

Themenheft

# ■ Diabetes mellitus



# Ihr Labor vor Ort in einem starken Verbund



Der unabhängige LADR-Verbund ist einer der größten und leistungsstärksten Zusammenschlüsse medizinischer Laboratorien Europas. In Deutschland arbeiten heute 17 Laborarztpraxen und medizinische Versorgungszentren zusammen. Ein Team hochmotivierter Experten der medizinischen Labordiagnostik steht Ihnen im LADR-Verbund zur Verfügung. Mit über 30 Laborgemeinschaften werden mehr als 15.000 niedergelassene Ärzte versorgt. Etwa 200 Krankenhäuser vertrauen ihre Analytik den LADR-Laboratorien an.

	Seite
1 Definition und Klassifikation	4
2 Epidemiologie und Bedeutung	5
3 Diagnose und Labor	6
3.1 Glukose	6
3.2 Oraler Glukosetoleranztest	7
3.3 HbA <sub>1c</sub>	8
3.4 Antikörper	10
3.5 Insulin, C-Peptid und HOMA-Score	11
3.6 Elastase im Stuhl	11
3.7 Molekulargenetische Diagnostik	11
4 Therapie	12
4.1 Typ 1 Diabetes mellitus	12
4.2 Typ 2 Diabetes mellitus	12
5 Gestationsdiabetes	13
5.1 Klassifikation und Auftreten	13
5.2 Diagnose	14
5.3 Therapie	15

## Klinische Expertenhotline

Für **klinische Fragen** stehen Ihnen, als Kunde der LADR-Laboratorien, unsere universitären Kooperationspartner, ausgewiesene endokrinologische Experten der Medizinischen Klinik I (Direktor Prof. Dr. H. Lehnert) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, täglich unter einer Spezialhotline zur Verfügung.

Senden Sie bitte Ihre konkrete **klinische Frage** (mit eventuellen Hinweisen zu Befunden und Medikation) oder Ihre Bitte um **Rückruf** (mit Angabe Ihrer Telefonnummer und des Ansprechpartners) an:

[endokrinologie@ladr.de](mailto:endokrinologie@ladr.de)

## 1 Definition und Klassifikation

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels mit einer **chronischen Hyperglykämie** als Leitbefund. Typische Langzeitschäden sind v.a. mikro- und/oder makroangiopathisch bedingte Folgeerkrankungen verschiedener Organe, insbesondere an Augen, Nieren, Herz, peripheren Arterien und Nervensystem. Als Ursachen kommen eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem in Betracht. Unter Berücksichtigung pathogenetischer Mechanismen werden in der aktuell gültigen Klassifikation grundsätzlich die unten aufgeführten Formen unterschieden. Eine rein therapeutisch ausgerichtete Differenzierung zwischen insulinabhängigem (IDDM) und nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) erfolgt dabei nicht mehr.

**Klassifikation des Diabetes mellitus** (nach der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft; ADA)

### Typ 1 Diabetes (ca. 5% der Patienten mit Diabetes mellitus)

- meist autoimmunologisch vermittelte Destruktion der  $\beta$ -Zellen, die zu einem absoluten Insulinmangel führt
- serologische Marker der Autoimmunreaktion sind initial häufig nachweisbar (s. Tab. 5)
- Manifestation meist im Kindes- und Jugendalter, seltener Manifestation im Erwachsenenalter (LADA = latent autoimmune diabetes of the adult)

### Typ 2 Diabetes (ca. 90% der Patienten mit Diabetes mellitus)

- verminderte Insulinwirkung bei meist normaler oder sogar erhöhter Insulinsekretion zu Beginn der Erkrankung (Insulinresistenz)
- Assoziation zum metabolischen Syndrom (Dyslipidämie, Adipositas, arterieller Hypertonus)
- Manifestation meist im höheren Erwachsenenalter

### Andere spezifische Diabetesformen (ca. 5% der Patienten mit Diabetes mellitus)

- Erkrankungen des (exokrinen) Pankreas / pankreopriver Diabetes mellitus (z. B. nach Pankreatitis, bei Hämochromatose, zystischer Fibrose oder nach Pankreasresektion)
- Endokrinopathien (z. B. Morbus Cushing, Akromegalie)
- Medikamentös induziert (z.B. durch Glukokortikoide, Neuroleptika)
- Monogenetische Defekte der Betazell-Funktion (z. B. HNF-1 $\alpha$ -, Glukokinasedefekt bzw. MODY 1-6)
- Genetische Defekte der Insulinwirkung (z. B. Lipatrophie)
- Andere genetische Defekte mit Assoziation zu Diabetes (z. B. Mitochondriopathien, MELAS)
- Infektionen (z. B. CMV)
- seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes (z. B. stiff-man-syndrom)

### Gestationsdiabetes (in ca. 6-10 % aller Schwangerschaften)

- Erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung
- einschließlich Erstmanifestation eines Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes, anderer spezifischer Diabetes-Typen oder eines präkonzeptionell manifesten, aber nicht diagnostizierten Diabetes mellitus

## 2 Epidemiologie und Bedeutung

### Typ 2 Diabetes

Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes überwiegt die der anderen Diabetesformen zahlenmäßig bei weitem. Nach epidemiologischen Erhebungen der letzten Jahre bewegt sich die Prävalenz in den USA und Westeuropa zwischen 7 und 9%. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte stieg die Prävalenz für Typ 2 Diabetes parallel zur Verbreitung von Übergewicht und Adipositas kontinuierlich an. Die chronische Hyperglykämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mikro- und Makroangiopathie sowie Neuropathie. Im Verlauf des ungenügend behandelten Diabetes steigt daher das Risiko für Endorganschäden vor allem an Augen, Nieren, Herz, Extremitäten-versorgenden Gefäßen, Gehirn und Nerven mit den typischen Auswirkungen (s. Abb. 1 und Tab. 1).

Der Typ 2 Diabetes spielt zudem in Verbindung mit dem häufig assoziierten metabolischen Syndrom eine entscheidende Rolle für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in der Bevölkerung.

Organmanifestation	Gefahr	Risikoerhöhung bei Diabetes mellitus
Retinopathie	Erblindung	5fach
Nephropathie	Niereninsuffizienz	12fach
pAVK	Amputation	22fach
KHK	Myokardinfarkt	3-6fach
Arteriosklerose hirnversorgender Arterien	Hirnfarkt	2-4fach

Auch in der Wundversorgung erfordern Diabetiker, deren Wunden häufig auch von multiresistenten Keimen besiedelt sind, eine spezielle Betreuung. Auch für diesen Bereich bietet die LADR eine spezielle infektiologische Beratung.



