

# Kinder mit Frühstadium des Typ-1-Diabetes: drei Fallberichte aus der Fr1da-Studie

## Das Pilotprojekt wird von den Familien gut angenommen.

S. Zillmer<sup>1</sup>, K. Warncke<sup>1,2</sup>, J. Raab<sup>1</sup>, C. Winkler<sup>1</sup>, F. Haupt<sup>1</sup>, H. Seithe<sup>3</sup>, I. Frank<sup>3</sup>, N. Nellen-Hellmuth<sup>4</sup>, C. Sommer<sup>2</sup>, K. Lange<sup>5</sup>, P. Achenbach<sup>1</sup>, A.-G. Ziegler<sup>1</sup>

*Diabetes Stoffw Herz* 2016; 25: 79–83



S. Zillmer

## Einleitung

Typ-1-Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Die Inzidenz dieser Autoimmunerkrankung steigt bei Kleinkindern jährlich um 6,2 %. Alle 12 Jahre wird sich wahrscheinlich die Anzahl der Kinder mit neudiagnostiziertem Typ-1-Diabetes verdoppeln (1).

Die Erkrankung kann bereits in einem frühen Stadium (ohne klinische Symptome) diagnostiziert werden. Dieses präklinische Stadium ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Inselautoantikörpern im Blut. Von einem frühen Stadium des Typ-1-Diabetes (Prädiabetes) spricht man, wenn mindestens zwei Inselautoantikörper im Blut nachgewiesen werden (2). Insgesamt gelten vier Inselautoantikörper als spezifisch für Typ-1-Diabetes: Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper (GADA), Antikörper gegen das Tyrosinphosphatase-homologe Protein IA-2 (IA-2A) und Zinktransporter-8-Autoantikörper (ZnT8A) (3).

Die Fr1da-Studie in Bayern ist ein weltweit einzigartiges Pilotprojekt, welches das Ziel verfolgt, die Versorgung und Therapie der Kinder mit Typ-1-Diabetes zu verbessern. Bisher trifft die Diagnose eines Typ-1-Diabetes die meisten

## Zusammenfassung

Der Typ-1-Diabetes zeigt vor allem im Kleinkindesalter eine jährlich steigende Inzidenz und wird häufig erst spät, d. h. mit Auftreten einer diabetischen Ketoazidose, diagnostiziert. Die Diagnosestellung in einem frühen Stadium kann lebensbedrohliche Komplikationen verhindern und ist ein Ziel der Fr1da-Studie. Als weltweit erstes Projekt dieser Art hat Fr1da in Bayern seit Beginn des Jahres 2015 bereits mehr als 33 000 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren auf das Vorliegen von Inselautoantikörpern getestet. Die ersten drei Kinder, bei denen ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes (zwei oder mehr positive Inselautoantikörper) vorliegt, sind bereits in ein strukturiertes Vorsorgeprogramm eingebunden worden. Im Folgenden wird anhand dieser drei Fälle der Verlauf vom positiven Screening-Befund bis hin zur

individuellen Prädiabetes-Schulung exemplarisch dargestellt.

## Schlüsselwörter

Typ-1-Diabetes, Fr1da-Studie, Frühstadium

## Infants with Early Stage Type 1 Diabetes – Three Cases from the Fr1da Study

### Summary

Type 1 diabetes incidence has been increasing every year, especially in infants; the disease is often diagnosed at an advanced stage with diabetic ketoacidosis already present. Diagnosis at an early stage can prevent complications, and is one of the objectives in the Fr1da study, the first project of its kind worldwide that has screened more than 33 000 infants aged two to five years for islet antibodies since January 2015. The first three cases that were diagnosed with an early stage of type 1 diabetes (positive for two or more islet autoantibodies) have already been included in a structured follow-up programme. The present contribution will cover these cases as examples for the process from positive screening result to individual prediabetes training.

