



TEDDY studien

(The Environmental Determinants of Diabetes in the Young)

Årsrapport 2010



Innehållsförteckning

Bakgrund.....	3
Typ 1 diabetes är en sjukdom i två steg.....	3
Varför får barn autoantikroppar mot sina beta-celler?.....	4
Varför får barn med autoantikroppar diabetes?.....	4
TEDDY studiens organisation	
Internationellt.....	4
Region Skåne.....	4
TEDDY studiens finansiering	
Finansiering.....	4
Balansräkning för 2010.....	5
TEDDY's urvalsdel är avslutad.....	6
TEDDY uppföljningsdel	
Vilka familjer är med?.....	8
Allmänna befolkningen - Förstegradssläktingar.....	9
Avhoppare.....	9
TEDDY barn med autoantikroppar.....	10
TEDDY barn som fått diabetes.....	10
TEDDY barn som fått celiaki.....	10
TEDDY studiens kostundersökning.....	11
Hur många prover har TEDDY barnen lämnat.....	11
TEDDY resultat	
Kort sammanfattning av utkomna artiklar.....	14
Utomstående granskning av TEDDY studien	14
Framtida utmaningar för TEDDY studien	15
TEDDY studiens hemsidor.....	16
TEDDY studien i media.....	16
TEDDY studiens medarbetare.....	17
Publikationslista från TEDDY studien.....	18

Bakgrund

Hormonet insulin som frisätts från bukspottskörteln är livsnödvändigt. Kroppens celler kan inte tillgodogöra sig näring från födan om vi inte har insulin som öppnar upp cellerna för glukos som kan förbrännas och ge energi. Vid typ 1 diabetes är produktionen av insulin otillräcklig eller saknas helt till följd av att kroppens eget immunsystem attackerar de celler i bukspottskörteln som producerar insulin. Detta immunologiska angrepp är mycket specifikt och riktar sig enbart mot de insulinproducerande cellerna medan intilliggande celler lämnas intakta. De bakomliggande orsakerna som utlöser detta immunologiska angrepp är hittills okända. TEDDY studien är världens största longitudinella studie där forskare från olika länder arbetar efter ett gemensamt protokoll med syfte att försöka besvara frågan varför barn med en ärftlig benägenhet utvecklar först autoantikroppar mot de insulinproducerande cellerna och varför en del av dessa barn senare utvecklar typ 1 diabetes. Ett barn som har typ 1 diabetes saknar insulin, måste göra täta blodsockerkontroller och ta flera dagliga insulininjektioner under resten av livet. För de som utvecklar typ 1 diabetes i barndomen beräknas livslängden förkortas med omkring 10 år. Typ 1 diabetes med debut före 15 års ålder ökar med 5-6% per år i Sverige och ökningen är särskilt uttalad bland de yngsta barnen dvs barn i åldern 0-5 år. Livstidsrisken för ett nyfött barn i Sverige att utveckla typ 1 diabetes är ungefär 1-1,5%. Varje dag utvecklar i genomsnitt två barn typ 1 diabetes i Sverige. Typ 1 diabetes kan utvecklas även i vuxen ålder. Dessutom beräknas omkring 10% av landets typ 2 diabetespatienter ha en långsamt insättande typ 1 diabetes.

Som tidigare nämnts är typ 1 diabetes en autoimmun sjukdom där det egna immunsystemet angriper betacellerna i bukspottskörteln Langerhanska öar. Vid typ 2 diabetes saknas autoantikroppar, men insulinresistens är vanligt förekommande dvs ett försvårat upptag av insulin i kroppens olika organ. Autoantikroppar kan påvisas genom ett enkelt blodprov där halterna av antikroppar kan bestämmas.

Med ett ökande antal barn som får typ 1 diabetes kommer kraven på svensk sjukvård att öka, dels pga det ökande antalet diabetespatienter men också pga att senkomplikationer kan komma att uppträda i allt yngre åldrar.

Typ 1 diabetes är en sjukdom i två steg

Typ 1 diabetes en sjukdom som utvecklas i två steg:

- Det första steget är att autoimmunitet utvecklas mot betacellerna. Autoantikroppar mot olika proteiner i de insulinproducerande cellerna bildas såsom autoantikroppar mot insulin, glutaminsyradekarboxylas 65 (GAD65), islet antigen-2 (IA-2) eller mot zinktransportören (ZnT8).
- Den första frågan som TEDDY studien försöker besvara är: Vad är det som gör att ett barn börjar utveckla autoantikroppar mot sina betaceller?
- Det andra steget är att diabetes utvecklas hos de barn som utvecklat autoantikroppar.