Abb. 1: Diabetischer Fuß

### Typ 1 Diabetes

Die Prävalenz des Typ 1 Diabetes ist mit ca. 0,3% in Deutschland deutlich niedriger als die des Typ 2 Diabetes. Seitdem jedoch durch Verbesserung der serologischen Diagnostik bei einem Teil der erwachsenen und eher schlanken Diabetespatienten Autoantikörper im Sinne eines LADA festgestellt wurden, muss die Prävalenz wahrscheinlich nach oben korrigiert werden. Um mögliche schwere Akutkomplikationen, z. B. Ketoazidose, beim Typ 1 Diabetes zu vermeiden, spielt die korrekte Klassifikation für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle.

Ähnlich wie beim Typ 2 Diabetes treten nach langjährigem Typ 1 Diabetes abhängig von der Güte der Einstellung vaskuläre sowie neuropathische Folgeerkrankungen auf. Dabei ist jedoch im Unterschied zum Typ 2 Diabetes das makroangiopathische Risiko bei ansonsten gesundem Lebenswandel und fehlendem metabolischen Syndrom nicht signifikant erhöht.

### Andere spezifische Diabetesformen

Die anderen spezifischen Diabetesformen kommen gegenüber Typ 2 und Typ 1 Diabetes eher selten vor. Man geht davon aus, dass ca. 1-2% aller Diabetespatienten an einem erblichen Diabetes (z. B. MODY Maturity Onset Diabetes of the Young: „Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt“) leiden und ein jeweils ähnlicher Prozentsatz von Patienten an einem medikamentös induzierten oder an einem pankreopriven Diabetes erkrankt ist. Die individuell optimale Therapie erfordert die korrekte Abgrenzung zum Typ 2 und Typ 1 Diabetes.

### Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes wird in etwa 6 % aller Schwangerschaften diagnostiziert. Zur Vermeidung von Schwangerschaftskomplikationen und zur Gesunderhaltung von Mutter und Kind ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von großer Bedeutung.

## 3 Diagnose und Labor

Ein generelles Screening auf Typ 1 Diabetes ist bisher nicht vorgesehen. Für den Typ 2 Diabetes empfiehlt die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) ein Screening ab dem 45. Lebensjahr. Im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung ab dem 35. Lebensjahr („Check-up 35“), die von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen wird, ist auch eine Glukosebestimmung vorgesehen. Zum Screening wird die Nüchternblutglukose bestimmt, wobei im Falle eines unauffälligen Ergebnisses eine erneute Messung nach 3 Jahren durchgeführt werden sollte. Die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT, s. Abb. 3 und Tab. 2) empfiehlt sich bei erhöhter Nüchternblutglukose, unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ggf. auch bei anderen klinischen Verdachtsmomenten sowie im Rahmen der Schwangerschaftsdiagnostik (s.u.).

Bei einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes, z. B. durch Familienanamnese oder bei metabolischem Syndrom, ist das Screening unabhängig vom Lebensalter in kürzeren Intervallen empfehlenswert.

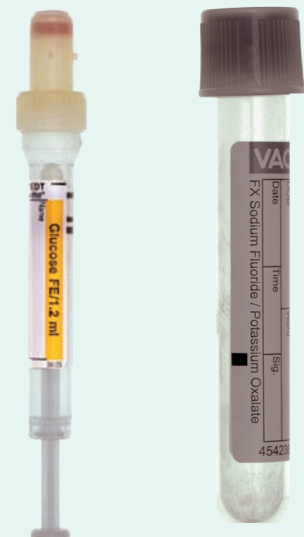


Abb.2: Natrium-Fluoridröhrchen  
l: Monovette NaF Art Nr: 260671  
r: Vacuette NaF Art Nr: 261204  
freecall: 0800 0850-113

### 3.1 Glukose

Um einen Diabetes mellitus zu diagnostizieren, sind einige wichtige Voraussetzungen zu beachten. Zur Diagnosestellung muss die Messung der Glukosekonzentration mit qualitätsgeprüften Labormethoden erfolgen (nach Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBäk)). Eine Messung im Streifentest an einem Patientengerät ist für die Diagnosestellung ungeeignet. Zum Zeitpunkt der Probenabnahme sollte keine außergewöhnliche Belastung des Patienten vorliegen (z. B. akute Infektion, Stress, diabetogene Medikamente). Die zeitnahe Probenverarbeitung ist notwendig, um den Messfehler durch Glukoseverbrauch (falsch niedrige Glukosewerte) zu minimieren. Wenn längere Zeitintervalle bis zur Messung im Plasma möglich sind, empfiehlt sich der Zusatz von Glykolysehemmern (**Verwendung eines Fluorid-Röhrchens**; s. Abb. 2) oder aufwendiger in der Durchführung das Zentrifugieren der Proben vor Ort direkt nach der Blutentnahme. Bei der Interpretation der Messwerte ist zu beachten, dass sich die Bewertungsgrenzen je nach Probenart unterscheiden (Grenzwerte für venöses Plasma und Vollblut s. Tab. 2). Für Serum gibt es keine standardisierten Grenzwerte.

## 3.2 Orale Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glucose nach WHO-Richtlinien

### Grundvoraussetzungen:

- Testdurchführung am Morgen
- vorherige Nahrungs- (und Alkohol-) Karenz von 10 - 16 Stunden nach einer  $\geq 3$ -tägig kohlenhydratreichen Ernährung ( $\geq 150$ g KH pro Tag)\*
- Sitzende oder liegende Haltung während des Tests (keine Muskelanstrengung)
- Rauchverbot vor und während des Tests

\* längeres Fasten oder eine Kohlenhydrat-Mangelernährung kann auch bei Gesunden zur pathologischen Glukosetoleranz führen [Björkman und Eriksson, 1985, EK IIb]. Weiterhin können zahlreiche Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Phenytoin, oder Furosemid) die Glukosetoleranz verschlechtern.

