaio di metodi commerciali sono stati sviluppati a questo riguardo rispondendo agli standard richiesti dalla procedura di riferimento (RMP) dell'IFCC e del NGSP (1,8,9).

Per quanto riguarda i metodi separativi, oggetto di questo studio, in commercio ne sono reperibili più di 30 e possono essere genericamente suddivisi in due differenti categorie in base alla tecnologia utilizzata: differenza di carica (HPLC a scambio ionico ed elettroforesi capillare) e differenza strutturale tra la forma glicata e non glicata dell'emoglobina (cromatografia di affinità al boronato e immunoassay) (10-14).

I metodi basati sulla cromatografia a scambio ionico possono risentire della presenza di varianti emoglobiniche (15,16) se la variante emoglobinica e il suo adotto glucidico non si separano perfettamente; l'impossibilità di integrare i due picchi renderà l'errore di stima consistente. Se i due picchi, di variante ed addotto glucidico, eluiscono separatamente l'errore sulla determinazione dell'emoglobina glicata risulta comunque trascurabile (come, ad esempio, in presenza delle varianti HbC e HbS).

Per quanto riguarda i metodi di cromatografia di affinità, basati sull'uso dell'acido amminofenilboronico, che reagisce specificamente con il glucosio legato all'emoglobina, non sono state riscontrate variazioni nella stima della HbA1c in presenza della maggior parte delle varianti emoglobiniche (15,17-19). Il metodo sembrerebbe invece fornire risultati sottostimati in presenza di un'elevata concentrazione di emoglobina fetale (HbF) (19). L'NGSP, a riguardo, non include la valutazione delle interferenze come parte del programma di certificazione (20).

Alla luce di quanto sino ad ora esposto, tenendo conto del numero crescente di soggetti portatori di varianti emoglobiniche dovuti ai flussi migratori e alla globalizzazione "sanitaria", il dato migliore in termini di sensibilità e specificità nell'individuazione e nel monitoraggio di soggetti diabetici sembra essere fornito dalle tecniche in HPLC.

Il confronto tra metodi analitici costituisce parte integrante e fondamentale dell'attività di valutazione dei laboratori ed è esplicitamente richiesta come requisito essenziale nei laboratori clinici e di prova dagli standard di accreditamento ISO 15189 e ISO 22870 (21-23).

Oggetto di questo lavoro è il confronto di una metodica HPLC a scambio ionico, utilizzato come metodo di riferimento, con una metodica HPLC ad affinità al boronato (recentemente disponibile in commercio) come metodo in valutazione.

METODI

Nello studio sono state comparate due cromatografie liquide ad alta prestazione (HPLC) basate su due diversi principi. Il primo è il sistema ADAMSTM A1c HA-8180V (ARKRAY, Inc., Kyoto, Japan) che utilizza il principio della cromatografia a scambio cationico in fase inversa; il secondo è il sistema Trinity Biotech Premier HbPremier Hb9210 (Bray, Ireland/Kansas City, US) che utilizza il principio della cromatografia di affinità al boronato.

Per valutare, confrontare e verificare la riproducibilità totale della metodica nello strumento di prova con quanto dichiarato dalla ditta produttrice, sono state utilizzate due matrici differenti. La prima è costituita da pool di campioni di sangue intero umano provenienti dalla routine di laboratorio prelevati in K_3EDTA , con concentrazioni di HbA1c vicine a quelle utilizzate dalla ditta produttrice dello strumento in fase di validazione e riportate nella scheda tecnica (L1, L2, L3) (Tabella 1). La seconda è costituita da materiale di controllo della ditta BIORAD: LiquichekTM Diabetes Control Levels 1, 2 (B1, B2) con concentrazioni nominali di B1= 36,61 mmol/mol (5,5%) con range di accettabilità compreso tra 31,15-42,08 mmol/mol (5,0-6,0%), B2= 80,33 mmol/mol (9,5%) con range di accettabilità compreso tra 81,42-90,16 mmol/mol (8,6-10,4%). Questi campioni sono stati analizzati seguendo il protocollo 5 (replicati) x 5 (giorni), ovvero misurati per 5 volte all'interno dello stesso giorno utilizzando aliquote indipendenti degli stessi (conservate a +4 °C) per 5 giorni consecutivi senza periodi di interruzione. La riproducibilità totale ottenuta, espressa come DS entro il laboratorio, è stata confrontata con quella dichiarata dalla ditta produttrice attraverso il valore di verifica V (Tabella 1) ricavato con l'utilizzo della distribuzione del chi-quadrato come indicato dal protocollo proposto da SIBioC (21).