Den andra frågan som TEDDY studien försöker besvara är: Varför utvecklar vissa barn med autoantikroppar diabetes? Det är också viktigt att ta reda på varför sjukdomen fortskrider med olika hastighet hos olika barn.

Varför får barn autoantikroppar mot sina betaceller?

Hur ska man kunna förklara de händelser som leder till att betacellerna i de Langerhanska öarna i bukspottkörteln förstörs av kroppens eget immunsystem? Idag är det möjligt att långt innan diabetesdiagnos påvisa autoantikroppar i blodet mot betacellsproteinerna insulin, GAD65, IA-2 eller ZnT8. I TEDDY-studien mäts fn endast de tre förstnämnda antikropparna.

Varför får barn med autoantikroppar diabetes?

Ett barn som utvecklat flera autoantikroppar löper ökad risk att få typ 1 diabetes inom 1-5 år.

TEDDY studiens organisation

Internationellt

Från september 2004 till och med sista februari 2010 undersöktes nyfödda barn för möjligt deltagande i forskningsprojektet The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) studien. De barn som deltar ska följas i 15 år och uppföljningsdelen beräknas pågå till 2024.

TEDDY-studien är en internationell multicenterstudie där studiecenter i USA (center i Seattle, Georgia, Florida och Atlanta), Finland, Sverige (Skåne) och Tyskland ingår.

Region Skåne

I Skåne finns tre TEDDY-mottagningar: i Malmö där omkring 50% av barnen gör sina besök, i Helsingborg där ca 30% av barnen går och i Kristianstad där ca 20% kommer på besök. Det finns också satellitmottagningar i Simrishamn och Ystad, som sköts at forskningssjuksköterskor från Kristianstad respektive Malmö. Totalt 12 forskningssjuksköterskor träffar "TEDDY-familjer" och registrerar data från intervjuer och frågeformulär. Vid besök var tredje månad tar sjuksköterskorna blodprov på barnen, mäter längd och vikt och genomför annan provinsamling enligt TEDDY-protokollet. . Totalt 7 biomedicinska analytiker tar hand om de olika proverna vid respektive enhet och processar proverna enligt ett fastställt protokoll. Kostgruppen registrerar data från de matdagböcker, som föräldrarna för över barnens kost.

TEDDY studiens finansiering

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, blodprover och annan prov- och datainsamling enligt TEDDY-protokollet. Grundanslaget under den

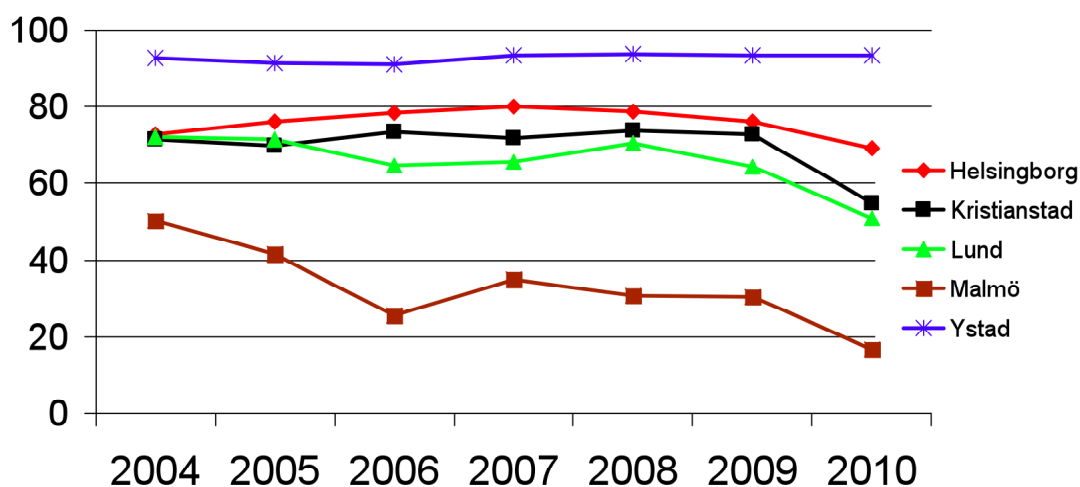
innevarande 5-års perioden (2008-01-01 - 2012-12-31) utgör USD 860 000 (ca 5,6 MSEK) per år dvs totalt; USD 4 300 204 (ca 28 MSEK). Den prestationsbaserade ersättningen är beroende av antalet barn som deltar och vilka prov och annan data som samlas in. I tabell 6 redovisas TEDDY studiens intäkter och utgifter under åren 2006 - 2010. NIH-anslaget utbetalas i dollar enligt fastställd budget oavsett växlingskurs, vilket betyder att resultatet påverkas av dollarkursen och gör budgetutfallet svårt att beräkna.