### Durchführung:

- Zeitpunkt 0: Trinken von 75 g Glukose oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke (Kinder 1,75 g/kg KG, maximal 75 g) in 250 - 300 ml Wasser oder Tee innerhalb von 5 Minuten
- Zeitpunkt 0 und nach 120 Minuten: Blutentnahme
- sachgerechte Probenaufbewahrung und -verarbeitung

### ⚠ Kontraindikationen:

- bei interkurrenten Erkrankungen
- bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption
- wenn bereits eine erhöhte Nüchternglukose (Plasmaglukose  $\geq 126$ mg/dl bzw.  $\geq 7,0$  mmol/l) oder zu einer beliebigen Tageszeit eine Blutglukose von  $\geq 200$ mg/dl bzw.  $\geq 11,1$  mmol gemessen und damit ein Diabetes mellitus belegt wurde

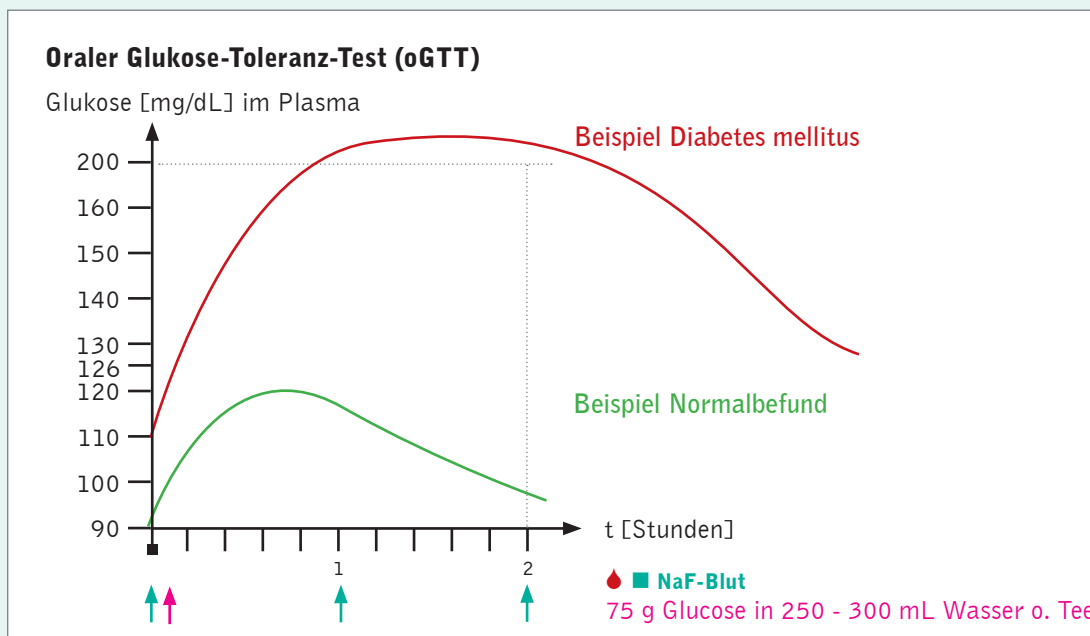


Abb. 3: Beispiele eines möglichen Verlaufs der Blutzuckerkurven beim oralen Glukose-Toleranz-Test (Details s. Tab.2)

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert in den aktuellen Leitlinien von 2004 Kriterien, die zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus herangezogen werden können. Weiterhin wird ein „Graubereich“ beschrieben, der mit einem erhöhten Diabetesrisiko verbunden ist und unterschiedliche Formen der prädiabetischen Stoffwechsellage umfasst (s. Tab. 2).

**Tab. 2 Diabetes mellitus und erhöhtes Diabetes-Risiko: Grenzwerte für die Glukosebestimmung**  
(nach der DDG Deutschen Diabetes Gesellschaft, 2004)

Parameter	Plasma*	Kapilläres Vollblut	Venöses Vollblut	Bedeutung
<b>Glukose bei Gelegenheitsmessung</b> (unabhängig von Mahlzeiten und Tageszeit)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	≥ 180 mg/dl (≥ 10,0 mmol/l)	Gelegenheitshyperglykämie; bei gleichzeitigem Vorliegen klassischer Diabetes-Symptome (Polyurie, Polydipsie), Glucosurie: Diabetes mellitus; sonst: Bestimmung der Nüchternglukose zur Bestätigung
	≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l)	≥ 90 mg/dl (≥ 5,0 mmol/l)	≥ 90 mg/dl (≥ 5,0 mmol/l)	Bestimmung der Nüchtern-glukose
	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	< 90 mg/dl (< 5,0 mmol/l)	< 90 mg/dl (< 5,0 mmol/l)	normal
<b>Nüchternglukose</b> (vorangehende Nahrungskarenz von mind. 8 Stunden)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/l)	≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/l)	bei Bestätigung in wiederholter Messung: Diabetes mellitus
	100 - 125 mg/dl (5,6 - 7,0 mmol/l)	90 - 110 mg/dl (5,0 - 6,1 mmol/l)	90 - 110 mg/dl (5,0 - 6,1 mmol/l)	IFG (abnorme Nüchtern-glukose); Indikation zum oGTT
	90 - 99 mg/dl (5 - 5,5 mmol/l)	...	...	Erwägung einer Kontrolle der Risikofaktoren inkl. Plasma-glukose
	< 90 mg/dl (< 5 mmol/l)	...	...	normal
<b>2-Stunden-Wert im oGTT mit 75g Glukose</b> (außerhalb der Schwangerschaft)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	≥ 180 mg/dl (≥ 10,0 mmol/l)	Diabetes mellitus
	140 - 200 mg/dl (7,8 - 11,1 mmol/l)	140 - 200 mg/dl (7,8 - 11,1 mmol/l)	120 - 180 mg/dl (6,7 - 10,0 mmol/l)	IGT (gestörte Glukosetoleranz)**
	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	< 120 mg/dl (< 6,7 mmol/l)	normal
<p>* die Verwendung eines NaF-Röhrchens (s. S.6) wird empfohlen  ** gilt nur bei gleichzeitigem Nüchternwert unterhalb des Grenzwertes für Diabetes mellitus  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #f8d7da; border: 1px solid #c6c8ca; margin-right: 5px;"></span> = (Verdachts-)Diagnose Diabetes mellitus  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #fff3cd; border: 1px solid #ffeeba; margin-right: 5px;"></span> = erhöhtes Diabetes-Risiko  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #fff9c4; border: 1px solid #fff176; margin-right: 5px;"></span> = Werte oberhalb des Normbereichs mit empfohlener weiterer Abklärung/Beobachtung  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #d1ecf1; border: 1px solid #bee5eb; margin-right: 5px;"></span> = Normbereiche</p>				