### Key words

type 1 diabetes, Fr1da study, early stage

- 1) Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Lehrstuhl für Diabetes und Gestationsdiabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- 2) Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, StKM GmbH und Klinikum Rechts der Isar (AÖR) der Technischen Universität München
- 3) Klinikum Nürnberg Süd, Universitätsklinik für Neugeborene, Kinder und Jugendliche
- 4) Kinderarztpraxis Schleupner, Jarosch, Nellen-Hellmuth, Würzburg
- 5) Medizinische Psychologie, Medizinische Hochschule Hannover

Familien völlig unerwartet. Im deutschsprachigen Raum präsentieren sich noch immer 20 bis 25 % der Patienten bei Diagnosestellung mit einer diabetischen Ketoazidose; davon sind 6 % lebensbedrohlich und bedürfen einer Therapie auf der Intensivstation (4). Nach heutigem Wissensstand ist die diabetische Ketoazidose nicht mehr nur eine Akutkomplikation, sondern birgt auch langfristige Gefahren. So zeigten Studien, dass selbst leichte Formen der Ketoazidose zu morphologischen Veränderungen des Gehirns sowie zu einer langfristig verminderten Gedächtnisleistung führten (5). Außerdem wiesen Patienten mit vorangegangener Ketoazidose eine geringere Betazellrestfunktion, eine schlechtere Stoffwechselkontrolle und einen erhöhten Insulinbedarf auf (6, 7). Durch ein Screening von Risikopersonen auf Inselautoantikörper wird erfahrungsgemäß nicht nur die Diagnose früher gestellt, sondern auch die Rate an metabolischen Komplikationen bei Diagnosestellung signifikant reduziert (8).

Diese lebensbedrohlichen Komplikationen populationsbezogen und flächendeckend zu verhindern, ist ein Hauptziel der Fr1da-Studie (Näheres zur Studie unter [www.fr1da-studie.de](http://www.fr1da-studie.de)). Seit dem 1. Januar 2015 wird allen Kindern aus Bayern im Alter von 2 bis 5 Jahren die Teilnahme an der Studie angeboten. Bisher haben über 33 000 Kinder an der Früherkennung des Typ-1-Diabetes teilgenommen. Werden zwei oder mehr Inselautoantikörper in einer kapillaren Blutprobe nachgewiesen, wird die Diagnose „Frühstadium Typ-1-Diabetes“ gestellt.

Wird im Rahmen der Fr1da-Studie ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes diagnostiziert, werden Eltern und Kinder

Vorsorgeprogramm umfasst unter anderem ein weiterführendes Staging mittels oralen Glukosetoleranztests (OGTT), eine halbtägige speziell entwickelte Prädiabetesschulung und ein prospektives Monitoring des Glukosestoffwechsels (Urin- und Blutzucker, HbA<sub>1c</sub>, OGTT in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz). Zur intensiven Aufklärung der Eltern und Kinder wurde eine Fr1da-Broschüre verfasst, die den Familien kostenfrei zur Verfügung gestellt wird (9).

Den eventuell vorhandenen psychologischen Belastungen der Familien wird durch die intensive Schulung und die Anbindung an ein erfahrenes Schulungs-

frontiert werden (da familiäres Auftreten von Typ-1-Diabetes vorliegt), ist die Angst kontinuierlich auf einem niedrigen Niveau und wird mit der Zeit eher geringer (10). Das Netzwerk aus lokalen Diabeteszentren, Diabetesexperten und Psychologen sowie dem Team des Helmholtz Zentrums München schult und berät die Eltern in allen Fragen und hilft ihnen dabei, sich Schritt für Schritt auf den Typ-1-Diabetes, seine Symptome und die notwendige Therapie einzustellen. Das frühe Wissen um die Erkrankung bietet den betroffenen Familien den Vorteil, lebensbedrohliche Stoffwechsellösungen zu verhindern und sich umfas-

