



TEDDY-studien: årsrapport 2007.

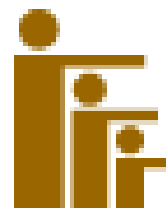
Sponsorer:



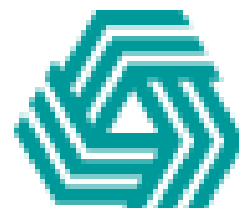
NIDDK



NIAID



NICHD



NCRR



ADA



JDRF

Juvenile
Diabetes
Research
Foundation
International



Bakgrund

Typ 1 diabetes hos barn i Sverige fortsätter att öka med 5-6% per år. Av alla nyfödda barn i Sverige kommer c:a 1% att få typ 1 diabetes under sin livstid.

Fler än två barn får således diagnosen diabetes varje dag och sjukdomen drabbar barn i allt yngre åldrar. Den autoimmuna sjukdomsprocessen är mer aggressiv hos de yngre barnen. De Langerhanska öarnas beta cellerna attackeras mer effektivt än hos äldre barn vilket gör att de små barnen redan vid diagnos har färre beta celler än äldre barn. Färre betaceller från det att diabetes diagnosticeras är förenat med en sämre prognos och risk för en tidigare utveckling av senkomplikationer. Vi kan inte leva utan betaceller som producerar insulin. Ett barn med typ 1 diabetes tvingas således ta dagliga insulininjektioner och ständiga blodsockerkontroller för resten av livet, som förkortas med 10-15 år.

Med ett ökande antal barn som får typ 1 diabetes kommer pressen på svensk sjukvård att öka., bl.a. genom att senkomplikationer kan komma att uppträda i allt yngre åldrar.

Tabell 1. Barn (0-18 år) som insjuknat i typ 1 diabetes enbart i Skåne sedan 1990, 1995 och efter 2000.

År	Antal barn	Incidens
1990	53	28
1995	57	28
2000	73	36
2001	82	40
2002	76	37
2003	77	38

*Incidens uttrycks som antal barn som insjuknat per år per 100 000 barn i åldern 0-18 år.

Varför får barn typ 1 diabetes?

Frågan varför barn får typ 1 diabetes kan ännu inte besvaras. Sjukdomen är autoimmun dvs den förklaras av att betacellerna i de Langerhanska öarna i pankreas förstörs av kroppens eget immunsystem. Långt innan diabetesdiagnos markeras denna process av autoantikroppar i blodet mot betacellsproteinerna insulin, GAD65, IA-2 eller ZnT8. Ett barn som utvecklat alla fyra autoantikroppar kan man räkna med får typ 1 diabetes inom 1-5 år.

Barn föds med en ärftlig risk att utveckla typ 1 diabetes. De ärftliga faktorerna (HLA på kromosom 6) är kända och lätta att bestämma. En droppe blod från navelsträngen räcker. Typ 1 diabetes en sjukdom som utvecklas i två steg.:

- Steg 1 är att autoimmunitet utvecklas mot betacellerna. Autoantikroppar mot insulin, GAD65, IA-2 eller ZnT8 bildas. Den första frågan är vad det är som gör att ett barn utvecklar autoantikroppar mot sina betaceller.
- Steg 2 är att diabetes utvecklas. Den andra frågan är vad det är som gör att barn med autoantikroppar får diabetes och varför det går fort för vissa barn men tar flera år för andra.

I två studier som genomföres i Region Skåne försöker vi besvara dessa frågor. Den ena studien - DiPiS (Diabetes Prediktion i Skåne) -började september 2000 och den andra - TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) - i september 2004.

Diabetes Prediktion i Skåne (DiPiS) (2000-2015)

Med anslag från Wallenbergsstiftelsen och den internationella forskningsfonden Juvenile Diabetes Research Foundation (med säte i New York) var det möjligt att påbörja DiPiS (Diabetes Prediktion i Skåne) studien i september 2000. Under fyra år (september 2000-augusti 2004) bestämdes den ärftliga risken för typ 1 diabetes hos drygt 36.000 barn födda i Skåne.

DiPiS pågår fortfarande och vi försöker trots att **studien för närvarande endast stöds av ALF-medel och medel från mindre fonder** att följa nära 4 000 Skåne barn med ärftlig risk för diabetes genom ett årligt blodprov för bestämning av autoantikroppar.