### 3.3 HbA<sub>1c</sub>

Die Konzentration des glykierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) spiegelt die Glukosestoffwechsellage der zurückliegenden 2-4 Monate wider und ist daher gut zur Einschätzung der längerfristigen Stoffwechseleinstellung geeignet. Aus diesem Grund spielt die regelmäßige (quartalsweise) Kontrolle des HbA<sub>1c</sub>-Wertes eine wichtige Rolle, um die Therapie des Diabetes mellitus zu überprüfen und ggf. anzupassen. Nach aktueller Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) sollte ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von unter 6,5% (48 mmol/mol) angestrebt werden. Dabei sind jedoch individuelle Besonderheiten des Patienten zu berücksichtigen. Das Risiko für hypoglykämie Stoffwechsellagen nimmt bei strengerer Einstellung deutlich zu. Die Ergebnisse der im Jahr 2008 veröffentlichten ACCORD Studie an 10251 Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigen eine Übersterblichkeit im intensivierten Therapiearm mit dem HbA<sub>1c</sub>-Ziel von kleiner 6% (erreichter HbA<sub>1c</sub> 6,4%) gegenüber dem Therapiearm mit dem Therapieziel von 7% (erreichter HbA<sub>1c</sub> 7,5%). Eine wesentliche Ursache hierfür dürfte die Assoziation von kardiovaskulären Ereignissen mit rekurrenten Hypoglykämien sein. Ein Ziel-HbA<sub>1c</sub> von unter 6,5% sollte nur dann angestrebt werden, wenn dies keine gehäuften therapieassoziierten Komplikationen verursacht.

Bisher wurde die Messung des HbA<sub>1c</sub> nicht zum Screening oder zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus eingesetzt. Einerseits ist die HbA<sub>1c</sub>-Analytik bisher nicht flächendeckend international verfügbar, andererseits waren die Messverfahren auch in Deutschland teils uneinheitlich und verglichen mit der Glukosebestimmung kostenträchtig.

Einen neuen internationalen Standard hat die IFCC (International Federation for Clinical Chemistry) auf der Basis eines verbesserten Referenzverfahrens erarbeitet. Mit dessen zum 31.03.2010 abgeschlossenen Einführung verbunden sind Änderungen der Bewertungsgrenzen sowie die Umstellung der Einheit von % Hb auf mmol/mol (siehe Tabelle).

Die Umrechnung erfolgt nach folgender Formel:  $\text{HbA}_{1c} \text{ (mmol/mol)} = (\% \text{ HbA}_{1c} - 2,15) \times 10,929$

Zunächst geben alle LADR-Fachlaboratorien simultan eine Ergebnismitteilung in der alten und der neuen Einheit an.

Tab. 3 HbA <sub>1c</sub> -Werte in alter und neuer Einheit								
alt (%)	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
neu (mmol/mol)	20	26	31	37	42	48	53	58

Unter Berücksichtigung einer mittlerweile verbesserten HbA<sub>1c</sub>-Analytik wurden die Diagnosekriterien der American Diabetes Association (ADA) im Januar 2010 um einen erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert erweitert.

Demnach gilt nach amerikanischer Klassifikation:

- HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5% (≥ 48 mmol/mol) = Diagnose Diabetes mellitus
- HbA<sub>1c</sub> zwischen 5,7 und 6,4 % (39 - 46 mmol/mol) = erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus

Die deutschen Diagnosekriterien für Erwachsene wurden entsprechend Ende 2010 angepasst (siehe Abbildung 4). Im Kindes- und Jugendalter sind die Daten bisher sehr begrenzt und in der Schwangerschaft kommt es zu Verfälschungen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, so dass der HbA<sub>1c</sub> bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren nicht zur Diagnosestellung verwendet werden sollte.

Auch bei Zuständen mit erhöhter/erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (Eisenmangelanämie, hämolytische Anämie, Leber- und Nierenerkrankungen), bei Vorliegen von Hämoglobinvarianten (z.B. Thalassämien), bei chemischen Modifikationen des Hämoglobins (z.B. bei Urämie oder hochdosierter Therapie mit Acetylsalicylsäure) sowie bei Hemmung der Glykierung (Therapie mit Ascorbinsäure bzw. Vitamin E) kann es zu Verfälschungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte kommen.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft führt allerdings in einer Stellungnahme zur Veröffentlichung der Leitlinien aus, dass bei Vorliegen von Symptomen des Diabetes (Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie) weiterhin primär die Diagnose auch durch die Glukosemessung zu stellen ist.

