



TEDDY-studien

(The Environmental Determinants of Diabetes in the Young)

Årsrapport 2008

Bakgrund

Typ 1 diabetes hos barn i Sverige fortsätter att öka med 5-6% per år. Av alla nyfödda barn i Sverige kommer ca 1% att få typ 1 diabetes under sin livstid. Fler än två barn får diagnosen typ 1 diabetes varje dag och sjukdomen drabbar barn i allt yngre åldrar. De Langerhanska öarnas betaceller attackeras mer effektivt hos yngre än hos äldre barn, vilket gör att de små barnen redan vid diagnos har färre betaceller 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 insulin. Ett barn med typ 1 diabetes tvingas således ta dagliga insulininjektioner och göra ständiga blodsockerkontroller för resten av livet, som förkortas med i genomsnitt 10-15 år. Med ett ökande antal barn som får typ 1 diabetes kommer pressen på svensk sjukvård att öka, dels pga det ökande antalet men också pga 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, 2000 och efter 2000.

År	Antal barn	Incidens
1990	53	28
2000	73	36
2003	77	38
2006	89	43

*Incidens uttrycks som antal barn som insjuknat per år per 100 000 barn i åldern 0-14.99 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 eller IA-2. Ett barn som utvecklat alla tre 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 och IA-2 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.

TEDDYstudien (2004-2024)

Forskningsprojektet The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY-studien) började i september 2004.

Syftet med TEDDY-studien är att ta reda på vilka faktorer som initierar 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* eller *screeningdelen*, undersöks ett prov från navelsträngsblodet för barnets ärftliga risk för diabetes.

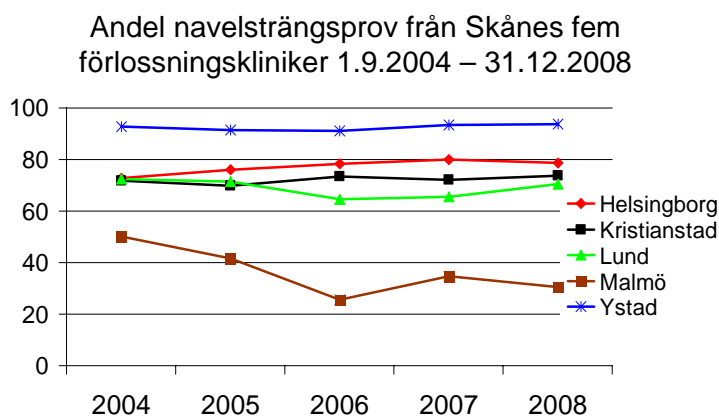
I den andra delen, *uppföljningsdelen*, kontaktas föräldrarna till barn med förhöjd ärftlig risk per telefon av en forskningssjuksköterska och erbjuds att delta i TEDDY-studien. Föräldrarna informeras både muntligen som skriftligen om studiens olika delar bl.a. att den ska pågå till barnet är 15 år.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

Föräldrar till barn som inte har förhöjd ärftlig risk meddelas detta per brev.

TEDDY-studiens urvalsdel - screening

TEDDY-studiens urvalsdel – screeningen - ska pågå t o m december 2009. Blivande föräldrar informeras om TEDDY-studien 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 från de blivande föräldrarna (JA/NEJ markeras på filterremiss) huruvida man vill delta i TEDDY-studiens urvalsdel eller ej. Om föräldrarna samtycker droppas navelsträngsblod på filterpapper (liknande PKU-prov), som sedan skickas till CRC på Universitetssjukhuset MAS för ärftlighetsbestämning (s k HLA-typning).



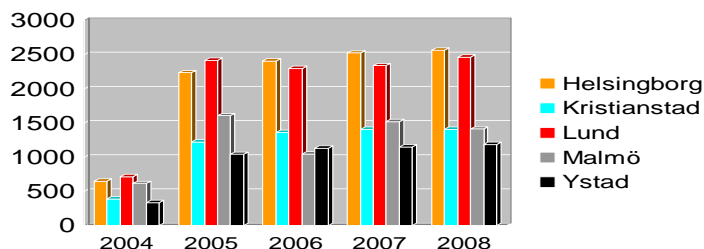
Figur 1. Frekvensen (%) av nyfödda barn i Skåne där ett navelsträngsprov har tagits för HLA typning i urvalsdelen för TEDDY-studien.