Sedan DiPiS studien på börjades har 72/48 000 (0.15%) barn födda september 2000-augusti 2004 – samtliga yngre än sju års ålder - utvecklat diabetes. Totalt har 18 barn fått diabetes under 18 månaders ålder. Föräldrar som deltar i DiPiSstudien uppföljning tar sitt barn till sin vårdcentral för blodprovstagning en gång per år. Barn som har flera antikroppar följs upp var tredje månad genom någon av DiPiS barnläkare runt om i Skåne. Totalt följs f.n. 30 barn med två eller flera autoantikroppar.

Diagnos av diabetes utan de klassiska symptomen på sjukdomen (törst, viktminskning, ökad urinering och ketoacidosis) har hittills gjorts på nära 20 barn. Notera att DiPiSstudien första blodprov togs vid 2 års ålder dvs för sent för att kunna upptäcka autoantikroppar hos de barn, som fick diabetes innan två års ålder. Barn under två års ålder måste inte sällan behandlas på IVA i samband med att de insjuknar.

TEDDYstudien (2004-2024)

Syftet med TEDDYstudien är att ta reda på vilka faktorer som triggar autoimmunitet mot betacellerna och vilka faktorer som medverkar till att diabetes utvecklas.

TEDDY-studien är en internationell multicenterstudie (USA, Finland, Sverige (Skåne) och Tyskland) och består av två delar.

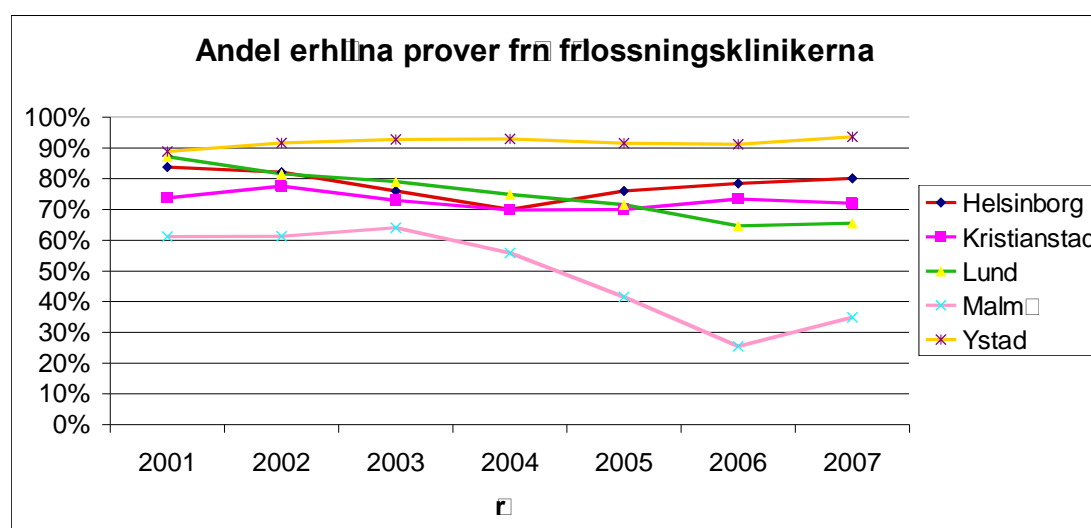
I den första, *urvalsdelen*, undersöks ett prov från navelsträngsblodet för barnets ärftliga risk för diabetes. Föräldrar till barn som inte har förhöjd ärftlig risk får besked om detta.

I den andra delen, *uppföljningsdelen*, kontaktas föräldrarna till barn med förhöjd ärftlig risk per telefon av en forskningssjuksköterska och erbjudes att delta i TEDDYstudien. Föräldrarna informeras både muntligen som skriftligen om studiens alla aspekter bl. a att den ska pågå till barnet är 15 år. (Föräldrarna informeras också om att studien ska pågå i till barnen är 15 år.) Skriftligt samtycke ges vid det första besöket på TEDDY-mottagningen när barnet är 3-4,5 månader gammalt. Barnen besöker sedan TEDDY-mottagningen var 3:e månad fram till fyra års ålder. Därefter äger besöken rum två gånger om året.