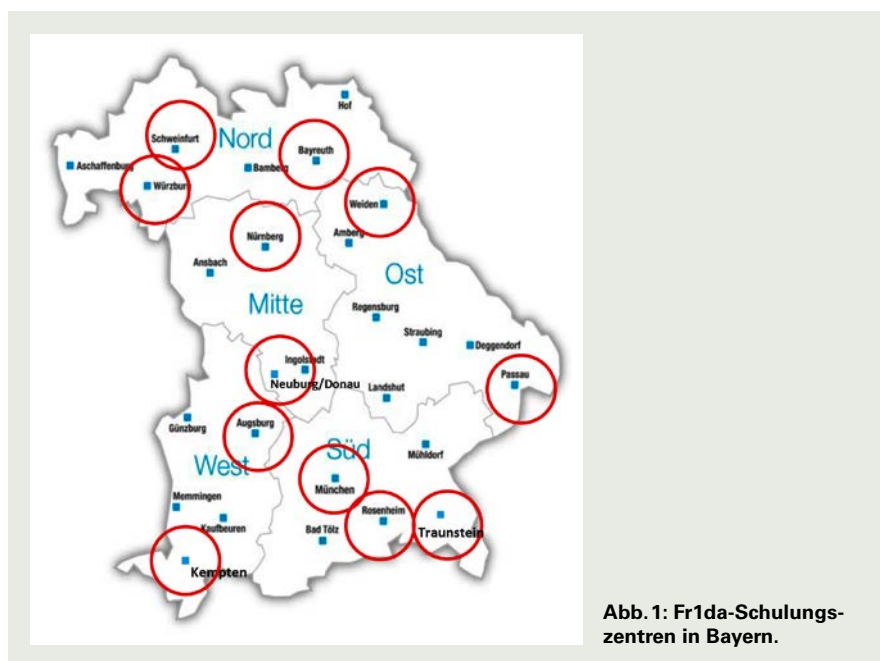


Abb. 1: Fr1da-Schulungszentren in Bayern.

zentrum Rechnung getragen. An allen Schulungszentren sind Psychologen in das Team integriert, die eine spezielle Fortbildung zum Frühstadium des Typ-1-Diabetes und zu den damit verbundenen Sorgen und Ängsten der Familien erhalten haben. Die Belastung der Familien wird anhand eines Fragebogens zum Wohlbefinden alle sechs Monate systematisch erfasst und durch ein Psychologenteam untersucht. Falls nötig, kann eine Intervention angeboten werden. Alle Familien erhalten zudem eine Hotline-Nummer, über die sie sich jederzeit mit Fragen an das Fr1da-Studienzentrum wenden können. Erkenntnisse aus eigenen Studien belegen jedoch: Bei Kindern und Jugendlichen, die kontinuierlich mit dem Diabetesrisiko kon-

send und in Ruhe und mit Unterstützung eines Diabetes-Expertenteams auf die Diabeteserkrankung vorzubereiten. Bis Februar 2016 konnten bereits über 60 Familien in ganz Bayern von der kostenlosen Schulung profitieren. Im Folgenden skizzieren wir anhand der ersten drei Fälle, welche bereits eine Schulung erhalten haben, den Ablauf des Screenings sowie die nachfolgende Versorgung der betroffenen Kinder.

## Fallberichte

### Fall 1

Der knapp 3-jährige Junge ist bisher gesund, in der Familie ist niemand an

**Lebensbedrohliche Komplikationen populationsbezogen und flächendeckend zu verhindern, ist ein Hauptziel der Fr1da-Studie.**

im Rahmen eines strukturierten Vorsorgeprogramms in einem von 16 Fr1da-Diabeteszentren, in denen die Mitarbeiter speziell dafür ausgebildet wurden, umfassend betreut und auf die Erkrankung vorbereitet (Abbildung 1). Das

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
<b>Screeningprobe</b>	Ende Januar 2015	Ende März 2015	Anfang März 2015
<b>Kontrollprobe</b>	Ende März 2015	Ende April 2015	Mitte April 2015
<b>Diagnose Frühstadium T1D</b>	Anfang Mai 2015	Ende Mai 2015	Ende Mai 2015
<b>welche Inselautoantikörper</b>	GADA, IA-2A, ZnT8A	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	IAA, GADA, ZnT8A
<b>Schulung wo/wann</b>	Nürnberg/ Ende Mai 2015	München/ Anfang Juni 2015	Würzburg/ Anfang Juni 2015
<b>Symptomatik</b>	nein	nein	nein
<b>T1D in Familie</b>	nein	ja	nein
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	4,9	5,5	5,6
<b>Glukosetoleranz</b>	normal	normal	normal

**Tab. 1: Zeitlicher Ablauf von Screening bis Schulung sowie wichtige anamnestische Informationen und Laborwerte (T1D: Typ-1-Diabetes).**

Typ-1-Diabetes erkrankt. Die Teilnahme an der Typ-1-Diabetes-Früherkennung erbrachte einen positiven Inselautoantikörperbefund (drei positive Antikörper). Dieser wurde an einer, einige Wochen später abgenommenen, Kontrollblutprobe bestätigt. Die Familie wurde daraufhin vom betreuenden Kinderarzt über die Diagnose unterrichtet und es wurde Kontakt mit dem nächstgelegenen Schulungszentrum in Nürnberg aufgenommen.