Andelen erhållna navelsträngsprov i förhållande till antalet förlossningar från de fem förlossningsklinikerna i Region Skåne visas i Figur 1. Det framgår att andelen TEDDY-prover är högst från Ystad och lägst från Malmö.

I figur 2 visas antal prover från de olika förlossningsklinikerna. Flest prover kommer från Helsingborg och Lund, medan övriga kliniker levererar något färre prover.

Klagomål rörande TEDDY:s screening kommer framförallt från föräldrar som fött barn i Malmö och att förlossningen ej tagit prov på barnet. Man har således ej fått möjlighet att delta i TEDDY-studien.

Antal erhållna prover 1.9.2004 – 31.12.2008



Figur 2. Antalet inkomna prover från Skånes förlossningskliniker.

Antalet barn som har screenats för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes fram till den 7.4.2009 visas i Tabell 2. Till gruppen allmänheten (GP – General Population) hänförs alla barn som inte har en mamma, pappa eller ett syskon med typ 1 diabetes. Till gruppen förstegradssläktingar (FDR – First Degree Relative) hänförs barn med nära släkting (pappa, mamma, syskon) med typ 1 diabetes. Om pappa eller syskon har typ 1 diabetes har barnet ytterligare förhöjd risk att få autoantikroppar och senare diabetes jämfört med allmänheten. Om mamma har typ 1 diabetes är risken densamma som för allmänheten. I TEDDY-studien skiljer man på FDR-barn och barn från GP.

Tabell 2. Antal nyfödda barn som screenats genom HLA-typning av navelsträngsblod för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes (resultat t o m 7.4.2009).

Center	Antal screenade barn		
	FDR	GP	Totalt
Colorado	762	58 113	58 875
Finland	733	49 310	50 043
Georgia, Florida	1 254	26407	31 219
Tyskland	1254	26 407	27 661
Sverige (Skåne)	861	39 195	40 056
Washington	743	86 576	87 319
Totalt	5 151	330 584	335 735

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. Som framgår av TEDDY-studiens protokoll har man utökat antalet genotyper för barn med FDR.

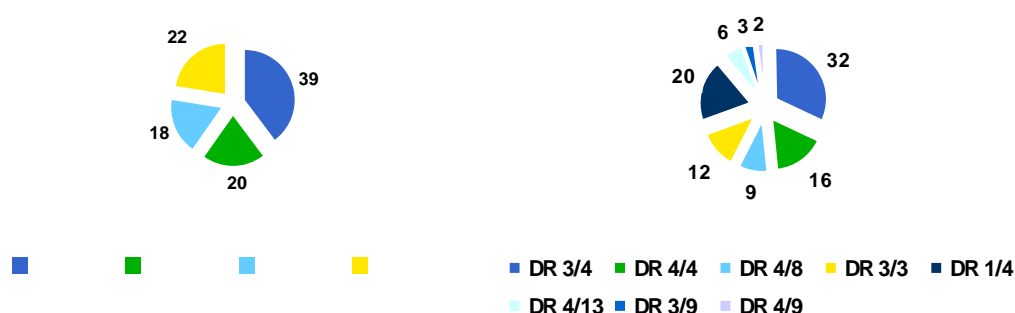


Fig. 2 Procentuell fördelning av genotyper i TEDDY mars 2009. DR3 är kopplat till DQ2, DR4 till DQ8, DR1 till DQB1*0501 och DR9 till DQ9.

Då mindre än 10 månader återstår av TEDDY:s screening framkommer att 7,7% av de screenade nyfödda barnen i Skåne har förhöjd risk för typ 1 diabetes och kan således inbjudas för att delta i TEDDY:s uppföljningsdel (tabell 3). 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 barn med förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes (resultat t o m 5.4.2009).

Center	Antal barn med förhöjd risk enl TEDDY:s inklusionskriterier			% barn med förhöjd risk enl TEDDY		
	FDR	GP	Totalt	FDR	GP	Totalt
Colorado	166	3 097	3 263	21,4	5,6	5,8
Finland	240	2 737	2 977	33,1	5,6	6,0
Georgia, Florida	138	2 407	2 545	18,1	3,5	3,6
Tyskland	230	1 016	1 246	33,1	3,9	4,6
Sverige (Skåne)	172	2 820	2 992	20,7	7,4	7,7
Washington	163	3 363	3 526	21,8	4,0	4,1
Totalt	1 109	15 440	16 549	22,0	4,8	5,0

Hur många familjer går med i TEDDY studien?