TEDDYstudiens urvalsdel.

TEDDYstudiens urvalsdel ska pågå till december 2009. Blivande föräldrar informeras om TEDDYstudien i en broschyr som delas ut på samtliga mödravårdscentraler i Region Skåne. Denna information kompletteras med en video i samband med det orala glukostoleranstestet omkring vecka 28.

I samband med förlossningen inhämtas samtycke (JA/NEJ på filterremiss) från de blivande föräldrarna huruvida man vill delta i TEDDYstudiens urvalsdel eller ej. Om föräldrarna samtycker droppas navelsträngsblod på filterpapper (liknande PKU-prov), som sedan skickas till CRC på Universitetssjukhuset MAS för ärftlighetsbestämning.



Figur 1. Frekvensen (%) av nyfödda barn i Skåne där ett navelsträngsprov har tagits för HLA typning i urvalsdelen för DiPiS studien (2001-31.8.2004) och för TEDDY studien. TEDDYstudiens urvalsdel skall fortsätta fram till december 2009.

Andelen erhållna navelsträngsprov i förhållande till antalet förlossningar från de olika förlossningsklinikerna i Region Skåne visas i Figur 1. Som jämförelse visas också andelen prov insamlade i DiPiS-studien, som föregick TEDDY. Det framgår att andelen TEDDY-prover är i stort sett densamma från samtliga förlossningskliniker med undantag från Malmö.

Klagomål rörande TEDDYs screening kommer framförallt från föräldrar som fött barn i Malmö pga av att förlossningen ej tagit prov på barnet och man således ej fått möjlighet att delta i TEDDYstudien.

Antalet barn som hittills har screenats för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes visas i Tabell 2. Efter två års screening har 20 641 nyfödda barn deltagit i urvalsdelen. Totalt har 7,5% av nyfödda barn i Skåne förhöjd risk för typ 1 diabetes och kan inbjudas att delta i TEDDYs uppföljningsdel. Av inbjudna föräldrar önskar över 65% att delta i studien.

Det framgår att Sverige (dvs Skåne) är det kliniska center som både har högst andel föräldrar som önskar delta och dessutom har flest barn i studien.

Tabell 2. Antal nyfödda barn som screenats genom HLA-typning av navelsträngsblod för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes (resultat t o m 20.12.2007).

Klinik	Antal screenade barn		Totalt
	Första gradssläktingar	Allmänheten	
Colorado	330	21 730	22 060
Finland	310	26 046	26 356
Georgia	303	30 916	31 219
Tyskland	618	8 897	9 515
Sverige (Skåne)	421	20 220	20 641
Washington	194	27 703	27 897
Totalt	2 176	135 512	137 688

Till gruppen förstegradssläktingar hänförs barn som har en mamma, pappa eller ett syskon med typ 1 diabetes. Barn som har ett syskon eller en pappa, men inte en mamma med typ 1 diabetes har en ytterligare förhöjd risk att få autoantikroppar och senare diabetes jämfört med allmänheten.

Vem får vara med i TEDDY?

Det är känt vilka HLA-genotyper ett barn skall ha för att riskera att utveckla diabetes. I studier av svenska barn som fått diabetes ingår två haplotyper, HLA DQ2 och DQ8. Dessa två haplotyper finns i olika kombinationer med andra HLA DQ-typer.

Nära 90% av alla barn i Sverige som utvecklar diabetes har DQ2, DQ8, eller bägge två.

Det framgår av Tabell 3 att 7,9% av nyfödda barn födda i Skåne har förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes. Denna frekvens är högst bland de deltagande TEDDY klinikerna - till och med högre än frekvensen i Finland, som är det land med högst incidens av typ 1 diabetes i världen där Sverige ligger på andra plats.

Tabell 3. Antal screenade barn med förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes (eligible) (resultat t o m 20.12.2007).

Klinik	Antal barn med förhöjd risk enl TEDDYs inklusionskriterier			
	Förstagsgradsläktingar	Allmänheten	Totalt	% eligible
Colorado	71	1 021	1 092	5,5
Finland	108	1 431	1 539	5,9
Georgia	51	996	1 047	3,5
Tyskland	117	343	460	5,0
Sverige (Skåne)	76	1 480	1 556	7,9
Washington	39	936	975	3,8
Totalt	462	6 207	6 669	5,1

Hur många familjer går med i TEDDY studien?