Per il confronto tra i due metodi sono stati utilizzati 250 campioni di sangue intero prelevati in K_3EDTA , analizzati secondo le linee guida CLSI EP09 (24) in cui si raccomanda di ripetere le sedute di analisi in giorni differenti con una tempistica ravvicinata di non più di due ore tra le esecuzioni con i due metodi. Sono state eseguite sedute giornaliere da circa 20-30 campioni in un periodo temporale di comparazione di 1 mese circa.

Prima di ogni seduta di lavoro è sempre stata verificata la qualità analitica delle strumentazioni e dei kit attraverso l'uso di carte di controllo e controlli forniti dalla ditta produttrice degli strumenti (Glyco HB Control A.Menarini Diagnostics, Hemoglobin A1c controls Trinity Biotech A.Menarini Diagnostics). Da precisare che, mentre il metodo di riferimento prevede una calibrazione a cambio colonna, il metodo in prova ha bisogno di una calibrazione giornaliera effettuata su due punti. Tutte le misurazioni sono state eseguite utilizzando una sola colonna per strumento.

Per eseguire l'analisi statistica sono stati usati iMedCalc[®] Statistical Software version 19.6.3 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) e Microsoft Excel e tutte le prove sono state effettuate nel laboratorio di Patologia

Tabella 1

Riproducibilità totale del metodo in prova (Premier Hb 9210) ottenuta ai tre livelli di HbA1c (basso, medio e alto) su pool di sangue intero (L1, L2, L3) e materiale di controllo BIORAD (B1, B2) messi a confronto con i dati di riproducibilità forniti dalla ditta produttrice. Dati espressi in mmol/mol (IFCC), tra parentesi sono riportati i rispettivi dati espressi in % (NGSP)

	Replicati = 5			Giorni = 5			Dati forniti dalla ditta produttrice (dati espressi in %)			
	Media	DS	CV%	Media	DS	CV%	Media	DS	CV%	Valore di Verifica (V)
Livello basso										
L1	32,20 (5,09)	0,22 (0,02)	0,68 (0,39)							0,11
B1	36,39 (5,48)	0,57 (0,05)	1,57 (0,95)	5,76	0,09	1,62				0,12
Livello medio										
L2	51,21 (6,83)	0,88 (0,08)	1,72 (1,18)	7,07	0,09	1,28				0,13
Livello alto										
B2	81,94 (9,64)	1,13 (0,10)	1,38 (1,07)							0,24
L3	112,06 (12,40)	1,47 (0,13)	1,31 (1,08)	10,96	0,16	1,50				0,24

Clinica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese.

Lo studio è stato condotto in conformità con i principi etici sanciti nell'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki.

RISULTATI

I risultati delle misurazioni dei campioni L1, L2, L3 e B1, B2 sono riportati nella Tabella 1. La riproducibilità totale espressa in coefficiente di variazione percentuale (CV%) ottenuto per i pool di sangue intero L1, L2, L3 che costituiscono rispettivamente i livelli basso (media= 32,13 mmol/mol; 5,09%), medio (media= 51,15 mmol/mol; 6,83%) ed alto (media= 112,02 mmol/mol; 12,4%) di HbA1c è risultata essere rispettivamente di 0,39%, 1,18%, 1,08%.

Per quanto riguarda i materiali di controllo B1, B2 rappresentanti il livello basso (media 36,39 mmol/mol; 5,48%) e medio (media= 81,86 mmol/mol; 9,64%), il CV% è risultato essere 0,95% e 1,07% rispettivamente.

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i campioni utilizzati per il confronto tra le due metodiche (n=250) senza escludere eventuali outliers.

L'analisi della regressione Passing-Bablok ha prodotto, per valori espressi in % (NGSP), un'intercetta di 0,10 intervallo di confidenza al 95% (95%IC)= -0,18–0,10) con una pendenza di 1,00 (95%IC= 1,00–1,05) (Figura 1a). La media dei risultati del metodo 8180V è risultata 6,28% (DS 1,24), inferiore al metodo in prova

Premier Hb9210 dove è risultata 6,45% (DS 1,31).

Considerando valori espressi in mmol/mol (IFCC) l'intercetta risulta -0,43 (95%IC= -1,27–0,75) con una pendenza di 1,05 (95%IC= 1,02–1,07). La media del metodo 8180V e del metodo Premier Hb9210 sono risultate 45,17 mmol/mol (DS 13,57) e 47,04 mmol/mol (DS 14,46) rispettivamente (Figura 1b).