Im Rahmen des dort durchgeführten OGTTs zeigten sich normale Blutzuckerwerte, und auch der HbA<sub>1c</sub>-Wert lag im Normbereich (OGTT-Normwerte definiert als: nüchtern <100 mg/dl und 2-h-Wert <140 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> <5,7 %; siehe auch Tabelle 1). Zu diesem ersten Termin waren Mitarbeiter des Fr1da-Teams aus München vor Ort, um die Kooperation mit dem Diabeteszentrum zu vertiefen.

Es wurde eine etwa einstündige Prädiabetes-Schulung durch die Mitarbeiter der Diabetesberatung und des Diabetes-teams durchgeführt und Inhalte wie das Entstehen von Inselautoimmunität, der Pathomechanismus des Diabetes sowie die Wirkungsweise des Insulins wurden besprochen. Das Fr1da-Buch (9) wurde ausgehändigt und erläutert, besonderer Wert wurde dabei auf die Vermittlung der typischen Symptome gelegt.

Es erfolgte außerdem ein psychologisches Assessment in Form eines Fragebogens, um die psychische Belastung der Eltern durch die Diagnose Frühstadium Diabetes einschätzen zu können. Die Familie wurde in die Urinzuckermessung eingewiesen und dazu angehalten, zu

Hause einmal monatlich die Uringlukose zu kontrollieren. Teststreifen wurden durch das Studienzentrum zur Verfügung gestellt.

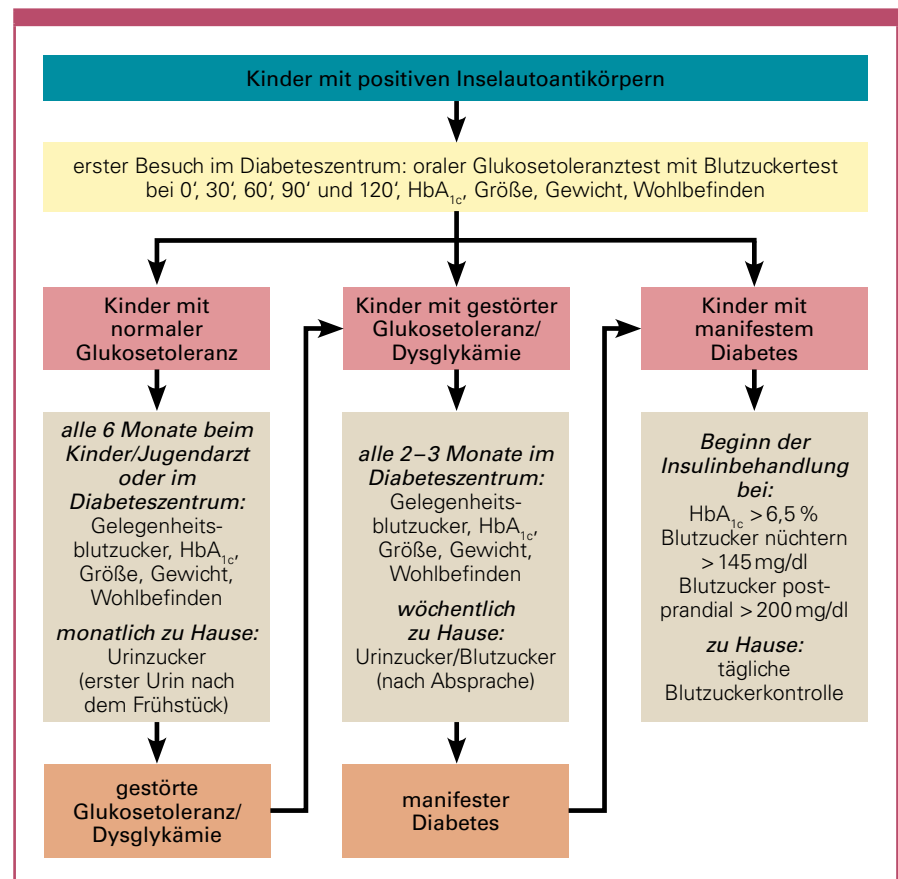
Anhand eines Monitoring-Plans (Abbildung 2) wurde das weitere Vorgehen ausführlich mit der Familie besprochen. Der nächste Termin zur Kontrolle von Gelegenheitsblutzucker und HbA<sub>1c</sub> wurde im Verlauf von 6 Monaten geplant, sofern sich zwischenzeitlich keine