I tabell 4 redovisas antal föräldrar vid alla kliniska center som önskat delta i TEDDY-studien med sitt nyfödda barn.

Tabell 4. Antal barn som deltar i TEDDY-studien (resultat t o m 5.4.2009).

Center	Antal barn med förhöjd risk			Andel barn som deltar			Antal deltagare
	FDR	GP	Totalt	FDR %	GP %	Alla %	Totalt
Colorado	166	3 097	3 263	62,6	30,8	32,5	1 011
Finland	240	2 737	2 977	57,3	49,0	49,6	1 416
Georgia, Florida	138	2 407	2 545	48,9	28,2	29,3	726
Tyskland	230	1 016	1 246	76,1	27,9	37,1	424
Sverige (Skåne)	172	2 820	2 992	74,4	68,1	68,4	1 990
Washington	163	3 363	3 526	59,5	26,5	30,0	938
Totalt	1 109	15 440	16 549	64,7	39,5	41,1	6 505

Av alla inbjudna föräldrar tackade drygt 41% ”ja” till att delta i studien. Som framgår av data i tabellen är Sverige (dvs Skåne) det kliniska center som både har högst andel föräldrar som önskar delta och dessutom har flest barn i studien. Genomgående är det större andel föräldrar till FDR-barn som önskar delta än från GP-gruppen.

Målsättningen för hela TEDDY är att rekrytera 7800 barn varav 2240 från Sverige dvs 31% av alla familjer - trots att ett mindre antal barn screenas i Sverige än vid flera andra studiecentra. Eftersom TEDDY:s screening avslutas 31.12.2009 kommer de sista barnen att rekryteras till TEDDY-studien i början på april 2010.

Under 2008 (januari – november) mötte i genomsnitt 57 barn per månad kriterierna för att delta i TEDDY (2007: 59 barn). I genomsnitt önskade föräldrarna till 38 av dessa barn delta i studien per månad (2007: 42 barn). Totalt gjordes 5166 besök på någon av de tre TEDDY-mottagningarna i Skåne. Flest besök gjordes i Malmö: 2504 (49%), följt av Helsingborg :1516 (29%) och Kristianstad: 1146 (22%). Detta är en ökning med 1100 besök jämfört med 2007 då 4066 besök gjordes.

Hur många prover har TEDDY-barnen lämnat?

Målsättningen är att TEDDY-barnen vid varje besök lämnar ett venöst blodprov (stick i armen). Detta prov fördelas enligt fastställt schema till plasma, serum och mRNA (vita blodkroppar). Ett serumprov skickas till ett laboratorium i Bristol, England för mätning av antikroppar. Om man vid ett besök inte kan ta ett venöst prov, tas ett kapillärt prov till serum. Samtliga insamlade prover utom ”antikroppsprovet” skickas till TEDDY-studiens gemensamma biobank i Maryland, USA. Förutom blodprov skickar föräldrarna in månatliga avföringsprov. Vartannat år insamlas ett prov på vatten från hemmet.

Tabell 5. Prover som samlats in från TEDDY-barnen i Skåne 2005 - 2008.

Prov	2005	2006	2007	2008
Serum (autoantikroppar)	1 056	2 240	4 066	5 111
Plasmaprov	6 237	17 577	35 559	56 700
mRNA	549	1 404	3 420	3 672
Vattenprov	324	364	486	756
Avföringsprov	2 016	4 200	8 940	10 944

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 2008 var 77 183.

TEDDY-studiens första delmål: Autoantikroppar hos TEDDY-barnen.

Flera barn i den svenska delen av TEDDY har utvecklat en eller flera autoantikroppar. Det finns just nu 27 barn som haft minst två autoantikroppar vid mer än ett besök på TEDDY-mottagningen. Arton barn har haft en antikropp vid minst två besök. Vid varje besök mäts blodsockret på barn som visat antikroppspositivitet. Sedan mars 2009 tar man samtidigt ett prov för att mäta HbA1c. HbA1c är ett mått på genomsnittlig blodsockernivån under en längre tid. Ett förhöjt HbA1c kan tyda på att barnet håller på att utveckla diabetes.

