

CAPILLARYS 2 FLEX Piercing HbA_{1c} 검사 성능 평가Performance Evaluation of the CAPILLARYS 2 FLEX Piercing Analyzer for HbA_{1c} Determination전용범¹ · 한민제¹ · 이경훈¹ · 장호은² · 박경운² · 송정환²Yongbum Jeon, M.D.¹, Minje Han, M.D.¹, Kyunghoon Lee, M.D.¹, Ho Eun Chang, M.T.², Kyoung Un Park, M.D.², Junghan Song, M.D.²¹서울대학교병원 진단검사의학과, ²분당서울대학교병원 진단검사의학과Department of Laboratory Medicine¹, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Background: The hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) level is widely used to monitor glycemic control in diabetes mellitus patients, and various methods are used for its determination. The CAPILLARYS 2 FLEX Piercing (Sebia) is a fully automated, high-throughput glycohemoglobin (HbA_{1c}) analyzer based on capillary electrophoresis.

Methods: The analytical performance of the CAPILLARYS 2 FLEX Piercing analyzer was evaluated for its precision, linearity, correlation with the Variant II Turbo (Bio-Rad Laboratories, Inc.) analyzer, and its vulnerability to interference by carbamylated hemoglobin. We also investigated its agreement with National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) targets. All evaluations were performed according to CLSI guidelines EP05, EP06, and EP09.

Results: The coefficients of variation (CVs) for within-run and total imprecision were 1.7% and 1.8% at low concentrations and 1.2% and 1.3% at high concentrations, respectively. Linearity was excellent, with $R^2=0.9882$ in the range of 5.13-13.83%; these results highly correlated with those produced by Variant II Turbo ($R^2=0.9978$). The 95% confidence interval (for differences from the NGSP target) was -0.3618-0.3343%. No significant interference of carbamylated hemoglobin was noted.

Conclusions: The CAPILLARYS 2 FLEX Piercing analyzer showed excellent precision and linearity. Its results correlated with those obtained by the Variant II Turbo analyzer, and were agreement with the NGSP target. Therefore, its analytical performance is satisfactory for diabetes diagnosis and treatment monitoring.

Key Words: Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), Capillary electrophoresis, Diabetes

서론

당뇨병의 유병률은 세계적으로 급속히 증가하는 추세로, 세계 보건기구(WHO)는 전세계 당뇨병 인구가 2025년에는 3억 3천만에

Corresponding author: Junghan Song

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7691, FAX: +82-31-787-4015, E-mail: songjhcp@snu.ac.kr

Received: October 9, 2012

Revision received: March 11, 2013

Accepted: March 12, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

육박할 것으로 추산하였고[1], 우리나라 국민건강영양조사 결과에 의하면 30세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 2001년 8.6%, 2005년 9.1%, 2009년 9.6%로 사회 경제적인 발전에 따라 당뇨병 인구가 늘어나고 있다[2]. 당뇨병의 진단 및 관리를 위한 추적 관찰에는 혈당 및 당화혈색소가 사용된다. 약 30년 전에 당뇨병 환자들에서 처음 규명된 혈중 hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})는 최근 2-3개월간의 평균 혈당치를 반영하므로 장기간 혈당상태 파악에 가장 신뢰도가 높은 지표로서, 당뇨병의 치료효과 판정 및 합병증의 조절과 예방을 관찰하는데 사용된다[3].

2007년 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)가 발표한 합의문에서 HbA_{1c}의 전세계적인 표준화(standardization)의 필요성이 강

조되었고, IFCC 참고방법만이 표준화를 위한 유일한 기반임을 인정했다[4]. 최근 미국당뇨병학회는 2010년 당뇨병의 진단 및 고위험군 선정기준에 HbA_{1c} 농도를 포함시켰다[5]. 이에 의하면 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)의 인증을 받고 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 참고방법에 추적성(traceability)을 갖고 있는 검사법으로 측정된 HbA_{1c} 결과가 6.5% 이상이면 당뇨병으로 진단할 수 있고, 5.7-6.4%인 경우는 당뇨병의 고위험군으로 판정할 수 있다. 또한 제조사는 IFCC 참고방법에 대해 추적성을 보여주어야 한다. 따라서 당뇨병 환자들의 추적 및 진단 검사로서 HbA_{1c}의 중요성을 감안할 때 외래 진료를 받는 환자들의 경우 당일 진료 전 검사에 대해 신속하고 정확한 결과를 산출하는 것이 점점 더 요구된다.