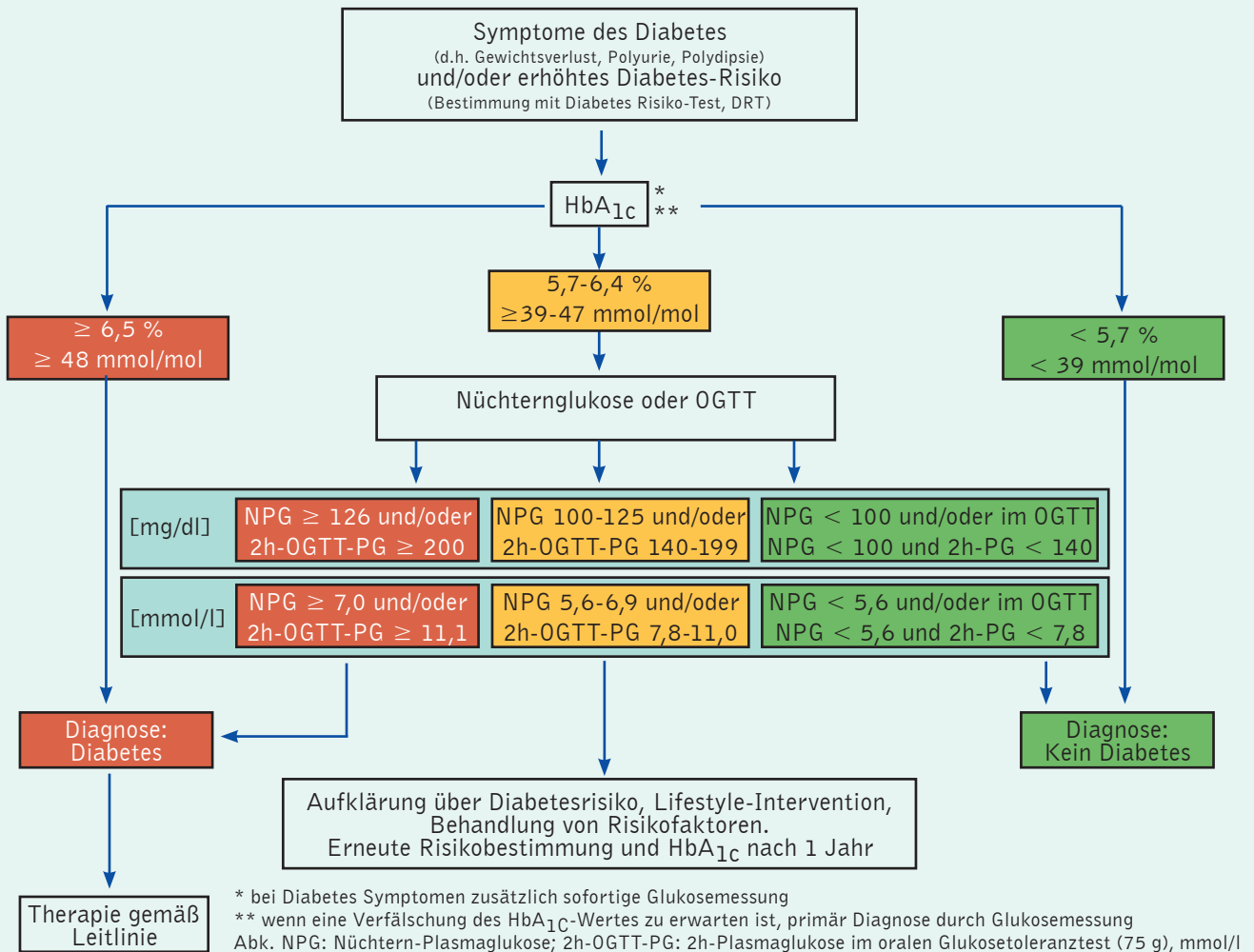


Abb 4: Diagnostisches Flusschema gemäß der Praxis-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG, Oktober 2010). Zu beachten ist, dass in einigen Situationen und Zuständen der HbA<sub>1c</sub> verfälscht sein kann (siehe Text). In der Schwangerschaft, bei Kindern und Jugendlichen sollte der HbA<sub>1c</sub>-Wert nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden.

### 3.4 Antikörper

Der Typ 1 Diabetes ist eine chronische Erkrankung, die auf einer gegen die  $\beta$ -Zellen der Langerhans'schen Inseln gerichteten Autoimmunreaktion beruht. Der Autoimmunprozess kann mit serologischen Markern (s. Tab. 4) bereits vornehmlich in der prädiabetischen Phase nachgewiesen werden. Die Antikörperbestimmung sollte einmalig bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter sowie im frühen Erwachsenenalter vorgenommen werden. Bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus (> 40 Jahre) ist die Antikörperdiagnostik ebenfalls gerechtfertigt, wenn ein eher schlanker bzw. normaler Habitus und ein rascher Insulinbedarf vorliegen. Bei längerem Krankheitsverlauf normalisieren sich die Antikörper in der Regel jedoch wieder.

Tab. 4 Antikörper zur Erst-Diagnose des Typ 1 Diabetes	Prävalenz Kinder	Prävalenz Erwachsene
Autoantikörper gegen Glutamat- Decarboxylase der insulinproduzierenden $\beta$ -Zelle (GADA)	70-80%	70-80%
Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA-2A)	60-70%	30-50%
Inselzellantikörper (ICA)	80-90%	70-80%
Insulinautoantikörper (IAA)	50-70%	20-30%
GADA oder IA-2A oder IAA	95-100%	70-80%

\* Die kombinierte Bestimmung der GADA und der IA-2A hat bezüglich der Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes bzw. eines LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) eine Sensitivität von 80 bis 95%.

### 3.5 Insulin und C-Peptid und HOMA-Score

Eine Bestimmung von Insulin- und C-Peptidkonzentration kann bei der Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes hilfreich sein, ist jedoch aufgrund der physiologischen Variabilität weniger praktikabel. Bei einer entsprechenden Bestimmung von Insulin und C-Peptid ist zum Zeitpunkt der Probenentnahme zu beachten, dass der Patient kein exogenes Insulin injiziert hat und die Assoziation zur Nahrungsaufnahme klar charakterisiert ist. Nur so können die Ergebnisse richtig interpretiert werden.

Eine verminderte Wirkung von Insulin, insbesondere auch der Verlust der frühen Insulinsekretion geht der Manifestation des Diabetes Typ 2 voraus. Die frühe Insulinantwort erfolgt physiologischerweise innerhalb von 30 sec mit einem Gipfel von 3-5 min nach einer i.v.-Glukose-Gabe (0,5 g Glucose/kg KG; max. 35 g in einem 3 min-Bolus als 25%ige Glucoselösung; Blutentnahme 0, 1, 3, 5 und 10 min: Glucose, Insulin und C-Peptid). Nach 10 min ist die Basiskonzentration von Insulin wieder erreicht. Die zweite verzögerte Insulin-Ausschüttung nach 10 min dauert so lange wie der Glucosestimulus anhält.

Mittels des HOMA-IR-Score (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) können Personen identifiziert werden, die eine Insulinresistenz und/oder eine gestörte  $\beta$ -Zell-Funktion haben. Der HOMA-Score ist damit ein Prädiktor des Typ 2 Diabetes und der gestörten Glukosetoleranz.

HOMA-Score =  $\text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose (mg/dl)} / 405$  bzw.

HOMA-Score =  $\text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose (mmol/l)} / 22,5$ .

Personen haben eine Insulinresistenz bei

- einem BMI  $>28,9 \text{ kg/m}^2$  verbunden mit einem HOMA-IR  $> 4,65$
- einem BMI  $>27,5 \text{ kg/m}^2$  verbunden mit einem HOMA-IR  $>3,60$

### 3.6 Elastase im Stuhl

Wenn der klinische Verdacht auf einen pankreopriven Diabetes besteht, bisher jedoch keine exokrine Pankreasinsuffizienz bekannt ist, bietet sich die Bestimmung der Elastase im Stuhl an.