Symptome oder auffälligen Urinzuckermessungen zeigen. In diesem Rahmen werden dann auch Größe und Gewicht gemessen sowie Daten zum Wohlbefinden erneut erhoben.

## In der Prädiabetes-Schulung wurde besonderer Wert auf die Vermittlung der typischen Symptome gelegt.

### Fall 2

Bei dem zweiten Kind handelt es sich um ein 5-jähriges Mädchen, dessen Mutter und Onkel bereits an Typ-1-Diabetes erkrankt sind. Bei dem Kind wurde die Diagnose Frühstadium Typ-1-Diabetes bei Vorliegen von vier Inselautoantikörpern gestellt. Anfang Juni 2015 wurde dann im Studienzentrum der OGTT mit anschließender Schulung durchgeführt. Wie beim ersten Fall lag auch hier eine Normglykämie im OGTT mit unauffälligem HbA<sub>1c</sub> vor.



**Abb. 2: Monitoring-Plan für Fr1da-Kinder mit einem Frühstadium eines Typ-1-Diabetes.**

Da es sich bei dem Kind um einen erstgradigen Angehörigen eines Typ-1-Diabetespatienten handelt, konnte sofort die Teilnahme an einer Präventionsstudie (Orale Insulin-Studie von Trial Net, Einschlusskriterien: normale Glukosetoleranz, Alter 3–45 Jahre, erst- oder

### Aufgrund der zeitgerechten Betreuung fühlten sich die Familien nach eigenen Aussagen sehr gut aufgehoben und informiert.

zweitgradiger Verwandter mit Typ-1-Diabetes) angeboten werden, woran die Eltern sehr interessiert waren. Eine ähnliche Präventionsstudie gibt es seit Dezember 2015 auch für Fr1da-Kinder ohne erstgradige Verwandte mit Typ-1-Diabetes (Fr1da-Interventionsstudie). In der anschließenden, etwa einstündigen Schulung wurde zusammen mit der Diabetesberaterin und mit einer Kinderdiabetologin das weitere Vorgehen besprochen. Die Eltern verfügten bereits über ein gutes Wissen zur Erkrankung Typ-1-Diabetes und zeigten sich von der Diagnose „Frühstadium Typ-1-Diabetes“ nicht überrascht. Vielmehr hatten sie aufgrund der Familienanamnese bereits mit einem positiven Testbefund gerechnet und hatten sich bereits über mögliche Präventionsmaßnahmen informiert. Die Mutter des Kindes ist selbst Typ-1-Diabetes-Patientin. Da sie schon seit 30 Jahren erkrankt ist, war sie nach eigener Aussage dankbar über die Auffrischung ihrer Kenntnisse zur Erkrankung im Rahmen der Schulung. Auch die Kindertagesstätte des Mädchens wurde durch die Familie bereits über die Diagnose in Kenntnis gesetzt. Die Eltern waren positiv überrascht, dass dort bereits Erfahrungen mit Typ-1-Diabetes bestehen und viele Mitarbeiter schon wissen, auf welche Warnsymptome sie achten müssen.

