



# LUND UNIVERSITY

## TbA1c--ny standardisering införs i Sverige. Den nya enheten blir mmol/mol.

Landin-Olsson, Mona; Jeppsson, Jan-Olof; Nordin, Gunnar

*Published in:*  
Läkartidningen

2010

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

Landin-Olsson, M., Jeppsson, J.-O., & Nordin, G. (2010). TbA1c--ny standardisering införs i Sverige. Den nya enheten blir mmol/mol. *Läkartidningen*, 107(51-52), 3282-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294350?dopt=Abstract>

*Total number of authors:*  
3

### General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117  
221 00 Lund  
+46 46-222 00 00

# HbA<sub>1c</sub> – ny standardisering införs i Sverige

Den nya enheten blir mmol/mol



**MONA LANDIN-OLSSON**, professor, endokrinologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

**JAN-OLOF JEPPSSON**, docent, fd

överläkare, Klinisk kemi, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
**GUNNAR NORDIN**, leg läkare och vd för EQUALIS, Uppsala  
[gunnar.nordin@equalis.se](mailto:gunnar.nordin@equalis.se)

HbA<sub>1c</sub>-testet har blivit ett viktigt hjälpmedel i diabetesvården i hela världen. Innan det fanns bestod evaluering av diabetesläget i uppgifter om å ena sidan symtom på höga blodsockernivåer med törst, trötthet och nykturi, å andra sidan hypoglykemi med symtom som hjärtklappning svettningar, grumlat omdöme och medvetandepåverkan. Dessa uppgifter ger en grov uppskattning av diabetesläget eftersom man sällan mår dåligt förrän blodsockret når över 12–15 mmol/l, en nivå som är oacceptabel för god kontroll.

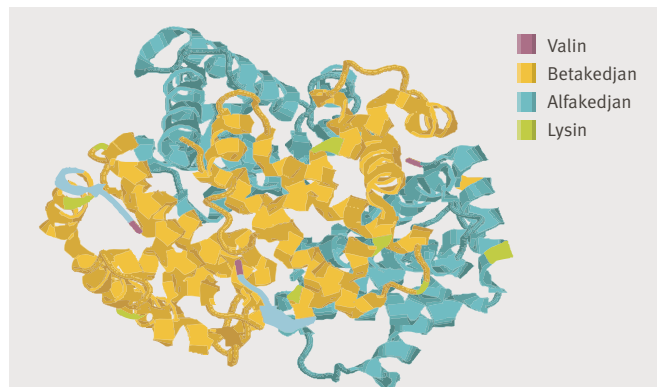
Utsöndringen av glukos i urinen varierar med den individuella njurtröskeln, dvs vid vilken blodsockernivå som glukos utsöndras i urinen på grund av att förmågan att återresorbera glukos i distala tubuli överskrids. Hos vuxna ligger då blodsockret kring 12–20 mmol/l, och urintest av glukos är därmed inte användbart för att optimera diabetesläget.

På 1970-talet tillkom den första generationen blodsockermätare. Men enstaka mätningar av glukoskoncentrationen i blodplasma (blodsocker), antingen fastande eller slumpmässigt, ger dock endast en ögonblicksbild av glukosläget, som inte alltid är representativ för den generella regleringen. Egen testning är bra, men kvaliteten i mätningarna begränsas av blodsockermätarnas varierande kvalitet. Utrustning för kontinuerlig blodsockermonitorering är den senaste tekniska utrustningen i arsenalen för diabetesvården men kommer inte att ersätta mätning av HbA<sub>1c</sub>.

## Den accepterade metoden för metabol kontroll

De stora banbrytande studierna Diabetes control and complication trial (DCCT) för typ 1-diabetes [1] och motsvarande United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) för typ 2-diabetes [2] befäste den starka relationen mellan metabol kontroll och utvecklingen av mikrovaskulära komplikationer. Följden av dessa studier blev att intresset fokuserades på att pressa blodsockret neråt för att reducera risken för sekundära organkomplikationer. Mätning av HbA<sub>1c</sub> har därefter blivit den accepterade metoden för att evaluera metabol kontroll.