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz geht einer endokrinen Pankreasinsuffizienz immer voraus. Daher kann die Stuhldiagnostik differenzialdiagnostisch schnell weiterhelfen. Die Bestimmung von Insulin und C-Peptid kann zusätzlich erwogen werden, um die Notwendigkeit einer Insulintherapie abzuschätzen.

### 3.7 Molekulargenetische Diagnostik

Bei ca. 2% aller an Diabetes erkrankten Patienten liegt ein monogenetisch vererbter Diabetes vor (maturity onset diabetes of the young (MODY) 1-6). Unter bestimmten Voraussetzungen kann eine molekularbiologische Diagnostik Klarheit über die Ätiologie der Erkrankung bieten und für die weitere Behandlung klinisch relevant sein. Da die Häufigkeit der monogenetischen Diabetesformen jedoch insgesamt selten und die molekulargenetische Diagnostik relativ kostenintensiv ist, hat die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) Empfehlungen zur Indikationsstellung herausgegeben. Diese Empfehlungen sollten im Sinne der Kosteneffektivität und zur Vermeidung von Streitfällen um die Kostenübernahme mit Krankenkassen möglichst eingehalten werden (s. Tab. 5).

Die molekulargenetische Diagnostik wird bei genetisch bedingten Erkrankungen oder Verdacht von den Krankenkassen getragen und belastet nicht das Laborbudget der Praxis (Ausnahmekennziffer 32010). Bitte beachten Sie, dass nach dem Gendiagnostikgesetz für die Durchführung der Analyse eine Aufklärung und Einwilligung vorliegen muss und ggfs. bei prädiktiver Analyse eine genetische Beratung vorgenommen werden sollte. Bei Ihrem LADR-Labor können Sie entsprechende Aufklärungs- und Einwilligungsformulare zu Ihrer Unterstützung kostenfrei anfordern.

Tab. 5 Kriterien für den Verdacht auf monogenetische Diabetesformen: MODY (gemäß den Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft, DDG).		
Diabetes mellitus des Kindes- und Jugendalters		
fehlender Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2A und/oder Inselzellen	und	geringer Insulinbedarf nach 2 Jahren Diabetesdauer (<0,5 IE/kg KG/ Tag) oder Diabetes bei mehreren (drei) Generationen in der Familie oder Diabetes ohne Übergewicht
Diabetes mellitus des jungen Erwachsenen (< 35 Jahre)		
fehlender Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2A und/oder Inselzellen	und	weitere Betroffene in mehreren (drei) Generationen in der Familie oder geringer Insulinbedarf oder milde Hyperglykämie
Gestationsdiabetes	und	Diabetes bei mehreren (drei) Generationen in der Familie

## 4 Therapie

Die Therapie des Diabetes mellitus orientiert sich einerseits an der diagnostizierten Diabetesform und andererseits an den individuell zu formulierenden Therapiezielen. Allgemein sind dabei insbesondere die Vermeidung von Folgeerkrankungen sowie Akutkomplikationen (u.a. Hypo- und Hyperglykämien, Infektionen) zu berücksichtigen. Als wichtiger Grundsatz aller Therapieschemata gilt die qualifizierte Schulung des Patienten zu Ernährung, Therapie, möglichen Komplikationen und Besonderheiten der Erkrankung.

### 4.1 Typ 1 Diabetes

Für die Therapie des Typ 1 Diabetes, die in einer Substitution des fehlenden endogenen Insulins besteht, kommen die verschiedenen Applikationsformen des Insulins und der Insulinanaloge in Frage. Die bekannten oralen antidiabetischen Medikamente sind für die Therapie des Typ 1 Diabetes nicht zugelassen. Aufgrund des meist jungen Alters bei Erstdiagnose und der zu erwartenden langen Diabetesdauer ist eine möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung entscheidend, um vor allem mikrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Unter Berücksichtigung der Studienlage bietet die intensivierete Insulintherapie, ggf. unter Verwendung einer Insulinpumpe, die besten Langzeitergebnisse. In Einzelfällen kann eine Pankreas- oder Inselzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Die Betreuung von Patienten mit Typ 1 Diabetes sollte aufgrund zahlreicher Besonderheiten möglichst von diabetologisch erfahrenen Ärzten (z. B. Schwerpunktpraxen oder Hochschulambulanzen) durchgeführt werden.

### 4.2 Typ 2 Diabetes

Die Therapie des Typ 2 Diabetes ist in den letzten Jahren durch einen rasanten Zuwachs neuer Medikamente in seiner Variabilität bereichert worden. Für die Therapie des Typ 2 Diabetes gilt aber nach wie vor, dass eine Änderung des Lebensstils mit dem Ziel der Gewichtsreduktion höchste klinische Priorität hat. Nach der von der DDG im Jahr 2009 veröffentlichten Therapie-Leitlinie sollte die Initialtherapie mit einer solchen Lebensstilintervention und zusätzlicher oraler Medikation mit dem Biguanid Metformin starten, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Beim Verfehlen des Therapieziels (individuell festgelegt oder  $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) nach 3 Monaten sollte ein zusätzliches Antidiabetikum oder später ggf. Insulin addiert werden.

Als weitere Antidiabetika stehen folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Hemmer (DPP = Dipeptidylpeptidase), GLP-1-Analoga (GLP = Glucagon like peptide), Acarbose und (noch) Glitazone. Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes kommen beim Typ 2 Diabetes häufig weitere Risikofaktoren im Rahmen eines metabolischen Syndroms vor, die eine große Bedeutung für Morbidität und Mortalität der Patienten haben. Das hohe Risiko für makro- vaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes lässt sich nur dann kontrollieren, wenn diese zusätzlichen Risikofaktoren, z. B. arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie, ebenfalls adäquat therapiert werden. Die Diabetesfachgesellschaften haben dafür ideale Therapieziele definiert (s.u.), die unter Berücksichtigung von u.a. Lebensalter, Komorbidität und Lebenserwartung individuell anzupassen sind.

Eine regelmäßige, quartalsweise Untersuchung unter Einschluss der folgenden Punkte wird daher zur Überprüfung der Therapieziele empfohlen: körperliche Untersuchung HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung und Blutdruckmessung sowie jährlich eine augenärztliche Untersuchung und Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeriden, Kreatinin (incl. Berechnung der Kreatinin-Clearance), Albumin im Urin und ggf. weiterer individueller Analyte.