#### Fall 3

Bei dem dritten Kind handelt es sich um einen 3,5-jährigen Jungen, bei dem Mitte Mai 2015 die Diagnose Frühstadium Typ-1-Diabetes an den betreuenden Kin-

derarzt übermittelt wurde. Daraufhin wurde ein Schulungstermin mit der Familie für Anfang Juni 2015 vereinbart. Der Junge hat keine familiäre Vorgeschichte hinsichtlich Typ-1-Diabetes. Der zu diesem Termin durchgeführte OGTT zeigte Normalwerte und auch das HbA<sub>1c</sub> lag im Normbereich. In der anschließenden Prädiabetes-Schulung stellten die Eltern Fragen zur Pathogenese des Diabetes und zur Berechnung von Broteinheiten, da der Vater darüber bereits viel gelesen hatte. Die Sorge der Mutter bezog sich hauptsächlich auf die spätere Insulinbehandlung und die Frage, ob sie dieser großen Verantwortung gewachsen sein würde. Die Eltern haben die Diagnose Frühstadium des Typ-1-Diabetes bereits im Kindergarten kommuniziert, damit auf mögliche Warnzeichen bei dem Kind auch von Seiten der Betreuer geachtet wird. Besonders interessiert waren sie daran, wie sie dem Jungen ein Verständnis für gesunde und ausgewogene Ernährung vermitteln können.

### Diskussion

Sobald ein definitives positives Testergebnis vorlag, wurden die Familien durch den betreuenden Kinderarzt

über die Diagnose Frühstadium Typ-1-Diabetes informiert. Parallel wurde das nächstgelegene Schulungszentrum in Kenntnis gesetzt, und es wurde zeitnah ein Schulungstermin mit der Familie vereinbart.

Dort erfolgten eine genaue Evaluation des Glukosestoffwechsels, die Schulung sowie die Einbindung in ein Nachsorgeprogramm zur Überwachung der Glykämieparameter. Aufgrund der zeitgerechten Betreuung durch ein erfahrenes Diabeteszentrum in der Nähe des Wohnorts und die Besprechung des individuellen Vorgehens, basierend auf den Glykämieparametern, fühlten sich die Familien nach eigenen Aussagen sehr gut aufgehoben und informiert. Da bei allen Kindern noch unauffällige Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Werte vorlagen, wurden zunächst nur Urinzuckermessungen einmal monatlich empfohlen.

Insgesamt zeigten die Eltern Interesse am Thema ausgewogene und gesunde Ernährung. Auch wurde die Frage gestellt, ob Impfungen das Entstehen der Inselautoimmunität begünstigen könnten. Es wurde von Seiten des Diabetes-teams aufgeklärt, dass Impfungen nicht das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen und dass entsprechend der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) geimpft werden sollte.

### FÜR DIE PRAXIS

Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes steigt bei Kleinkindern jährlich um 6,2 %. Von einem Prädiabetes spricht man, wenn mindestens zwei Inselautoantikörper im Blut nachgewiesen werden – vier Inselautoantikörper gelten als spezifisch für Typ-1-Diabetes: Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper (GADA), Antikörper gegen das Tyrosinphosphatase-homologe Protein IA-2 (IA-2A) und Zinktransporter-8-Autoantikörper (ZnT8A). Mit der Fr1da-Studie in Bayern sollen durch ein Screening von 2- bis 5-jährigen Kindern auf Inselautoantikörper lebensbedrohliche Komplikationen wie Ketoazidosen bei Manifestation populationsbezogen und flächendeckend verhindert werden.

Wird im Rahmen der Fr1da-Studie ein Frühstadium des Typ-1-Diabetes diagnostiziert, werden Eltern und Kinder im Rahmen eines strukturierten Vorsorgeprogramms in einem von 16 Fr1da-Diabeteszentren, in denen die Mitarbeiter speziell dafür ausgebildet wurden, umfassend betreut und auf die Erkrankung vorbereitet. Den eventuell vorhandenen psychologischen Belastungen der Familien wird durch die intensive Schulung und die Anbindung an ein erfahrenes Schulungszentrum Rechnung getragen. Die Belastung der Familien wird anhand eines Fragebogens zum Wohlbefinden alle sechs Monate systematisch erfasst und durch ein Psychologenteam untersucht. Falls nötig, kann eine Intervention angeboten werden. Bis Februar 2016 konnten bereits über 60 Familien in ganz Bayern von der kostenlosen Schulung profitieren.



Des Weiteren waren die Familien interessiert, wie hoch das Risiko für den Typ-1-Diabetes bei einem Geschwisterkind ist, auch in Hinblick auf die zukünftige Familienplanung.