HbA_{1c}의 측정법은 크게 3가지가 있는데 검사원리에 따라 이온교환 고성능액체크로마토그래피(ion-exchange high performance liquid chromatography, HPLC), 친화크로마토그래피(affinity chromatography), 그리고 면역측정법(immunoassay)으로 나눌 수 있다. 이외에도 전기영동법(electrophoresis), 등전점측정법(isoelectric focusing), 비색법, 분광법 등과 같은 다양한 측정법이 이용되고 있다.

최근에 개발된 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing 자동분석기 (Sebia, Norcross, GA)는 모세관 전기영동(capillary electrophoresis)을 이용한 HbA_{1c} 자동분석 장비로 이에 대한 분석 능력 및 유용성에 대한 평가는 국내에서 아직 보고된 바 없다. 이에 정밀도, 직선성, 상관성, NGSP의 이차표준검사실과의 일치도를 평가함으로써 임상 검사실에서의 유용성을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 장비 및 시약

CAPILLARYS 2 FLEX Piercing (Sebia)는 8개의 모세관 튜브를 장착한 장비로 모세관 전기영동법을 이용하여 전처리 없이 전혈 검체의 연속적 장척이 가능하다. 검체는 EDTA 신혈 전혈 검체가 이용되며 검사에 필요한 최소 검체량은 100 µL이다. 상관성 평가용 장비로는 Varinat II Turbo (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) HPLC 장비를 사용하였다. 검사는 각 제조회사의 지침에 따라 시행되었다. 모두 제조사 전용 키트의 시약을 사용하였고, 또한 동일한 로트를 사용하였다.

2. 정밀도(Precision)

정밀도는 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) EP05-A2 지침에 따라, 낮은 농도와 높은 농도의 HbA_{1c} 정도관리물질을 각각 20일간 하루에 2회씩 반복 측정하여 평가하였다[6]. 검

사내 정밀도, 검사일간 정밀도와 총 정밀도의 변이계수를 CLSI EP05-A2에서 제시한 방법으로 구하였다.

3. 직선성 (Linearity)

직선성은 CLSI EP06-A에 준하여 평가하였다[7]. CAPILLARYS 2 FLEX Piercing 장비에서, 5.00%의 낮은 HbA_{1c} 농도를 보이는 검체와 13.33%의 높은 농도를 보이는 검체를 각각 0:4, 1:3, 2:2, 3:1, 4:0으로 혼합하여 조제한 5개 농도의 검체를 각각 4회씩 반복하여 측정하였다. 선형회귀분석을 이용하여 회귀방정식과 결정계수(R²)을 구하였다.

4. 상관성(Correlation)

상관성 평가는 CLSI EP09-A2 지침에 따라 수행하였다[8]. HbA_{1c} 농도가 4.7-13.5%인 환자 검체 40개를 선정하여 Variant II Turbo와 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing 장비로 각각 두 차례 반복 측정하였고, Passing-Bablok 회귀분석으로 상관성을 평가하였다. Passing-Bablok 회귀분석에 의한 Pearson 상관계수(r)를 구하고 상관방정식과 오차도표를 그렸다.

5. Carbamylated hemoglobin에 의한 간섭 효과 평가

요독증 환자의 경우, 요소로부터 유래된 이소시아네이트가 헤모글로빈과 반응하여 carbamylated hemoglobin을 생성하는데, 이것이 HbA_{1c}에 대해 간섭 효과를 나타낸다[9, 10]. 이온교환 크로마토그래피에 기반한 HPLC 방법과는 달리, 모세관 전기영동 방법에서는 carbamylated hemoglobin의 간섭 효과가 없는 것으로 알려져 있다[11]. 본 연구에서는 높은 blood urea nitrogen (BUN) 농도(76-156 mg/dL)를 가진 25개의 검체를 이용하여, 역시 간섭 효과가 없는 면역측정법을 사용하는 Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)으로 측정된 결과와 비교하였고, 기존 문헌의 방법 대로 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing과 Cobas Integra 800 간의 측정값 차이를 혈청 요소 농도에 대한 함수로 표시한 회귀방정식의 상관성을 분석하였다[10].