Upp till 4 års ålder följs alla TEDDY-barnens antikroppsstatus var tredje månad. Antikroppspositiva barn försätter vi att följa var tredje månad även efter 4 års ålder. Om ett tidigare antikroppsnegativt barn utvecklar antikroppar efter 4 års ålder följs även detta barn var tredje månad.

Från 3 års ålder görs en oral glukostoleranstest (OGTT) två gånger per år på barn som har minst två bestående antikroppar. Föräldrarna är också informerade om att ta kontakt med TEDDY-mottagningen om de misstänker att något inte står rätt till t.ex. om barnet uppvisar ökad törst, flitiga toalettbesök och ev viktminskning. Om och när dessa barn utvecklar diabetes vet man inte. Vid ett eventuellt insjuknande är dock utsikterna goda att dessa barn *inte* insjuknar med allvarliga diabetesymptom och ketoacidosis.

TEDDY-studiens andra delmål: Diabetes hos TEDDY-barnen

Sammanlagt 11 svenska TEDDY-barn har utvecklat diabetes. Allvarliga diabetesymptom med undantag av högt blodsocker hade ej hunnit utvecklas hos dessa barn 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.

I hela TEDDY-studien har 38 barn insjuknat i diabetes.

Glutenintolerans (celiaki) hos TEDDY-barn

Vid 2 års ålder och därefter årligen analyseras TEDDY-barnens antikroppsprov även för förekomst av antikroppar mot gluten s k tTg-antikroppar. Detta görs pga av att den ärftliga risken för celiaki i viss utsträckning sammanfaller med den ärftliga risken för typ 1 diabetes. Om ett barn vid 2-årsbesöket har positiva tTg-antikroppar, tas ett nytt prov vid kommande besök. Om detta prov också är positivt remitteras barnet till en gastroenterolog för närmare undersökning. Hittills har 32 svenska TEDDY-barn blivit diagnostiserade med celiaki.

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.

Tillägg till TEDDY-studiens protokoll

Efter beslut av TEDDY-studiens External Evaluation Committee (EEC, tidigare EAB) har följande moment lagts till TEDDY-studiens protokoll.

1. Mätning av barns beteende med hjälp av Child Behavior Checklist

Child Behavior Checklist (CBCL) är ett väl validerat frågeformulär som under 25 års tid använts vid forskningsstudier i många länder. Det är ett frågeformulär om barns beteende. CBCL skattar internaliserade beteendeproblem (oro, ångslan) och externaliserade problem (uppmärksamhetsproblem, hyperaktivitet och oppositionellt beteende). De internaliserade skalorna kan ofta relateras till psykologisk stress. Data från CBCL kommer att analyseras tillsammans med data från rapporterade Livshändelser och testa om barn som utvecklar autoimmunitet har mer stressfulla livshändelser och mer internaliserat beteende. Utfallet av CBCL kan också relateras till andra insamlade data såsom sjukdomsbenägenhet. Eftersom CBCL är så frekvent använt och normerat för olika barngrupper kan den ge information om eventuell påverkan på barnen av deltagandet i TEDDY.

CBCL-formuläret fylls i av en förälder i samband med besök på TEDDY-mottagningen då barnet är 3,5, 4,5 och 5,5 år gammalt. Om något barns testresultat skulle falla utanför normal gräns görs föräldrarna uppmärksamma på det och erbjuds hjälp med att anlita psykolog eller annan specialist om de önskar. Hittills har två barn fått resultat utanför normalområdet. Det ena barnet hade redan kontakt med psykolog och för det andra barnet önskade inte föräldern vidare remiss.

2. Mätning av Cortisol med hjälp av saliv.

TEDDY-studien har hittills endast kunnat få en uppfattning om TEDDY-barnens stress genom indirekta mätmetoder framför allt genom rapport om olika livshändelser. Avvikande cortisolnivåer i saliven utgör en biologisk markör av stress. Genom att mäta cortisol i barnens saliv kan man få en uppfattning om ett barns generella stressnivå och reaktion på en standardiserad stressor. Blodprovet i samband med TEDDY-besöken kan betraktas som en standardiserad stressor. Denna biologiska markör kan ge en uppfattning av 1) om psykologisk stress har betydelse för utveckling av autoimmunitet och utveckling av T1D och 2) om stress ökar mottagligheten för sjukdom och i sin tur utveckling av autoimmunitet och T1D.