Antalet familjer som önskar vara med i TEDDY-studien framgår av Tabell 4. Bland svenska föräldrar där ingen i familjen har diabetes deltar 69% och bland familjer med förstagsgradsläktingar är deltagandefrekvensen 72%. Sverige har hittills det högsta antalet deltagare.

Tabell 4. Deltagare i TEDDY studiens uppföljningsdel (Resultat t o m 20.12.2007).

Klinik	Antal barn som deltar i TEDDY studiens uppföljning.			
	Förstagsgradsläktingar	Allmänheten	Totalt	% deltagande
Colorado	40	330	370	37
Finland	52	640	692	48
Georgia	19	240	259	28
Tyskland	84	90	174	47
Sverige (Skåne)	50	934	984	69
Washington	22	195	217	27
Totalt	267	2 429	2 696	45

% är procent deltagande i förhållande till "eligible" i Tabell 3.

TEDDYs huvudsponsor (NIH) har beslutat att TEDDY's urvalsstudie skall fortsätta t o m december 2009 för att få ihop de totalt 7200 barn som skall ingå i studien. Skåne's bidrag till TEDDYstudien beräknas bli så stort som 2240 dvs 31% av alla familjer trots att vi screenar en betydligt mindre andel barn än flera andra studiecentra.

Hur många prover har TEDDY-barnen lämnat?

TEDDY-barnen lämnar blodprov vid varje besök. Dessutom skickar föräldrarna ett avföringsprov varje månad. TEDDY-mottagningarna i vardera Malmö, Helsingborg och Kristianstad gör i ordning proverna för bl a serum, plasma och mRNA i vita blodkroppar. Proverna skickas till ett laboratorium i Bristol, England för mätning av antikroppar och till en för TEDDYstudien gemensam biobank.

Tabell 5. Prov som samlats in från TEDDY-barnen i Skåne.

Prov	2005	2006	2007
Serum (autoantikroppar)	1 056	2 240	4 066
Plasmaprov	6 237	17 577	35 559
mRNA	549	1 404	3 420
Vattenprov	324	364	486
Avföringsprov	2 016	4 200	8 940

Under 2007 ökade antalet barn som är med i TEDDY från 939 vid årets början till 1556 vid årets slut. I genomsnitt ökade antalet TEDDY-barn med 43 per månad. Totalt gjordes 4066 besök på någon av de tre TEDDY-mottagningarna i Skåne. Flest besök gjordes i Malmö: 2007 (49%), följt av Helsingborg :1222 (30%) och Kristianstad: 837 (21%). Detta är en ökning med 1826 besök jämfört med 2006 då 2240 besök gjordes. Antalet rör innehållande delar av blod varierar från 1 (endast antikroppsprov) till 20 om provet räcker till alla delar. Avföringsprov lämnas som trippelprov och vattenprov på familjens kranvatten lämnas som 6 rör. Det totala antalet rör som hanterades vid de tre TEDDY-mottagningarna under 2007 var 65 044.

Steg 1 – Flera TEDDYbarn har autoantikroppar.

Flera barn i den svenska delen av TEDDY har utvecklat en eller flera antikroppar..

Det finns just nu 20 barn som har två eller flera antikroppar vid mer än ett besök på TEDDY mottagningen. Om och när dessa barn utvecklar diabetes är det ingen som vet. Vid ett eventuellt insjuknande är dock utsikterna goda att dessa barn *inte* insjuknar med klassiska diabetessymptom som ökad törst, flitiga toalett besök, viktminskning och i värsta fall ketoacidosis. Barnen följs regelbundet på någon av TEDDY- mottagningarna och föräldrarna är informerade om att ta kontakt med TEDDY-mottagningen om de misstänker att något inte står rätt till.

Steg 2 – hur många TEDDYbarn har fått diabetes?

Åtta TEDDYbarn har utvecklat diabetes. Klassiska diabetessymptom med undantag av högt blodsocker hade ej hunnit utvecklas hos dessa med undantag för en 10 månaders pojke som hade tecken på ketoacidosis. Han hade haft antikroppar sedan sex månaders ålder. Små barn med ketoacidosis kan utveckla hjärnödemed vilket är ett livshotande tillstånd.