6. NGSP 표준검사실과의 일치도 평가(Agreement)

표준검사실 결과와의 일치도를 평가하기 위하여, 미국 NGSP에서 실시하는 검사실 인증 프로그램용 40개 검체를 이용하였다. 2012년 2월 NGSP 이차표준검사실(secondary reference lab)에서 측정 후 -70°C에서 냉동 보관된 검체를 2012년 6월 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing으로 2회 반복 측정하였고, 이들 검사값과 NGSP 측정값과의 일치도 평가를 위하여 Passing-Bablok 회귀분석과 Bland-Altman agreement 분석을 실시하였다.

7. 통계 분석

통계 분석은 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)과 MedCalc version 12.2.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) 프로그램을 사용하였다.

결 과

낮은 농도와 높은 농도의 정도관리물질을 대상으로 측정한 검사내 정밀도의 변이계수는 각각 1.7%와 1.2%이었고, 검사일간 정밀도의 변이계수는 각각 0.5%와 0.6%이었으며, 총 정밀도의 변이계수는 각각 1.8%와 1.3%이었다(Table 1).

CAPILLARYS 2 FLEX Piercing을 이용해 낮은 농도와 높은 농도의 환자 검체로 조제한 5가지 농도의 검체를 4회 반복 측정한 결과, 5.00-13.33%의 HbA_{1c} 농도 범위에서 $R^2=0.9882$ 의 우수한 직선

성을 보였다(Fig. 1).

Variant II Turbo (x)와 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing (y)에서 동시에 중복 측정한 HbA_{1c} 농도는 4.7-13.5% 범위에서 우수한 상관성을 보였고 ($R^2=0.9978$), Passing-Bablok 회귀분석을 시행한 결과 $y=1.000x+0.050$ 의 관계를 나타내었다(Fig. 2).

높은 요소 농도를 가진 검체로 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing 과 Cobas Integra 800 간의 측정값 차이(y)를 혈청 요소 농도(x)에 대한 함수로 표시했을 때, 선형회귀분석의 결과 $y=-0.008x-0.018$ 의 관계를 나타내었다. 혈청 요소 농도의 변화에 따른 두 장비 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다 ($R^2=0.067$, $P=0.210$) (Fig. 3).

NGSP 이차표준검사에서 측정한 결과와 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing으로 측정한 결과 간의 Bland-Altman 일치도를 평가한 결과, NGSP 목표치에 대한 차이의 평균과 표준편차는 $-0.0138 \pm 0.1721\%$ 였고, 95% 신뢰구간은 $-0.3618 \sim 0.3343\%$ 였다(Fig. 4).

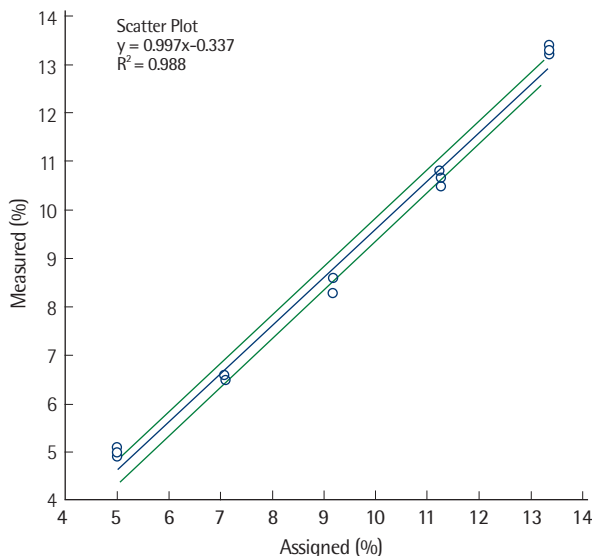


Fig. 1. Linearity of HbA_{1c} values using the CAPILLARYS 2 FLEX Piercing analyzer.