Cortisol i barnens saliv mäts vid 3,5, 4,5 och 5,5-års besöket. Varje årlig insamling av saliv för mätning av cortisol görs vid tre tillfällen. Den första uppsamlingen görs av föräldrarna på morgonen i hemmet 30 minuter efter det barnet vaknat samma dag som man ska till TEDDY-mottagningen. Då barnet kommer till mottagningen sker ytterligare två uppsamlingar av saliv – en omedelbart före blodprovet och en 20 minuter efter blodprovet. Uppsamlingen görs med hjälp av små "bomullstussar" på en pinne som stricks in i munnen (samma som använts för uppsamling av t.ex. tårvätska i ögonen) och är mycket skonsamt för barnen. Bomullstussen fylls med saliv på mindre än en minut.

Vid besöket före salivuppsamlingen får föräldrarna information och nödvändigt material. Det är t.ex. viktigt att barnet inte äter något eller dricker drycker med mjölk 30 minuter före uppsamlingen.

Saliv från de 300 första barnen kommer att analyseras. Därefter kommer salivproverna att förvaras i TEDDY-studiens biobank för senare analys.

3. Näsprov

I slutet av år 2008 infördes ett näsprov, som ska genomföras vid varje besök från 9-månaders-besöket. Provet tas genom att en bomullspinne förs in och vrids runt i den yttre delen av barnets ena näsborre. Med detta prov avser man att studera infektioner i andningsorganen som skulle kunna påverka utveckling av autoimmunitet och eventuell utveckling av diabetes. Syftet är att i andningsorganen studera virus som är svåra att upptäcka i avföringen.

Tabell 6. TEDDY-studiens inkomster och utgifter samt resultat under 2006 - 2008.

Intäkter (tkr) (samtliga från NIH)	2006	2007	2008
Grundanslag	4 530	4 715	6 072
Urvalsstudien (7 900 analyserade navelsträngsprover 2006 och 9090 2007 samt 9060 under 2008)	3 031	3 292	3 701
Prestationsersättning	3 477	6 089	9 514
Summa intäkter (tkr)	11 038	14 096	19 287
Kostnader (tkr)			
Personalkostnader TEDDY prestation	4 231	6 149	8 210
Personalkostnader TEDDY urvalsstudien	1 577	1 679	1 706
Personal TEDDY administration och ledning	507	778	1 175
Hyreskostnader (Malmö, Kristianstad och Helsingborg)	890	1 777	1 610
Reseersättning till föräldrar	296	442	705
Driftskostnader	1 047	1 320	1 417
Reagenser och läkemedel (bl a EMLA plåster)	873	1 480	1 493
<i>Overhead Lunds Universitet</i>	243	300	486
<i>Overhead UMAS</i>	712	715	812
Summa kostnader	10 461	14 640	17 614
Resultat 2006, 2007 och 2008	+ 577	- 544	+ 1 673

TEDDY studiens finansiering.

TEDDY-studien finansieras av National Institutes of Health (NIH) fram till 2024. Finansieringen utgörs av ett grundanslag för ersättning av infrastruktur och en prestationsersättning för ifyllda frågeformulär, blod prover och annan ersättning. Grundanslaget under den kommande 5-års perioden (2008-01-01 - 2012-12-31) kommer att utgöra USD 860 000 (c:a 5,6 MSEK) per år dvs totalt USD 4 300 204 (c:a 28 MSEK). Ersättning för utfört arbete vid varje besök, blodprov, ifyllda frågeformulär, inskickade avföringsprov etc representerar prestationsersättning. Storleken på prestationsersättningen är således beroende av antalet barn som deltar. I tabell 6 redovisas TEDDY-studiens resultat under 2006-2008. Resultatet är beroende av dollarkursen vilket gör TEDDY-Sweden sårbar.

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, 300 tkr 2007 och 486 tkr under 2008. Region Skåne fakturerar TEDDY-studien för löneadministration och andra administrativa kostnader vilket belastar Prestationsersättning med 712 tkr under 2006, 715 tkr under 2007 och 812 tkr under 2008.