Ju tidigare diabetesdiagnosen kan ställas desto bättre är patientens egenproduktion av insulin. En bättre egenproduktion kan senarelägga följsjukdomarna retinopati, nefropati, neuropati eller makrovaskulär sjukdom.

Hur ska TEDDY-studiens frågeställningar besvaras?

I samband med varje TEDDY-besök tas blodprov på barnet. Blodprovet analyseras för autoantikroppar mot GAD, IA-2 och insulin vid ett av studiens två referenslaboratorier. Föräldrarna informeras om provsvaret vid nästa TEDDY-besök. Vid varje besök inhämtar forskningssjuksköterskorna en rad upplysningar om vad som har hänt barnet sedan sista besöket och går igenom den 3-dagars kostregistrering som föräldrarna gör före besöket. En gång i månaden skickar familjen in ett avföringsprov. Föräldrarnas psykologiska reaktioner av att vara med i studien följs upp med jämna mellanrum.

TEDDY är en s.k. ”nested case-control”-studie. När ett tillräckligt antal barn har utvecklat autoantikroppar blir det möjligt att analysera och jämföra prover från barn som fått antikroppar med väl matchade kontroller för att ta reda på vilket sätt de två grupperna skiljer sig åt. Således kommer virus, exponering för omgivningsfaktorer, intag av vissa födoämnen etc att undersökas för att avslöja varför vissa barn med förhöjd ärftig risk för typ 1 diabetes utvecklar autoantikroppar medan andra barn med samma förhöjda risk inte gör det. På samma sätt kan man studera varför barn med autoantikroppar utvecklar diabetes.

TEDDY studiens finansiering.

TEDDY-studien finansieras av National Institutes of Health (NIH) fram till 2024 med ett grundanslag och en ersättning för prestation. Studiens grundanslag under den kommande 5-års perioden 2008-01-01 - 2012-12-31 kommer att utgöra totalt USD 4 300 204 (c:a 28 MSEK) dvs c:a USD 860 000 (c:a 5,6 MSEK) per år. Resten av anslaget utgörs av ersättning för prestation eftersom vi får ersättning (”Prestationsersättning” i Tabell 7) för varje besök, blodprov, ifyllda frågeformulär, inskickade avföringsprov etc.. Storleken på prestationsersättningen är således beroende av antalet barn som deltar. I tabell 8 redovisas TEDDY-studiens resultat under 2006 och 2007.

Tabell 6. TEDDY-studiens inkomster och utgifter samt resultat under 2006 och 2007.

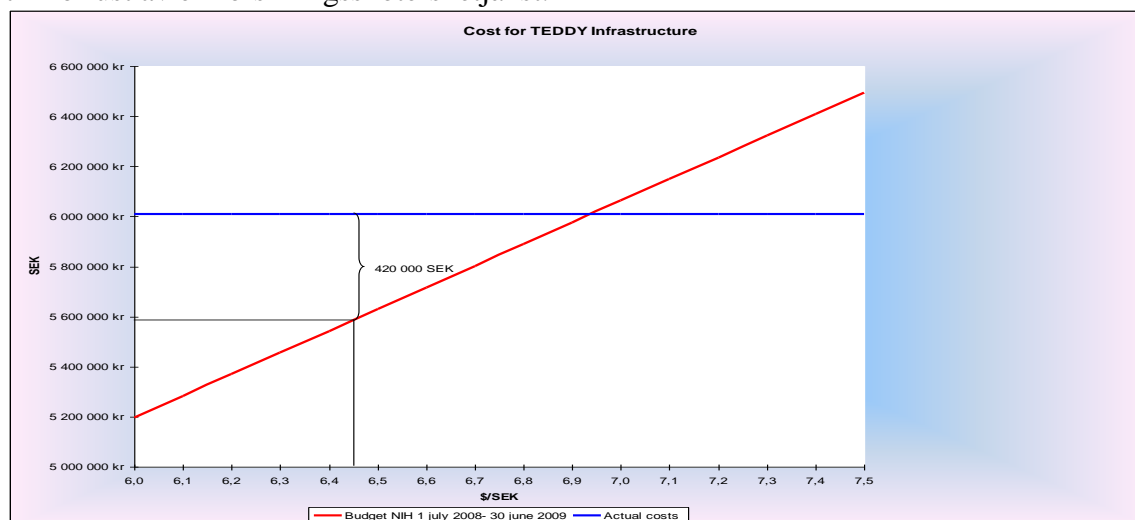
Intäkter (tkr) (samtliga från NIH)	2006	2007
Grundanslag	4 530	4 715
Urvalsstudien (7 900 analyserade navelsträngsprover 2006 och 9090 2007)	3 031	3 292
Prestationsersättning	3 477	6 089
Summa intäkter (tkr)	11 038	14 096
Kostnader (tkr)		
Personalkostnader TEDDY prestation	4 231	6 149
Personalkostnader TEDDY urvalsstudien	1 577	1 679
Personal TEDDY administration och ledning	507	778
Hyreskostnader (Malmö, Kristianstad och Helsingborg)	890	1 777
Resersättning till föräldrar	296	442
Driftkostnader	1 047	1 320
Reagenser och läkemedel (bl a EMLA plåster)	873	1 480
Overhead Lunds Universitet	243	300
Overhead UMAS	712	715