고 찰

당화혈색소 측정을 임상검사에서 도입한 것은 1977년경부터이며[12], 이후 당화혈색소 측정을 위한 많은 방법들이 개발되었고 대부분의 방법들이 전하의 차이(HPLC법)나 구조의 차이(친화크로마토그래피, 면역측정법)를 이용하는 것이었다. HbA_{1c}는 당뇨병의 치료 효과를 판정하는데 중요한 지표로 널리 이용되어 왔고, 최근에는 당뇨병의 진단 및 고위험군 선정기준에 HbA_{1c}이 포함되었다[5]. 따라서 당뇨병의 정확한 치료 및 진단을 위해서는 모든 검사장비 및 시약이 동일한 HbA_{1c} 결과를 제공하여야 하는, 즉 검사 결과의 표준화가 선행되어야 한다. 최근 미국의 NGSP, 유럽의 IFCC, 일본의 Japanese Diabetes Society (JDS)/Japanese Society of Clinical Chemistry (JSCC) 등에서는 각각의 국가 별로 당화혈색소의 일치화(harmonization)를 수행해 왔으나, 이들 방법 간에는 검사결과에 상당한 차이를 보이고 있었다[13, 14]. IFCC에서는

Table 1. Imprecision of the CAPILLARYS 2 FLEX Piercing analyzer

Capillaries	Within-run imprecision, CV (%)		Between-day imprecision, CV (%)		Total imprecision, CV (%)	
	Low level (HbA _{1c} 5.74%)	High level (HbA _{1c} 8.58%)	Low level (HbA _{1c} 5.74%)	High level (HbA _{1c} 8.58%)	Low level (HbA _{1c} 5.74%)	High level (HbA _{1c} 8.58%)
1	1.5	1.1	0.3	0.7	2.0	1.3
2	0.8	0.7	0.0	0.4	1.1	0.9
3	1.0	0.9	0.8	0.7	1.3	1.1
4	1.0	0.9	0.8	0.7	1.4	1.2
5	1.6	0.8	0.6	0.5	1.7	1.1
6	1.1	0.8	0.7	0.7	1.3	1.1
7	0.9	1.0	0.3	0.4	1.1	1.1
8	1.8	1.1	0.0	1.2	1.9	1.8
Total	1.7	1.2	0.5	0.6	1.8	1.3

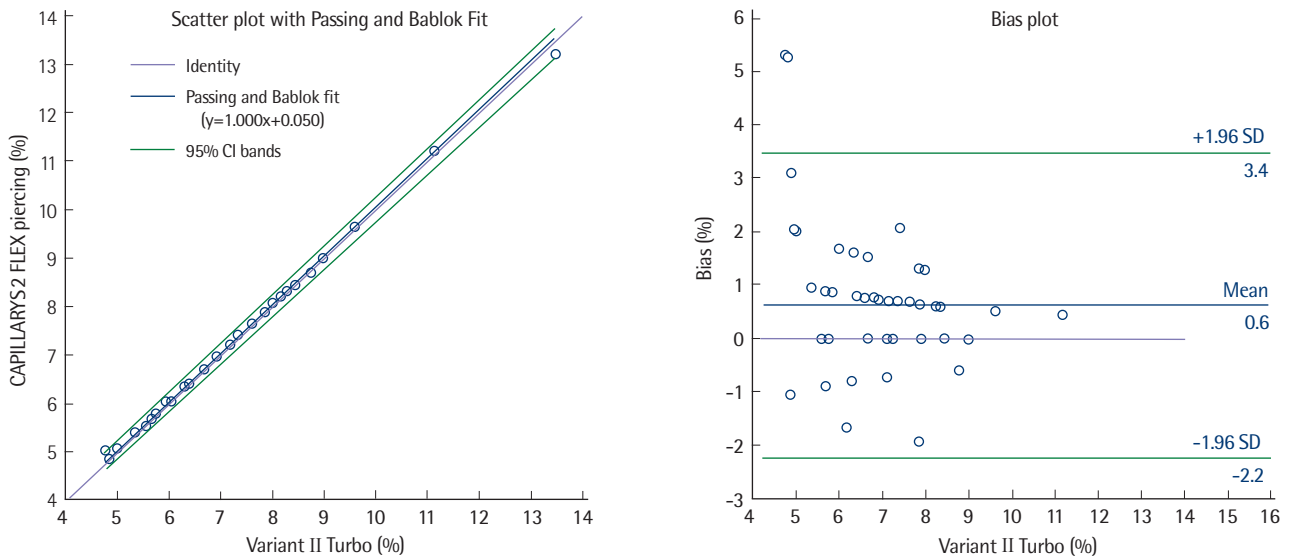


Fig. 2. Comparison of HbA_{1c} levels measured using the Variant II Turbo analyzer (comparative) and the CAPILLARYS 2 FLEX Piercing analyzer (test).