Il bias ottenuto analizzando le differenze delle misure dei due metodi è risultato essere di -1,87 mmol/mol (IFCC) (95%IC= -4,33–0,58) e di -0,17% (NGSP) (95%IC= -0,39–0,05). Utilizzando il Bland-Altman Plot, nella Figura 2 vengono riportate la media dei due metodi (asse delle ascisse) e le differenze espresse in percentuale rispetto alla media dei metodi (asse delle ordinate). Il 95% delle differenze dei due metodi è compreso nell'intervallo tra -11,7% e 3,8% con un bias medio di -4% (calcolato su valori espressi in mmol/mol, IFCC) e nell'intervallo tra -7,5% e 2,3% con un bias medio di -2,6% (calcolato su valori espressi in % NGSP).

DISCUSSIONE

Nella prima fase dello studio è stata verificata la riproducibilità totale dello strumento in prova con quanto dichiarato dalla ditta produttrice. Successivamente si è passati ad effettuare il confronto tra i due metodi in esame. Tutta l'analisi statistica è stata effettuata considerando le due unità di misura attualmente utilizzate per la misura dell'HbA1c: % (NGSP) e

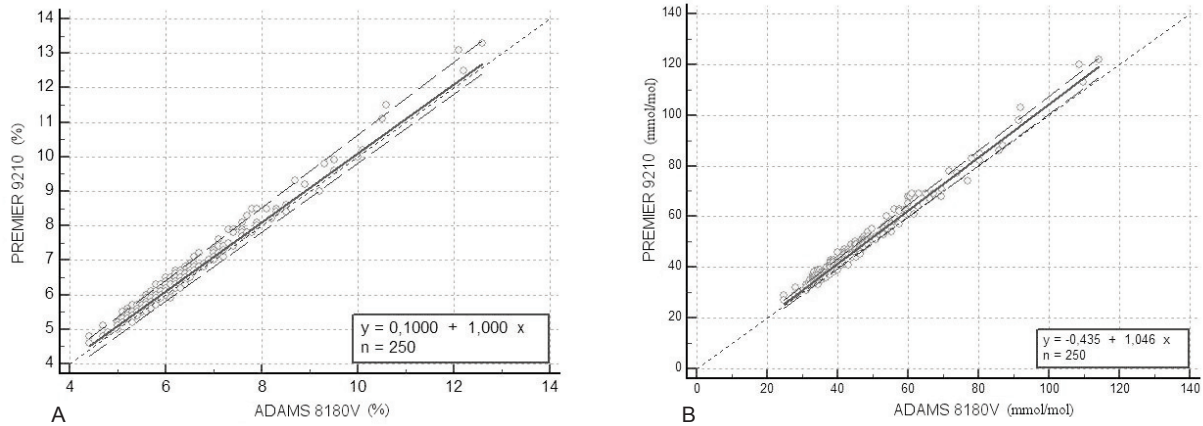


Figura 1
 Regressione non parametrica di Passing-Bablok per la comparazione dei metodi Premier HbPremier Hb9210 (asse y) e ADAMSTM A1c HA-8180V (asse x). Nel grafico sono riportate la linea di identità ($y=x$, linea punteggiata), la retta di regressione (linea continua) con l'intervallo di confidenza al 95% (linee tratteggiate). Valori sono espressi in % (pannello A) e in mmol/mol (pannello B).