Alle Familien waren durch den Kinderarzt bereits informiert: Sie wussten, was die Diagnose Frühstadium Typ-1-Diabetes bedeutet und dass es sich um eine (durch wiederholte Kontrolle der Antikörper) gesicherte Diagnose handelt. Zwei der Familien hatten die Diagnose bereits im Kindergarten kommuniziert, um die Betreuer zu sensibilisieren. Alle drei Familien waren froh, über das Frühstadium des Typ-1-Diabetes bei ihren Kindern informiert zu sein und dadurch schwere Komplikationen bei Ausbruch der klinischen Erkrankung verhindern zu können. Den Eltern war es sehr wichtig, einen möglichst normalen Alltag beizubehalten und ihrem Kind nicht das Gefühl zu geben, dass es krank ist. Dieser Aspekt wurde auch in der Schulung besonders betont. Da es sich um die ersten Termine in den jeweiligen Schulungszentren handelte, waren auch ein Studienarzt/eine Studienärztin und/oder Studienbetreuer der Fr1da-Studie vor Ort, um für inhaltliche und organisatorische Fragen beratend zur Seite zu stehen.

## Fazit für die Praxis/Klinik

Das in 2015 gestartete Pilotprojekt zur Früherkennung des Typ-1-Diabetes bei 2 bis 5 Jahre alten Kindern in Bayern wird von den Familien bisher sehr gut angenommen. Die mit „Frühstadium des Typ-1-Diabetes“ diagnostizierten Kinder werden zeitnah durch ein wohnortnahes, auf Kinderdiabetologie spezialisiertes Zentrum weiterbetreut. Vorher erfolgt eine kompetente Beratung durch den niedergelassenen Kinderarzt. Die betroffenen Familien äußern sich durchweg positiv über die Abläufe und das Beratungs- und Behandlungsangebot.

Die Fr1da-Studie, an der inzwischen 500 Kinder- und Jugendarztpraxen in Bayern teilnehmen, ist eines der größten Versorgungsforschungsprojekte in Deutschland. Neben dem Ziel, lebensbedrohliche Stoffwechsellangleichungen zu verhindern, trägt die Studie zur besseren Aufklärung der bayerischen Be-

völkerung über die Diagnose Typ-1-Diabetes bei.

### Literatur

1. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley PJ, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbonaité B, Rothe U, Krzysnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipancic G, Samardzic M, de Beaufort CE, Green A, Dahlquist GG, Soltész G: Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55: 2142-2147
2. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS: Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473-2479
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383(9911): 69-82
4. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus: Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32: 1647-1648
5. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, Finney K, Neil JJ, Wellard RM, Mackay M, Inder TE; DKA Brain Injury Study Group: Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014; 37: 1554-1562
6. Fernandez Castañer M, Montaña E, Camps I, Biarnes J, Merino JF, Escriba JM, Nacher V, Rosel P, Soler J: Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1996; 22: 349-355
7. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP: Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 197-201
8. Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW: Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 308-313
9. Lange K, Ziegler AG: Fr1da – Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln. Kirchheim, Mainz, 2014
10. Müller-Dang K, Böbling J, Winkler C, Kordouni O, Schneider S, Haupt F, Ziegler AG, Lange K: Emotional distress of teenagers participating in the TEENDIAB study and their parents: health related quality of life and diabetes specific anxiety TEENDIAB Study Group. *Pediatric Diabetes* 2013; 14 (Suppl 18): 111

### Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler  
 Institut für Diabetesforschung, Helmholtz  
 Zentrum München, und Lehrstuhl für Diabetes  
 und Gestationsdiabetes, Klinikum rechts der Isar,  
 Technische Universität München  
 Ingolstädter Landstraße 1  
 85764 Neuherberg  
 E-Mail: diabetes.frueherkennung@helmholtz-  
 muenchen.de

Manuskript eingegangen: 9. September 2015  
 Manuskript angenommen: 17. November 2015

### Interessenkonflikte

Stephanie Zillmer, Katharina Warncke, Jennifer Raab, Christiane Winkler, Florian Haupt, Horst Seithe, Inge Frank, Nicole Nellen-Hellmuth, Christiana Sommer, Karin Lange, Peter Achenbach und Anette-Gabriele Ziegler geben keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die Inhalte des Artikels an.