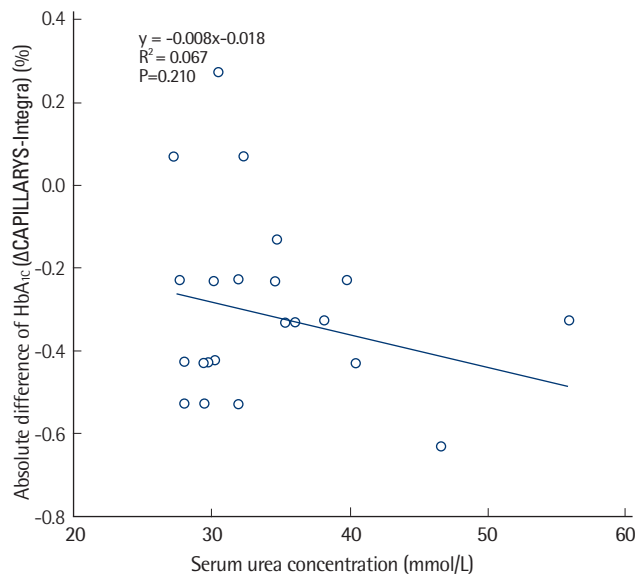


Fig. 3. Relationship between serum urea concentrations and the absolute difference in HbA_{1c} percentages obtained using the 2 methods.

1995년부터 HbA_{1c} 측정의 국제적 표준화를 위한 실무위원회를 만들었으며, 1차 표준물질의 제조뿐만 아니라 HPLC-질량분석기(mass spectrometry)법이나 HPLC-모세관전기영동법을 이용하는 참고방법을 확정하였다[15, 16].

현재 IFCC의 참고방법은 헤모글로빈을 endoproteinase Glu-C로 처리하여 베타цеп인의 N말단을 절단하고 HPLC로 당화 헥사펩타이드와 비당화 헥사펩타이드를 분리하는 방법이다. 헥사펩타이드는 HPLC-질량분석기법 또는 HPLC-모세관전기영동법으로 정량하며 이 두 가지 방법이 동일하게 참고방법으로 사용되며 같은 성능을 가지는 것으로 인정되고 있다[14]. 저자들은 IFCC 참고방법의

하나인 HPLC/CE법을 사용하는 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing 기기의 분석 능력을 평가하였다.

본 연구에서 저자들은 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing 기기의 정밀도, 직선성을 통해 분석능을 평가하였고, NGSP 인증을 받아 현재 본원에서 사용중인 Variant II Turbo와의 상관성을 평가하였고, NGSP의 이차참고검사실과의 일치도를 평가하였다. 미국임상화학회(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)의 당뇨병의 진단과 관리를 위한 임상검사 지침과 권고안(Laboratory medicine practice guidelines, LMPG)에 의하면 HbA_{1c}의 측정에 있어 바람직한 정밀도는 검사실 내 CV 2% 미만, 검사실 간 CV 3.5% 미만으로 권고하고 있다[17]. 본 연구에서의 정밀도 검사는 총 정밀도가 1.3-1.8%으로 기존에 보고된 다른 기기보다 작거나 비슷한 변이계수치를 보였고[18-20], 검사 내 정밀도와 총 정밀도는 모두 2% 미만을 유지하고 있어 국제기관들의 권고안을 만족하였다.

CAPILLARYS 2 FLEX Piercing (y) 장비의 직선성은 상관계수(R²) 값이 0.9882로 우수하였으며, HPLC법인 Variant II Turbo (x)와 비교할 때는 $y = 1.000x + 0.050$, $R^2 = 0.9978$ 으로 비례오차(proportional error)와 상존오차(constant error)가 거의 없이 우수한 상관성을 보였다. 1 mmol/L의 urea 당 0.063%의 carbamylated hemoglobin이 생성된다고 알려져 있으며, 면역검사법은 carbamylated hemoglobin의 간섭 효과가 없는 것으로 알려져 있다[11]. 76-156 mg/dL의 BUN을 가진 검체를 이용한 간섭 효과 검사에서는 1.7-3.5%의 carbamylated hemoglobin이 영향이 있을 것으로 예상되지만, 높은 요소 농도를 가진 검체에서 동질면역검사법의 Cobas Integra 800과 CAPILLARYS 2 FLEX Piercing을 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 보여, 알려진 바와 같이 모세관