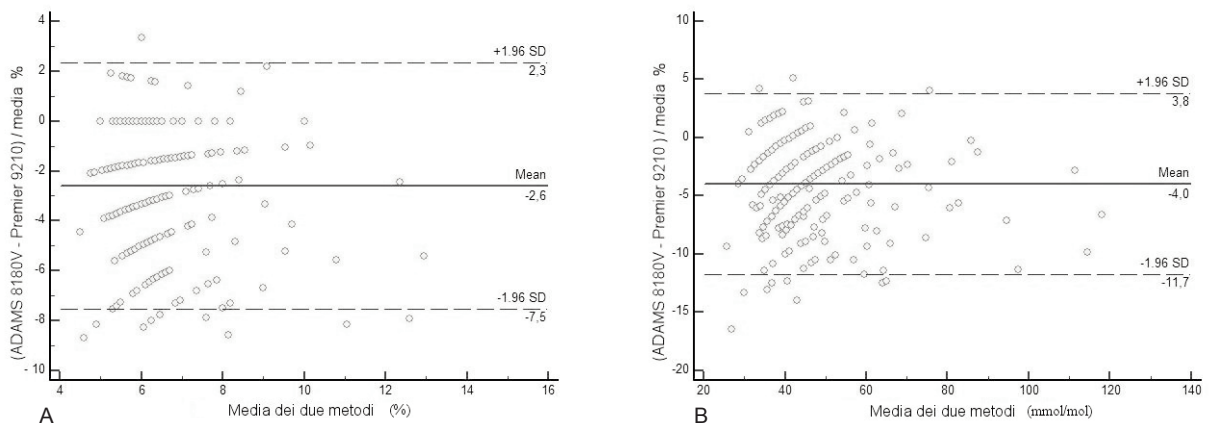


Figura 2
 Grafico Bland–Altman. Sono riportate la media dei due metodi (asse delle ascisse) per i valori % (NGSP) (pannello A) e mmol/mol (IFCC) (pannello B) e le differenze espresse in percentuale rispetto alla media dei metodi (asse delle ordinate).

mmol/mol (IFCC). Anche se a livello internazionale si è ormai concordi nell'utilizzo esclusivo della seconda unità di misura, vi sono ancora purtroppo molti laboratori che utilizzano solo la prima o entrambe.

Questo, se da una parte può derivare da una resistenza al cambiamento, dall'altra può essere imputato al fatto che riportare il risultato in percentuale ha un impatto visivo più immediato nell'ambito clinico.

Attualmente il panorama degli analizzatori e dei metodi utilizzati per la misura dell'emoglobina glicata è ampio, per questo è importante che ogni laboratorio possa verificare le caratteristiche delle strumentazioni offerte dalle ditte produttrici. Quanto riportato dalla ditta produttrice dello strumento HbPremier Hb9210, in termini di affidabilità strumentale e validità del dato, ha

portato ad effettuare una prova di confronto con l'HPLC a scambio ionico utilizzato di routine in laboratorio. Le Linee Guida fornite dalla comunità scientifica a tal scopo rappresentano il mezzo sempre più utilizzato dagli operatori del settore. Per l'analisi della HbA1c vi sono raccomandazioni e Linee Guida che suggeriscono un grado di imprecisione espresso in CV% massimo pari al 3% per quanto riguarda l'unità di misura IFCC (mmol/mol) e al 2% per l'unità di misura NGSP (%) (14,25,26). Lo studio ha evidenziato come lo strumento Premier Hb9210 rientri pienamente in questi limiti con CV totali da 0,68% a 1,72% (IFCC) e da 0,39% a 1,18% (NGSP). Questi valori ottenuti risultano in linea con quanto riportato in letteratura ed il confronto, in alcuni casi, fornisce un grado di imprecisione migliore (12).

Considerando i dati raccolti dalle misure espresse in % (NGSP), l'analisi della regressione di Passing-Bablok non ha mostrato una deviazione significativa dalla linearità ($p=0,08$) e non ha evidenziato la presenza di scostamento sistematico costante o proporzionale. Il bias ottenuto mette in luce una tendenza a produrre valori lievemente superiori da parte del metodo in prova Premier Hb9210. Anche considerando i dati espressi in mmol/mol non è stata evidenziata una deviazione significativa dalla linearità ($p=0,51$) ma l'analisi della regressione ha fatto emergere la presenza di un piccolo ma significativo scostamento proporzionale. Il bias ottenuto conferma la produzione di valori lievemente superiori del metodo in prova (Figura 3).

Osservando i Bland-Altman plots ed il Mountain plot vediamo chiaramente che la maggior parte dei valori ottenuti è al di sotto del valore 0 con un andamento uniforme per tutto l'intervallo di dati analizzato senza nessuna dipendenza dalle differenti concentrazioni dell'analita. Questo indica, come detto in precedenza, che lo strumento HbPremier Hb9210 tende a produrre valori di poco superiori su tutto l'intervallo analizzato, ragione plausibilmente attribuibile al fatto che la metodica di affinità al boronato riesce a misurare l'emoglobina glicata in toto (GHB) e non la sola HbA1c.

Possiamo comunque postulare che, utilizzando un metodo di screening, sia preferibile ottenere dati lievemente sovrastimati che, nei valori borderline, possono indirizzare il clinico verso una più attenta valutazione del soggetto in esame.

La semplicità di utilizzo, l'interpretazione del dato e la velocità di esecuzione dei campioni sono due fattori importanti nell'economia dei flussi di lavoro di un laboratorio con un numero cospicuo di campioni giornalieri da analizzare. L'utilizzo della cromatografia ad affinità al boronato, con la sua suddivisione in due sole frazioni emoglobiniche (glicata e non glicata), permette di ottenere risultati accurati in tempi brevi.