Glykeringen av hemoglobin är en icke-enzymatisk, irreversibel reaktion som drabbar hemoglobin liksom andra äggviteämnen som exponeras för glukos. Eftersom erythrocyten normalt har en livslängd på 120 dagar speglar graden av glykering i praktiken den genomsnittliga glukoskoncentrationen under de senaste 2–3 månaderna. Vid tillstånd med ökad omsättning av erythrocyter, som tex talassemi och hemolytisk anemi,



**Figur 1.** Modell av hur glukos kan bindas till hemoglobinmolekylen. En hemoglobinmolekyl består av två alfakedjor och två betakedjor. Rött markerar aminosyran valin, som sitter i änden av betakedjan (gul) och alfakedjan (turkos). Huvuddelen av glukos binds till valinet i betakedjan, men glukos kan också bindas till alfakedjans valin och till aminosyran lysin (grön), som finns på flera platser i både alfa- och betakedjorna. Ju högre glukoskoncentration i blodet, desto fler lysiner binder glukos. Olika HbA<sub>1c</sub>-metoder medbestämmer dessa strukturer på olika sätt. I den nya referensmetoden isoleras och mäts enbart hexapeptiden i betakedjan, dvs de sex första aminosyrorna. HbA<sub>1c</sub> definieras nu som andelen hexapeptider som har glukos bunden till valin, och resultatet anges med enheten mmol/mol. Metoden är tekniskt komplicerad och används endast av 12–14 internationella referenslaboratorier, som alltså kan mäta »det sanna« HbA<sub>1c</sub>-värdet i ett provmaterial. Sådana provmaterial används numera av diagnostikaföretagen, som tillverkar analysutrustning och reagenser för HbA<sub>1c</sub>, för att kalibrera rutinmetoderna för HbA<sub>1c</sub>.

erhålls falskt låga värden vid mätning av HbA<sub>1c</sub>, liksom efter blodtransfusion. Falskt höga värden är ovanligare men kan ses om erythropoesen avstannar och endast gamla erythrocyter, som hunnit bli mera exponerade för glukos, finns kvar. Eventuellt har också vissa etniska grupper lättare för att glykera hemoglobin och får därigenom högre värden. Vissa hemoglobinopatier kan interferera metodologiskt, men detta är sällsynt. HbA<sub>1c</sub> stiger normalt något med åldern, och referensintervallet som anges för friska personer är därför högre för dem som är över 50 år.

## Behovet av en specifik referensmetod

Det har funnits tre olika, konkurrerande, standardiseringar för mätning av HbA<sub>1c</sub>: NGSP (DCCT) i USA, JDS/JSCC i Japan

## SAMMANFATTAT

**Från 1 september** till och med 31 december 2010 rapporteras resultat från undersökning av HbA<sub>1c</sub> på två olika sätt: dels med hittillsvarande procentenheten, som är spårbar till Mono S-metoden, dels med den nya enheten mmol/mol, som är spårbar till IFCC:s internationella referensmetod för mätning av HbA<sub>1c</sub>.  
**Från och med 1 januari 2011** rapporteras HbA<sub>1c</sub>-resultatet endast med enheten mmol/mol.

**Laboratorier och företag** som ansvarar för laboratorieutrustning och för mätning av HbA<sub>1c</sub> har förberett sig inför övergången.  
**Förändringen kräver** samordnad information till sjukvårdspersonal och berörda patienter, liksom förändring och anpassning av journal-system, kvalitetsregister och andra system som hanterar resultat av laboratorieundersökningar.

## FAKTA 1

**Mono S** är ett speciellt kromatografimaterial som produceras av GE Healthcare (tidigare utvecklat av Pharmacia Fine Chemicals), Uppsala, och består av små likformiga kulor. S står för sulfonsyra och anger en del av den kemiska mekanismen för jonbyteskromatografen. Genom en mycket noggrant utprövad och beskriven procedur kan man skilja glykerat

hemoglobin från icke-glykerat och i ett kromatografisystem (HPLC) mäta andelen glykerat hemoglobin.