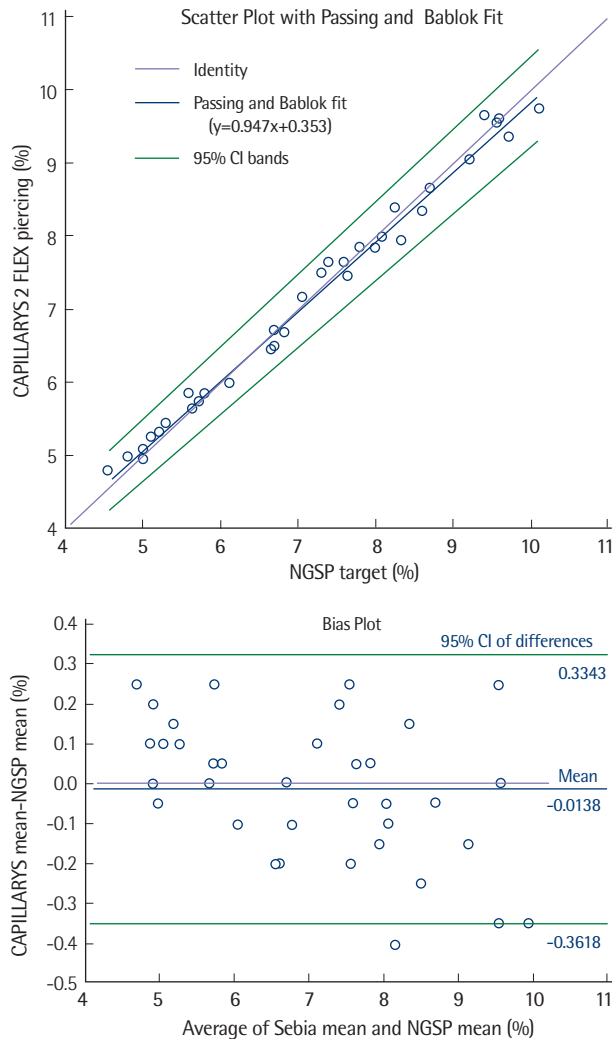


Fig. 4. Assessment of agreement of HbA_{1c} levels between the NGSP target and CAPILLARYS 2 FLEX Piercing analyzer.

전기영동 방법과 마찬가지로 carbamylated hemoglobin의 간섭 효과는 없었다. 이는 당뇨병의 흔한 합병증인 당뇨병성 신증에 의한 요독증 환자에서 정확한 HbA_{1c}의 측정에 필수적인 요건이 될 것이다.

HbA_{1c}의 검사의 정확도를 평가하기 위해서는 IFCC 참고방법으로 측정된 참값을 알고 있고 측정 호환성이 있는(commutable) 물질을 이용하여 평가대상 장비로 측정한 후 참값과의 차이를 분석하는 것이 제일 좋은 방법이지만, 현실적으로 IFCC 참고방법으로 측정된 물질을 구하기에는 어려움이 있다. NGSP HbA_{1c} 값과 IFCC 값에서 변환한 NGSP HbA_{1c} 값의 호환성이 인정되어 있고[21], 저자의 검사실이 미국 NGSP 표준화 인증 프로그램에 참여하고 있으므로 표준화 인증을 위해 사용된 검체를 이용하여 검사의 정확도를 간접적으로 파악할 수 있었다. NGSP 인증에서는 평가하려는 검사장비와 이차표준검사실간의 결과 차이의 95% 신뢰구간 Level

I 검사실의 경우 $\pm 0.70\%$ 이내, Level II 검사실의 경우 $\pm 0.75\%$ 이내 들어야 인증을 부여하고 있다[22]. 저자들의 연구에서 평가한 NGSP 목표치와의 차이의 95% 신뢰구간은 $-0.3618 \sim 0.3343\%$ 로 NGSP의 Level I 인증 기준($\pm 0.70\%$)에 부합하였고, NGSP 이차표준검사실과 우수한 일치도를 보였다.

결론적으로, CAPILLARYS 2 FLEX Piercing은 뛰어난 정밀도와 직선성 및 NGSP 이차표준검사실과의 우수한 일치도를 나타내었으므로, HbA_{1c} 분석을 통한 당뇨병의 진단 및 치료효과의 추적관찰을 위해 사용할 수 있는 장비라고 판단된다. 또한, 기존 장비와의 높은 상관도를 나타내므로 임상검사실에서 기존 장비를 대체할 만한 성능을 나타낼 수 있을 것이다.