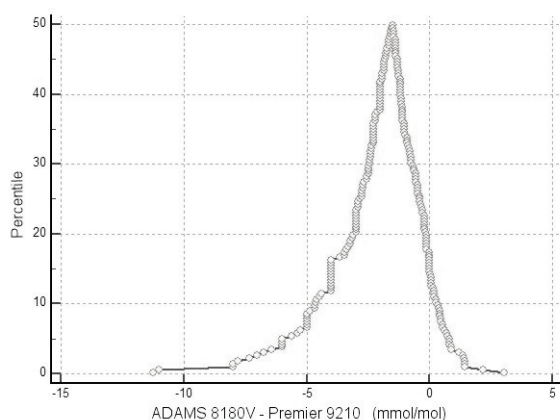


Figura 3
Rappresentazione grafica attraverso Mountain Plot delle differenze e del relativo percentile per valori espressi in mmol/mol.

Rimane aperta la discussione e il dibattito sull'utilizzo della tecnologia HPLC con il metodo boronato in una popolazione in cui, sempre più spesso, ci troviamo in presenza di varianti emoglobiniche.

L'aumento di persone provenienti dal Nord Africa e dal Sud Est asiatico che vivono nel nostro Paese ha di fatto cambiato la geografia delle emoglobinopatie che spesso vengono segnalate come reperto occasionale su soggetti asintomatici.

La scelta spetta dunque al laboratorio; la decisione è fra scegliere se sia più importante fornire un dato più preciso e non perdere i pazienti borderline o avere la possibilità, contestualmente ad un test di screening diabetologico, di fornire uno screening emoglobinico. Per ultimo, è opportuno tener conto che la disponibilità di entrambi gli strumenti permette di sopperire alle limitazioni dell'uno o dell'altro, soprattutto nei casi particolari e/o dubbi.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523> (ultimo accesso: agosto 2021).
2. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. London: Elsevier Health Sciences, 2012.
3. 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.
4. Hampson SE, Skinner T, Hart J, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5:1-79.
5. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239-44.
6. The Diabetes Control and Complications Trial 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.
7. Little RR, Rohlfing C, Sacks DB. The National Glycohemoglobin Standardization Program: Over 20 Years of Improving Hemoglobin A1c Measurement. *Clin Chem* 2019;65:839-48.
8. 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.
9. 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.

10. Groche D, Hoeno W, Hoss G, et al. Standardization of two immunological HbA1c routine assays according to the new IFCC reference method. *Clin Lab* 2002;49:657-61.
12. John WG, Little R, Sacks DB, et al. Multicentre evaluation of the Premier Hb9210 HbA1c analyser. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:319-27.
12. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1761-73.
13. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point of care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 2010;56:44-52.
14. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:e61-e99.
15. Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:446-51.
16. Abraham EC. Glycosylated hemoglobins: methods of analysis and clinical applications. New York: Marcel Dekker, 1985:91-171.
17. Fluckiger R, Mortensen HB. Glycated haemoglobins. *J Chromatogr* 1988;429:279-92.
18. Little RR, Vesper H, Rohlfing CL, et al. Validation by a mass spectrometric reference method of use of boronate affinity chromatography to measure glycohemoglobin in the presence of hemoglobin S and C traits. *Clin Chem* 2005;51:264-5.
19. Rohlfing C, Connolly S, England J, et al. The effect of elevated fetal hemoglobin on HbA1c results: five common HbA1c methods compared to the IFCC reference method. *Am J Clin Pathol* 2008;129:811-4.
20. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, et al. NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
21. Vidali M, Tronchin M, Dittadi R. Protocollo per la comparazione di due metodi analitici di laboratorio. *Biochim Clin* 2016;40:129-42.
22. Pradella M, Cesana BM. Linee guida per il confronto di procedure di esami di laboratorio: utilizzo delle indicazioni di CLSI EP09-A3 ed EP31-A-IR. *Riv Ital Med Lab* 2016;12:26-35.
23. ISO15189:2017 Medical laboratories: requirements for quality and competence. International Organization for Standardization: Geneva 2017.
24. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline, 3rd edition. CLSI document EP09-A3. CLSI Wayne, PA, 2013.
25. Weykamp CW, Mosca A, Gillery P et al. The analytical goals for hemoglobin (A1c) measurement in IFCC units and National Glycohemoglobin Standardization Program Units are different. *Clin Chem* 2011;57:1204-6.
26. Goodall I, Colman PG, Schneider HG et al. Desirable performance standards for HbA(1c) analysis - precision, accuracy and standardization: consensus statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB), the Australian Diabetes Society (ADS), the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Endocrine Society of Australia (ESA), and the Australian Diabetes Educators Association (ADEA). *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1083-97.