**Metoden används** numera rutinmässigt för mätning av HbA<sub>1c</sub> i patientprov endast vid ett fåtal laboratorier i Sverige men har använts som jämförelsemetod för att kalibrera eller ställa in andra rutinmetoder till att visa Mono S-nivå [18].

och Mono S i Sverige. Den ursprungliga DCCT-metoden för HbA<sub>1c</sub> medbestämmer komponenter som inte är relaterade till glykerat hemoglobin och ger därför högre mätetal än andra metoder. När DCCT-metoden använts som jämförelsemetod för godkännande av nya rutinmetoder i USA (sk NGSP-certifiering) har dessutom acceptansgränserna varit betydligt vidare än de kvalitetsmål vi haft i Sverige i förhållande till Mono S-metoden. Genom den svenska standardiseringen har mätresultaten blivit spårbara endast till den svenska Mono S-metoden (Fakta 1). En besvärande omständighet har dock varit att ett svenskt HbA<sub>1c</sub>-värde inte direkt kunnat jämföras med motsvarande utanför Sverige. HbA<sub>1c</sub>-värdet 6,0 procent i Sverige har motsvarat 6,9 procent i resten av världen. Det har dock funnits ekvationer med vilka man kunnat räkna om HbA<sub>1c</sub>-resultaten mellan de olika standardiseringarna.

Ingen av standardiseringarna enligt ovan har emellertid uppfyllt vetenskapliga krav på riktighet och stabilitet över tid för en internationell referensmetod. International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) initierade därför en arbetsgrupp med uppdrag att utveckla en specifik referensmetod, som efter omfattande validering godkändes 2002 [3]. I texten till Figur 1 beskrivs principerna för den nya referensmetoden.

## Den nya metoden

Med den nya referensmetoden som facit kan rutinmetoder för HbA<sub>1c</sub> göras stabila och resultaten bli jämförbara över hela världen, oavsett vilken typ av instrument eller analysprincip som används. Detta är också i enlighet med EU-direktivet om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik. Enligt direktivet ska resultat för rutinmetoder vara spårbara till ett referenssystem, om sådant föreligger. Alla HbA<sub>1c</sub>-metoder som säljs i Europa måste därför ge resultat som är spårbara till referensmetoden för HbA<sub>1c</sub>.

Den nya referensmetoden är mer specifik och ger därför lägre mätvärde än vad tidigare metoder gjort. Om de nya resultaten skulle ha givits med procentenheter skulle mätetalet blivit något lägre än dagens värden, vilket skulle kunna missuppfattas som att den metabola kontrollen hade förbättrats [4]. För en och samma HbA<sub>1c</sub>-nivå skulle man då i de flesta länder fått två (i Sverige tre!) ungefär lika mätetal att förhålla sig till, med stora förväxlingsrisker som följd.

**»Den nya referensmetoden är mer specifik och ger därför lägre mätvärde än vad tidigare metoder gjort.«**

**TABELL I. Jämförelse mellan gamla svenska HbA<sub>1c</sub> (Mono S)-resultat och nya HbA<sub>1c</sub> (IFCC)-resultat.**

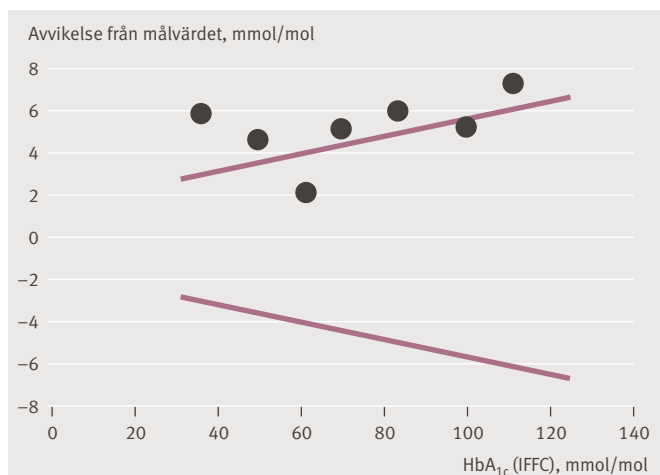
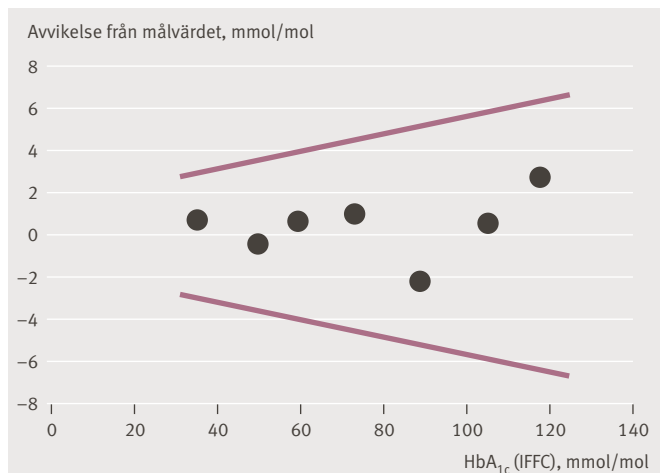
HbA <sub>1c</sub> (Mono S), procent	HbA <sub>1c</sub> (IFCC), mmol/mol
3,0	21
3,5	26
4,0	31
4,5	36
5,0	42
5,5	47
6,0	52
6,5	57
7,0	63
7,5	68
8,0	73
8,5	78
9,0	83
9,5	89
10,0	94
10,5	99
11,0	104
11,5	110
12,0	115
12,5	120
13,0	125
13,5	130
14,0	136
14,5	141
15,0	146