### **Ideale Therapieziele bei Diabetes mellitus Typ 2** (nach Praxisleitlinien der DGG 2009 und 2010)

#### Blutzucker

- BZ nüchtern und
- präprandial: 90 bis 120 mg/dl (5,0 bis 6,7 mmol/l)
- HbA<sub>1c</sub>: < 6,5 % (48 mmol/mol) unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme

#### Blutfette

- Gesamtcholesterin: < 180 mg/dl (<4,7 mmol/l)
- HDL: ♂ > 40 mg/dl (> 1,1 mmol/l); ♀ > 50 mg/dl (> 1,3 mmol/l)
- LDL: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l), bei KHK < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
- Triglyzeride: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)

#### Weitere Kontrollparameter

- Albuminurie < 20 mg/l; Progressionshemmung bei bestehender Nephropathie
- Bei bestehender Niereninsuffizienz: Kalzium, Phosphat, Parathormon und Blutbild
- Blutdruck: RR < 130/80 mmHg; bei Proteinurie > 1 g/l: RR < 120/75 mmHg

#### Anderweitige Risikominimierung

- Nikotinverzicht
- Bei Übergewicht/Adipositas: Gewichtsreduktion anstreben
- Korrektur eines evtl. vorliegenden prothrombotischen Zustandes

## **5 Gestationsdiabetes**

### **5.1 Klassifikation und Auftreten**

Nach der Diabetesklassifikation der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) wird der Begriff Gestationsdiabetes folgendermaßen verstanden: erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung (umfasst somit auch den neu diagnostizierten Typ 1 oder Typ 2 Diabetes). Damit muss der Gestationsdiabetes auch vom präkonzeptionell bekannten Diabetes differenziert werden. Die Häufigkeit beider Diabetesformen in der Schwangerschaft nimmt erheblich zu; im Jahr 2008 wurde in deutschen Geburtskliniken bei rund 0,9 % ein präkonzeptionell bekannter Diabetes registriert, dies entspricht gegenüber dem Jahr 2007 einer Zunahme

um rund 10 %. Deutlich höher noch liegt der Anteil der Schwangerschaften mit einem Gestationsdiabetes; mit aktuell bis zu 4 % der Schwangerschaften im Jahre 2002 bis 2007 wurde ein Anstieg von ca. 1,5 auf 2,7 % bei deutlich weiter steigender Tendenz festgestellt.

Das Auftreten des Gestationsdiabetes wird zumeist nach der 20. Schwangerschaftswoche beobachtet. Unverändert gilt als wichtigstes pathogenetisches Prinzip die Kombination aus Insulinresistenz durch z. B. Alter, viszerale Adipositas, körperliche Inaktivität und Fehlernährung plus Schwangerschaft und damit Bildung von Hormonen, die die Insulinempfindlichkeit weiter verschlechtern. Die **mütterlichen Risiken** für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes ergeben sich aus dem phänotypischen Cluster der Insulinresistenz; zusammengefasst sind dies vor allem ein erhöhtes Körpergewicht (bei einem BMI von 35 ist das Risiko 3,5-fach, bei einem BMI über 40 8,5-fach), arterielle Hypertonie, Familienanamnese für einen Diabetes oder auch das Vorliegen eines Syndroms der polyzystischen Ovarien. Die vormalige Geburt eines makrosomen Kindes erhöht das Risiko für einen Gestationsdiabetes in der nachfolgenden Schwangerschaft über 5-fach, ein vorangegangener Gestationsdiabetes über 20-fach.



Abb. 4: Makrosomie eines Kindes bei Gestationsdiabetes der Mutter

## 5.2 Diagnose des Gestationsdiabetes

Für die Diagnostik gilt, dass grundsätzlich bei jeder Schwangeren eine Untersuchung auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes durchgeführt werden sollte. Hier empfiehlt sich, bei allen Schwangeren eine **einzeitige** Untersuchung mit dem 75-g oGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Liegt einer der oben genannten Risikofaktoren vor, sollte der oGTT schon im ersten Trimenon durchgeführt werden.

Die Alternative ist ein **zweizeitiges** Vorgehen: bei allen Schwangeren wird zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche zunächst ein Screeningtest mit 50-g Glukose durchgeführt, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75-g oGTT komplettiert werden muss. Die Bestimmung der Urin-Glukose ist obsolet.

### Normwerte des 75-g oGTT im kapillären Vollblut

- nüchtern < 90mg/dl
- nach einer Stunde < 180 mg/dl
- nach zwei Stunden < 155 mg/dl

Die Grenzwerte zur Diagnosestellung eines Gestationsdiabetes (s. Tab. 6) unterscheiden sich teilweise von den Kriterien außerhalb der Schwangerschaft. Bei Werten oberhalb von 200 mg/dl liegt kein Gestationsdiabetes mehr vor, sondern ein bereits manifester Diabetes.

### 5.3 Therapie des Gestationsdiabetes

Die Therapie des Gestationsdiabetes hat vor allem zum Ziel, ungünstige Entwicklungen für den Fet zu vermeiden, natürlich auch metabolische Komplikationen bei der Mutter. Beim Fet geht es hier in erster Linie um die Vermeidung eines erhöhten Geburtsgewichtes (Makrosomie; siehe Abb.5), die Vermeidung eines fetalen Atemnotsyndroms, einer Schulterdystokie und – dies betrifft insbesondere das mütterliche Risiko – die Vermeidung einer Sektio.