Framtida utmaningar för TEDDY-studien

TEDDY-studien i Sverige fungerar genomgående mycket bra. Som framgår av rapporten är svenska föräldrar mycket positiva till att delta i studien. Vid en nyligen genomförd survey bland föräldrar som varit med i TEDDY-studien minst ett år framkom att de flesta föräldrar var nöjda med studien. Många uttryckte spontant sin tillfredsställelse med TEDDY-studiens forskningssköterskor vid de tre TEDDY-mottagningarna i Malmö (6 sköterskor), Helsingborg (4 sköterskor) och Kristianstad (3 sköterskor). För att minska familjernas resor har vi satellit-mottagningar i Simrishamn (1 dag var 14:e dag) och Ystad (1 dag per vecka). Dessa mottagningar bemannas av sköterskor från Kristianstad resp Malmö. Insamlingen av de olika proverna och annan data fungerar i stort sett bra. Det är vissa problem med att från en del familjer skicka in avföringsprov varje månad när barnen blir lite äldre. Sedan hösten 2008 har därför ett belöningsystem införts för inskickade avföringsprov. Familjerna ersätt enligt följande: 0-12 månader – minst 8 prover: 400 kr; 13-48 månader – minst 10 prov: 400 kr; - minst 6 prov: 200 kr; efter 48 månader – 50 kr / prov.

Blodprovstagningen på TEDDY-barnen fungerar tillfredsställande. På de allra flesta barn kan man alltid ta venösa prover och man får oftast den mängd blod som anges i TEDDY-studiens protokoll. TEDDY:s forskningssköterskor har upparbetat en imponerande psykologisk förmåga att få barnen att medverka vid blodprovstagningen utan traumatiska upplevelser.

Av de rekryterade familjerna har 19% svenska familjer valt att sluta i studien. I tabell 7 redovisas de vanligaste orsakerna som familjerna angivit.

Tabell 7. Främsta orsaker till varför svenska familjer slutar i TEDDY (en familj kan ange flera orsaker)

Familjeorsaker		9%
För mycket att göra	36%	
Stressig tillvaro	16%	
Barnet eller annan i fam har medicinska problem	7%	
Karakteristika i protkollet		8%
Blodprov	18%	
Besöksfrekvensen	12%	
Krävande protokoll	10%	
Resorna till mottagn	6%	
Avföringsprov	5%	
Ingen orsak angiven		5%
Flyttar från Skåne		1%

Den största utmaningen i TEDDY-studien framöver är att få familjer att stanna kvar i studien till dess barnen är 15 år. De flesta avhopp har fram till nu kommit tidigt i studien. Eftersom antalet besök per år minskar till 2 per år från 4 års ålder för de allra flesta familjer kommer studien bli mindre betungande för familjerna då barnen blir äldre.

De främsta skälet varför familjer deltar i TEDDY-studien är att de uppskattar att någon har kontroll på om deras barn skulle utveckla diabetes. Skäl nummer två var att man vill bidra till forskningen. Med hänsyn till detta ser vi med tillfredsställesle fram emot att TEDDY-studien även i fortsättningen kommer att kunna genomföras enligt fastställt protokoll. Med de avhopp som hittills skett bibehålls studiens statistiska power på en tillfredsställande nivå.

TEDDY publikationer.

1. **TEDDY – The Environmental Determinants of Diabetes in the Young – An Observational Clinical Trial**, Hagopian W, Lernmark Å, Rewers M, Simell O, She JX, Ziegler A, Krischer J, Akolkar B, *Annals of the New York Academy of Science*, Volume: Immunology of Diabetes IV: Progression in Understanding. 2006; 1079:320-326.
2. **Environmental Factors in the Development of Type 1 Diabetes**, Peng H, Hagopian W, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2006; 7:149-162.
3. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: Study Design**, The TEDDY Study Group, *Pediatric Diabetes*. 2007; 8: 286–298.
4. **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**, Kiviniemi M, Hermann R, Nurmi J, Ziegler A, Knip M, Simell O, Veijola R, Lövgren T, Ilonen J and the TEDDY Study Group, *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2007; 9(5): 460-472.
5. **Trans-Atlantic Data Harmonization in the Classification of Medicines and Dietary Supplements: A Challenge for Epidemiologic Study and Clinical Research**, Moyers S, Richesson RL, Krischer J, *International Journal of Medical Informatics*. 2008; 77: 58-67.
6. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study**, Rewers M and the TEDDY Study Group, *Annals of the New York Academy of Science*. Volume: Immunology of Diabetes V, 2008; 1150: 1-13