Ytterligare en invändning mot procentenheter är att de inte är entydiga (de kan avse både volym, massa och antal) och inte följer SI-systemets regler för omvandling av enheter i steg om 1000. IFCC:s och IUPAC:s (International Union of Pure and Applied Chemistry) gemensamma nomenklaturkommitté föreslog därför den helt nya enheten mmol/mol [5], som skulle ge värden med en storleksordning som inte riskerade att förväxlas med några av de gamla HbA<sub>1c</sub>-resultaten.

## Vår tolkning av rekommendationerna

American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF), IFCC m fl [6] har därefter rekommenderat användning av den nya enheten tillsammans med den äldre NGSP-procentenheten. Dessa internationella överenskommelser har inte explicit uttalat sig om Mono S-enheten, som ju använts endast i Sverige. Vi har dock tolkat rekommendationen så, att vi inte nu ska introducera NGSP-enheten i Sverige vid sidan om Mono S-enheten. I ett nytt konsensusdokument, där även International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) medverkar, rekommenderas att man tills vidare redovisar resultat i både mmol/mol och de äldre NGSP-procentenheterna även i vetenskapliga skrifter [7]. Förhållandet mellan resultat med den hittillsvarande procentenheten i Sverige och resultat med den nya enheten mmol/mol framgår av Tabell I.

De flesta länder i Europa följer rekommendationen, medan USA tills vidare fortsätter att använda enbart NGSP-procent och dessutom har förenklat remissordet till enbart A1C, som alltså ska betraktas som synonym till HbA<sub>1c</sub> i USA. Alla analysutrustningar ska numera ge ett originalresultat med enheten mmol/mol, men resultaten kan därefter konverteras till äldre procentenheter med hjälp av linjära ekvationer [8, 9]. Ekvationerna har tagits fram som ett hjälpmedel för att räkna



**Figur 2.** Acceptansgränser för avvikelse från målvärdet. Två exempel på resultat från extern kvalitetssäkring. Överst visas goda resultat från externkontrollproven. Nederst är resultaten i genomsnitt för höga och uppfyller inte kvalitetsmålet. Den metodansvarige måste vidta åtgärder, eventuellt tillsammans med leverantören av systemet. Om resultaten inte förbättras ska instrumentet tas ur bruk.

om och jämföra gamla resultat med nya, och syftet är inte att laboratorier ska fortsätta att kalibrera metoderna på det gamla sättet (dvs Mono S eller NGSP) och sedan räkna om resultat och presentera dem som om de vore kalibrerade mot den nya referensmetoden. Ett enkelt sätt att jämföra resultat med äldre och nya enheter är att använda omvandlare, som finns på nätet, t ex <<http://www.hb1c.nu>>.

### Kalibrering mot den nya internationella referensmetoden

Övergången till kalibrering av  $HbA_{1c}$ -metoder mot den nya IFCC-metoden pågår nu i hela världen [10, 11]. Många länder har redan startat rapportering med dubbla svar, dvs med både mmol/mol och NGSP-procentenheter. Den nya kalibreringen och möjligheten att spåra referensmetoden innebär inte att rutinmetodernas mätprincip ändras. Det är endast rutinerna för hur metoderna ställs in för att visa rätt värde – kalibreras – som ändras.