요 약

배경: 헤모글로빈 A_{1c} (HbA_{1c}) 농도는 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 추적 관찰하는데 널리 사용되고 있으며, 측정 시 다양한 방법이 사용되고 있다. CAPILLARYS 2 FLEX Piercing (Sebia)은 모세관 전 기영동에 기초한 완전 자동화된 HbA_{1c} 분석기로서, 저자들은 장비의 성능을 평가하였다.

방법: CAPILLARYS 2 FLEX Piercing의 분석능은 정밀도, 직선성, Variant II Turbo (Bio-Rad Laboratories, Inc.)와의 상관성, carbamylated hemoglobin에 의한 간섭 효과와, 미국 NGSP와의 일치도를 평가하였고, CLSI 가이드라인 EP05, EP06와 EP09에 따라 성능 평가를 수행하였다.

결과: 정밀도의 총 변이계수는 1.3-1.8%이었고, 직선성은 5.13-13.83%의 농도 범위에서 $R^2=0.9882$ 였다. Variant II Turbo와의 상관성은 R^2 값이 0.9978이었으며, NGSP target과의 차이의 95% 신뢰구간은 $-0.3618 \sim 0.3343\%$ 이었다. Carbamylated hemoglobin에 의한 유의한 간섭 효과는 없었다.

결론: CAPILLARYS 2 FLEX Piercing은 뛰어난 정밀도와 직선성 및 NGSP 이차표준검사실과의 우수한 일치도를 나타내었으므로, HbA_{1c} 분석을 통한 당뇨병의 진단 및 치료효과의 추적관찰을 위해 효율적으로 사용할 수 있는 장비라고 판단된다.

검사의 글

이 논문은 분당서울대학교병원 위탁연구비(06-2012-089) 지원에 의해 이루어진 것임.

REFERENCES

1. World Health Organization (2006) Definition and diagnosis of diabe-

- tes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. WHO, Geneva.
2. Korea Health Statistics 2009: Korea National Health and Nutrition Examination Survey.
3. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978;200:21-7.
4. Trevino G. 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: response to the Consensus Committee. *Diabetes Care* 2007;30:e141.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;34(S1):S62-9.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline. EP05-A2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. EP06-A. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. EP09-A2-IR. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2010.
9. Lamb E, Dawney A. Glycated haemoglobin measurement in uraemic patients. *Ann Clin Biochem* 1992;29:118-20.
10. Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, Muskiet FA, van der Slik W. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays of glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography and enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993;39:138-42.
11. Weykamp CW, Miedema K, de Haan T, Doelman CJ. Carbamylated hemoglobin interference in glycohemoglobin assays. *Clin Chem* 1999;45:438-40.
12. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c standardisation: history, science and politics. *Clin Biochem Rev* 2007;28:163-8.
13. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, 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.
14. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem* 2008;54:240-8.
15. Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR, et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1077-80.
16. Kaiser P, Akerboom T, Ohlendorf R, Reinauer H. Liquid chromatography-isotope dilution-mass spectrometry as a new basis for the reference measurement procedure for hemoglobin A1c determination. *Clin Chem* 2010;56:750-4.
17. Sacks DB, Arnold M, et al. eds. Laboratory medicine practice guidelines: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry, 2011:25-30.
18. Park HD, Kim HJ, Kim MS, Lee SY, Kim JW. Evaluation of hemoglobin A1c on the Cobas Integra 800 immunoassay and Tosoh HLC-723 G8 HPLC analyzer. *J Lab Med Qual Assur* 2009;31:239-46.
19. Kim T, Kim S, Chang HE, Song SH, Park KU, Song J, et al. Performance evaluation of HbA1c test on the Toshiba 200FR NEO using autolab HbA1c reagent. *J Lab Med Qual Assur* 2010;32:217-23.
20. Choi Q, Han M, Chang HE, Song SH, Park KU, Song J. Performance evaluation of the ADAMS A1c HA-8180 analyzer for HbA1c. *J Lab Med Qual Assur* 2012;34:25-30.
21. Paisooksantivatana K, Kongsomgan A, Khupulsup K. NGSP and IFCC-derived NGSP HbA1c can be used interchangeably. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85:e22-5.
22. National Glycohemoglobin Standardization Program. Summary of NGSP criteria. <http://www.ngsp.org/critsumm.asp> (Accessed May 28, 2012).