Summa kostnader	10 461	14 640
Resultat 2006 respektive 2007	+ 577	- 544

NIH betalar direkt till Lunds Universitet ersättning för administrativt stöd som utgår med 8% i "Facilities & Administration cost" som totalt uppgick till 243 tkr 2006 och 300 tkr 2007. Region Skåne fakturerar TEDDY-studien för löneadministration och andra administrativa kostnader vilket belastar Prestationsersättning i tabell 8 (712 SEK under 2006 och 715 SEK under 2007).

Dollarkursen och TEDDY's framtid.

Resultat redovisningen (Tabell 8) visar ett överskott under 2006. Detta har ätits upp av en fallande dollar. TEDDYstudien har ökat antalet deltagande föräldrar från 833 i december 2006 till 1 137 i december 2007. TEDDYstudien är således mycket känslig för förändringar i dollarkursen (Figur 3). En sänkning av dollarkursen på 50 öre leder till förlust av en forskningsskötersketjänst.



Slutord

TEDDY-studien tackar personalen på Region Skånes Mödravårdscentraler för det arbete de lägger ned på att informera blivande föräldrar om TEDDY-studien. Personalen på Region Skånes fem förlossningskliniker tackas också för att blodprov tas från navelsträngen på en stor andel av de nyfödda barnen. Malmös nedåt-gående kurva har vänt sakta uppåt igen. Föräldrar har klagat på navelsträngsprovet inte har tagits vilket har resulterat i att barnet inte har kunnat delta trots att föräldrarna önskade detta.

Vi tackar Barn- och Ungdomsmottagningen vid Centralsjukhuset i Kristianstad, UMAS Endokrinologiska klinik och UMAS ledning och redovisningsavdelning för fortsatt gott samarbete. Vi tackar också våra sponsorer och hoppas att de på nytt kan ställa upp för TEDDY-studien.

Sponsorer 2007

Vi tackar **HEMOCUE** för donationen av dubbla blodsockermätare till samtliga tre TEDDYmottagningar.

TEDDYstudien finansieras av National Institutes of Health. Tyvärr måste vi konstatera att den fallande dollarkursen är ett allvarligt hot mot den svenska delen av TEDDYstudien och hoppas att tidigare och nya sponsorer skall ställa upp under 2008.

TEDDY publikationer.

1. Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, Simell OG, She JX, Ziegler AG, Krischer JP, Akolkar B. for the TEDDY Study Group: TEDDY--The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 1079:320-326, 2006.
2. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* 8:286-98, 2007.
3. Kiviniemi M, Hermann R, Nurmi J, Ziegler AG, Knip M, Simell O, Veijola R, Lövgren T, Ilonen J; TEDDY Study Group. A high-throughput population screening system for the estimation of genetic risk for type 1 diabetes: an application for the TEDDY (the Environmental Determinants of Diabetes in the Young) study. *Diabetes Technol Ther.* 9:460-72, 2007.