Das Behandlungsziel bei der Therapie des Gestationsdiabetes liegt in einer strengen, nahezu normalen Stoffwechseleinstellung. Die Zielwerte für Nüchtern- und postprandiale Blutglukosekonzentration sind dabei noch enger gefasst als dies für die Therapie des Typ 1 oder Typ 2 Diabetes der Fall ist

	Plasma*	Kapilläres Vollblut	Venöses Vollblut
1. Erhöhte Nüchternblutglukose plus Bestätigung an anderem Tag (kein oGTT)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/l)	≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/l)
2. Gelegentlichhyperglykämie plus Bestätigung an anderem Tag (kein oGTT)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
3. Erhöhter 1-Stunden-Wert im oralen Glukosebelastungstest mit 50 g Glukose plus erhöhte Nüchternblutglukose (kein 75 g-oGTT)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
4. oGTT mit 75 g (Nüchtern, 1-Std, 2-Std):			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 Werte erhöht → Gestationsdiabetes</li> <li>• 1 Wert erhöht → gestörte Glukosetoleranz</li> </ul>			
Nüchtern	≥ 95 mg/dl (≥ 5,3 mmol/l)	≥ 90 mg/dl (≥ 5,0 mmol/l)	≥ 90 mg/dl (≥ 5,0 mmol/l)
1-Stunde	≥ 180 mg/dl (≥10,1mmol/l)	≥ 180 mg/dl (≥10,1mmol/l)	≥ 165 mg/dl (≥ 9,2 mmol/l)
2-Stunden	≥ 155 mg/dl (≥ 8,7 mmol/l)	≥ 155 mg/dl (≥ 8,7 mmol/l)	≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)
* die Verwendung eines NaF-Röhrchens (s. S.6) wird empfohlen			

Die Einstellungsziele bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes sind gut definiert; die Nüchternwerte sollten zwischen 60 und 90 mg/dl liegen, die Werte 1 Stunde postprandial < 140 mg/dl und 2 Stunden postprandial < 120 mg/dl. Die Tagesmittelwerte sollten zwischen 85 und 105 mg/dl liegen.

Die Therapie erfolgt nicht-medikamentös durch eine Ernährungsumstellung und letztendlich kohlenhydratbilanzierter gesunder Kost mit Einhalten von Zwischenmahlzeiten und bei Nichtausreichen der diätetischen Therapie durch die Gabe von Insulin. Die orale medikamentöse Therapie des Gestationsdiabetes ist derzeit nicht etabliert.

Schließlich muss auch nach der Entbindung eine regelmäßige Untersuchung der Mutter aufgrund des erhöhten Risikos, später an einem manifesten Typ 2 Diabetes zu erkranken, erfolgen. Dies verdeutlicht sehr klar die Bedeutung von Vorsorgestrategien sowohl vor wie auch nach der Schwangerschaft.

# Fachlaboratorien der LADR



- Baden-Baden LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Baden-Baden  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Renate Röck, Dr. med. Dietmar Löbel  
Lange Straße 65, 76530 Baden-Baden, Telefon 07221 2117-0, Fax -77
- Berlin LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Berlin  
Ärztliche Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Gregor Caspari,  
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Dietger Mathias  
Alt-Moabit 91 a, 10559 Berlin, Telefon 030 301187-0, Fax -11
- Braunschweig LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Braunschweig  
Ärztliche Leitung Labormedizin: Peter R. John  
Alte Salzdahlumer Straße 203, 38124 Braunschweig, Telefon 0531 31076-100, Fax -111
- Bremen LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Bremen  
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. Mariam Klouche,  
Prof. Dr. med. Gregor Rothe, Dr. med. Martin Sandkamp, Dr. med. Jürgen Kunz  
Friedrich-Karl-Str. 22, 28205 Bremen, Telefon 0421 4307-300, Fax -199
- Büdelsdorf LADR GmbH MVZ Dr. Kramer & Kollegen, Zweigpraxis Büdelsdorf  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Peter Wrigge  
Hollerstraße 47, 24782 Büdelsdorf, Telefon 04331 70820-20, Fax -22
- Geesthacht LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Kramer & Kollegen  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Detlef Kramer,  
Dr. med. Olaf Bätz, Dr. med. Wolfgang Hell  
Lauenburger Straße 67, 21502 Geesthacht, Telefon 04152 803-0, Fax 04152 76731
- Hannover LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Hannover  
Ärztliche Leitung: Dr. rer. nat. Dr. med. Carsten Wolff, Dr. med. Norbert Slood  
Scharnhorststraße 15, 30175 Hannover, Telefon 0511 90136-11, Fax -19
- Köln Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Christiane Boogen  
Hauptstraße 71-73, 50996 Köln, Telefon 0221 935556-0, Fax -99
- Kyritz Medizinisches Laboratorium Dr. Manfred Haßfeld  
Perleberger Straße 33, 16866 Kyritz, Telefon 033971 895-0, Fax -22
- Leer LADR GmbH MVZ Hannover, Betriebsstätte Labor Leer  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Erich Schott  
Augustenstraße 74, 26789 Leer, Telefon 0491 454590, Fax 0491 4726
- Münster MVZ Hormon- und Kinderwunschzentrum  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Dr. rer. nat. Lutz Belkien  
Hötteweg 5 - 7, 48143 Münster, Telefon 0251 48267-0, Fax 0251 48267-77
- Plön – Eutin Überörtliche Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin GbR  
Dr. med. Annegret Krenz-Weinreich, Dr. med. Wigbert Schulze  
Labor Plön: Krögen 6, 24306 Plön, Telefon 04522 504-0, Fax -82  
Labor Eutin: Hospitalstraße 22, 23701 Eutin, Telefon 04521 78721-12, Fax -19
- Recklinghausen LADR Medizinisches Versorgungszentrum Dres. Bachg, Haselhorst & Kollegen  
– Dortmund Recklinghausen – Dortmund GbR  
Berghäuser Straße 295, 45659 Recklinghausen, Telefon 02361 3000-0, Fax 02361 722-88  
Rosental 23, 44135 Dortmund, Telefon 0231 557212-0, Fax 0231 557212-21  
*Humangenetische Beratung*  
Bielefeld, Datteln, Recklinghausen – Prof. Dr. med. Elisabeth Gödde – Telefon 02363 5670-0  
Bochum, Gelsenkirchen – Dr. med. Heidrun Kunze – Telefon 0209 206882  
*Pränatalpraxis* – Dr. med. Birgit Vittinghoff – Bergstr. 25, 44791 Bochum, Telefon 0234 54784-10
- Rostock LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Mecklenburg-Vorpommern  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Kurt-H. Jung, Prof. Dr. med. Stephan Schäfer  
Hannes-Meyer-Platz 7, 18146 Rostock, Telefon 0381 659-310, Fax -128
- Wittstock LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Wittstock  
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. Gottfried Mauff  
Rheinsberger Str. 18b, 16909 Wittstock/Dosse, Telefon 03394 4771-10, Fax -11

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung

Lauenburger Straße 67 • 21502 Geesthacht • Telefon 04152 848-190 • Telefax 04152 848-490

E-Mail: [marketing@ladr.de](mailto:marketing@ladr.de) • Internet: [www.ladr.de](http://www.ladr.de)