### Erfarenheter från arbetet inför övergången

Företrädare för berörda organisationer (se nedan) har enats om att vi i Sverige ska ansluta oss till den internationella kalibreringen och samordna övergången nationellt [12]. Tillsam-

**TABELL II.** Referensintervall för  $HbA_{1c}$ . Intervallet stiger normalt något med ökad ålder [15].

Ålder, år	IFCC, mmol/mol	Mono S, procent
<50	27–42	3,6–5,0
≥50	31–46	4,0–5,4

mans har vi kommit överens om att den 1 september 2010 var en lämplig tidpunkt att introducera möjligheten att spåra den internationella referensmetoden.

Vi har i Sverige erfarenhet av hur en ny kalibreringsrutin kan införas för en laboratorieundersökning, nämligen övergången från de gamla PK-procentenheter till INR för protrombinkomplex för 10 år sedan [13]. Då gick övergången bra, och efter kort tid hade de flesta, inte minst berörda patienter, tänkt om från det gamla till det nya systemet. En skillnad mellan sjukvården för 10 år sedan och i dag är att elektronisk kommunikation av resultat mellan laboratedatasystem och journalsystem och olika typer av kvalitetsregister har blivit mycket vanligare. Tekniskt är det därför i dag mer komplicerat att genomföra den här typen av förändringar.

När sjukhuslaboratorierna tillfrågades i maj 2010 svarade 25 procent att alla anpassningar i datasystemen var klara, 50 procent svarade att arbete pågick med ambitionen att vara klar 1 september och 25 procent bedömde att alla problem inte skulle vara undanröjda till 1 september. Ett problem som uppmärksammats beträffande patientnära analysystem är att det ibland är oklart vem som bär ansvar för att tekniken med automatisk överföring av laboratorieresultat till journalsystem fungerar.

Den viktigaste anledningen till det internationella standardiseringsarbetet med  $HbA_{1c}$  har varit att förbättra samstämmigheten av resultat över hela värden, oavsett analysmetod eller utförande laboratorium. Införandet av den internationella referensmetoden kommer nu att tvinga reagenstillverkare att kalibrera sina metoder så nära det sanna  $HbA_{1c}$ -värdet som möjligt.

### Sveriges kvalitetsmål

En gemensam internationell kalibrering är ingen garanti för att alla diabetespatienter får korrekta  $HbA_{1c}$ -resultat. Sverige har haft  $HbA_{1c}$ -resultat med hög kvalitet jämfört med många andra länder. Detta har inte åstadkommit enbart genom att vi haft en egen nationell standardisering till Mono S-metoden, utan genom de stränga kvalitetskrav vi har och genom att laboratoriernas prestationer följts upp noga. Med enstaka undantag klarar dagens metoder på den svenska marknaden att hålla avvikelser inom  $\pm 0,4$  procentenheter från ett angivet  $HbA_{1c}$ -värde i ett typiskt  $HbA_{1c}$ -prov. Att så är fallet kontrolleras i program för extern kvalitetssäkring, där samtliga laboratorier mäter på gemensamma provmaterial med för laboratoriet okänd  $HbA_{1c}$ -nivå.

I samband med övergången till den nya kalibreringen har kvalitetsmålet reviderats något [14]. I Figur 2 ges exempel på resultat från extern kvalitetssäkring med de nya kvalitetsmålen markerade. Jämfört med förhållanden i många andra länder har Sverige ett ambitiöst kvalitetsmål. Erfarenheten hit-

»Det är viktigt att precisera kvalitetsmålen, t ex i kravspecifikationen i samband med upphandlingar av mätsystem ...«



tills visar dock att målen är möjliga att uppfylla, även för patientnära HbA<sub>1c</sub>-metoder. För att upprätthålla mätkvalitet krävs emellertid aktiv uppföljning och kontinuerlig dialog mellan laboratorier och diagnostikaindustrin. Det är viktigt att precisera kvalitetsmålen, tex i kravspecifikationen i samband med upphandlingar av mätsystem för HbA<sub>1c</sub> eller av laboratorietjänster.

## Normalvärde och åtgärdsgränser

Referensintervallet som alla laboratorier rekommenderas att ange för HbA<sub>1c</sub> (Mono S) [15] framgår av Tabell II. Målvärdet för god diabeteskontroll anges av Socialstyrelsen till (Mono S) <6,0 procent [16], som motsvarar (IFCC) <52 mmol/mol.

Mätning av HbA<sub>1c</sub> diskuteras numera också som metod för screening och diagnostik av diabetes även om överensstämmelsen med nuvarande diagnostiska kriterier med plasmaglukos är dålig. En internationell expertkommitté med repre-

sentanter från ADA, IFD och EASD rekommenderar att HbA<sub>1c</sub> kan användas i diagnostiken av diabetes eftersom HbA<sub>1c</sub> ger mer information om en kronisk glukosexponering än ett enstaka plasmaglukosvärde [17]. Man har rekommenderat HbA<sub>1c</sub> (IFCC) ≥48 mmol/mol (motsvarande HbA<sub>1c</sub> (Mono S) ≥5,6 procent), vid upprepad testning, som gränsvärde för diagnostik. I Sverige har professionen dock ställt sig avvaktande, och plasmaglukos efter fasta alternativt två timmar efter glukosbelastning är fortfarande diagnoskriterier i Sverige.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Arbetsgruppen för planering av övergången till ny HbA<sub>1c</sub>-kalibrering har bestått av Stig Attvall, Michael Alvarsson och Johan Jendle (Svensk förening för diabetologi), Thomas Fritz (Svensk förening för allmänmedicin), Mona Andersson och Britt-Marie Carlsson (Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård), Ragnar Hanås (Barnläkarföreningens sektion för endokrinologi och diabetes), Per Bjellerup (Svensk förening för klinisk kemi), Per-Olof Olsson (Svensk förening för endokrinologi), Lillemor Fernström (Svenska Diabetesförbundet) och Arne Mårtensson (EQUALIS) tillsammans med artikelförfattarna.*

## REFERENSER

1. 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;329:977-88.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405-11.
3. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(1):78-89.
4. Hanås R. Psychological impact of changing the scale of reported HbA<sub>1c</sub> results affects metabolic control. *Diabetes Care.* 2002;25: 2110-1.
5. Nordin G, Dybkaer R; on behalf of the IFCC-IUPAC C-NPU. Recommendation for term and measurement unit for 'HbA<sub>1c</sub>'. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1081-2.
6. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A<sub>1c</sub> measurement. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and International Diabetes Federation Consensus Committee. *Diabetes Care.* 2007;30:2399-400.
7. Hanås R, John WG; International HbA<sub>1c</sub> Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A<sub>1c</sub> measurement. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1903-4.
8. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. The IFCC reference measurement system for HbA<sub>1c</sub>: a 6-year progress report. *Clin Chem.* 2008;54(2):240-8.
9. Jeppsson JO, Österbrand M, Nordin G. HbA<sub>1c</sub> i fokus. *DiabetologNytt.* 2007;20(4-5):152-7. <http://www.diabetolognytt.se>
10. Barth JH, Marshall SM, Watson ID. Consensus meeting on reporting glycated haemoglobin and estimated average glucose in the UK: report to the National Director for Diabetes, Department of Health. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45(Pt 4):343-4.
11. Reinauer H, Scherbaum WA. Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA<sub>1c</sub>. *Deutsches Ärzteblatt.* 2009;106(17):805-6.
12. Mötesprotokoll 2010-05-18 inför övergång till internationell HbA<sub>1c</sub>-rapportering i Sverige. *DiabetologNytt.* 2010;5:95-7. <http://www.diabetolognytt.se>
13. Egberg N, Hillarp A, Jonsson H, Lindahl T, Stigendal L. Samordnad svensk övergång rekommenderas under 1999. Protrombin-komplexmätning bör anges som en kvot, inte i procent. *Läkartidningen.* 1999;96(20):2489-91.
14. Bjellerup P, Nordin G, Jeppsson JO. Genomförande av IFCC-kalibreringen för HbA<sub>1c</sub> – rekommendationer från SFKK och EQUALIS. SFKK, EQUALIS. 2010-08-26. <http://www.equalis.se>
15. Bäck SE, Nilsson JE, Fex G, Jeppsson JO, Rosén U, Tryding N, et al. Towards common reference intervals in clinical chemistry. An attempt at harmonization between three hospital laboratories in Skåne, Sweden. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(5):573-92.
16. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. <http://www.socialstyrelsen.se>
17. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-34.
18. Jeppsson JO, Jerntorp P, Sundkvist G, Englund H, Nylund V. Measurement of hemoglobin A<sub>1c</sub> by a new liquid-chromatographic assay: methodology, clinical utility, and relation to glucose tolerance evaluated. *Clin Chem.* 1986; 32(10):1867-72.