NIH betalar ersättning för administrativt stöd direkt till Lunds Universitet. Detta stöd utgår med 8% i "Facilities & Administration cost", som totalt uppgick till 243 tkr år 2006, 300 tkr 2007, 486 tkr 2008, 373 tkr 2009 och 467 tkr för år 2010. Region Skåne fakturerar TEDDY studien för löneadministration och andra administrativa kostnader, vilket belastat den prestationsbaserade ersättningen med 712 tkr för år 2006, 715 tkr 2007, 812 tkr 2008, 1 075 tkr 2009 och 1 515 tkr för 2010.

Balansräkning för 2010

Tabell 1. TEDDY studiens inkomster och utgifter samt resultat under 2006 – 2010.

Intäkter (tkr) (samtliga från NIH)	2006	2007	2008	2009	2010
Grundanslag	4 530	4 715	6 072	6466	7380
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	3 031	3 292	3 701	3891	1840
Prestationsersättning	3 477	6 089	9 514	13699	15949
Summa intäkter (tkr)	11 038	14 096	19 287	24056	25169
Kostnader (tkr)					
Personalkostnader-TEDDY prestation	6315	8606	11091	13982	13095
Hyeskostnader (Malmö, Kristianstad, Helsingborg, Ystad, Simrishamn)	890	1777	1610	1409	2976
Reseersättning till föräldrar	296	442	705	945	1086
Driftskostnader	1047	1320	1417	1862	2092
Reagenser och läkemedel (bl a EMLA och plåster)	873	1480	1493	1733	552
Overhead Lunds universitet	243	300	486	373	467
Overhead Region Skåne	712	715	812	1075	1515
Summa kostnader (tkr)	10461	14640	17614	22301	21783



Figur 1. Andel nyfödda barn i Skåne där ett navelsträngsprov har tagits för HLA- typning i TEDDY studien 1.9.2004 – 28.2.2010.

TEDDY studiens urvalsdel är avslutad

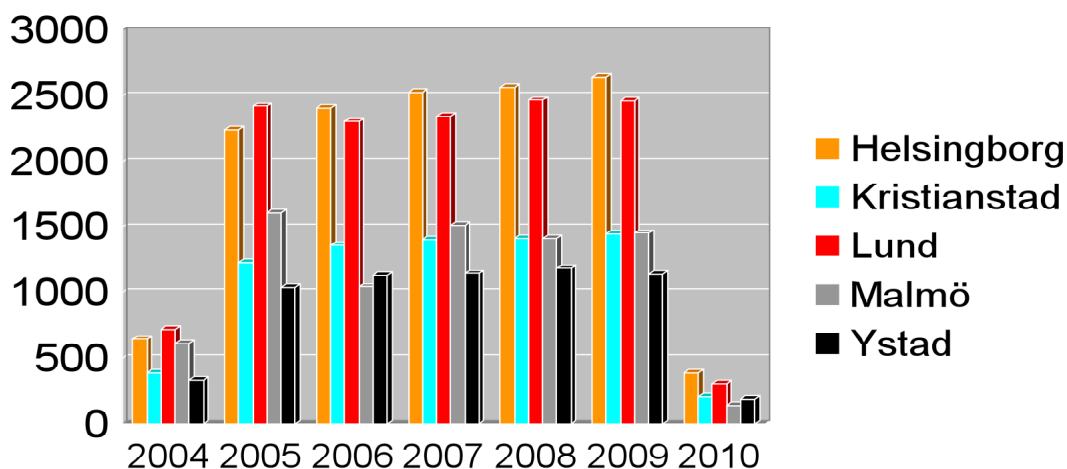
TEDDY studiens urvalsdel – screeningen – avslutades den 28 februari 2010. Blivande föräldrar informerades om TEDDY studien i en broschyr som delades ut på samtliga mödravårdscentraler i Region Skåne.

I samband med förlossningen inhämtades samtycke från de blivande föräldrarna (JA/NEJ markeras på filterremiss) huruvida man ville delta i TEDDY studiens urvalsdel. Om föräldrarna samtyckte droppades navelsträngsblod på ett filterpapper (liknande PKU-prov), som sedan skickades till CRC på Skånes Universitetssjukhus i Malmö för HLA-typning.

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 var högst från Ystad och lägst från Malmö.

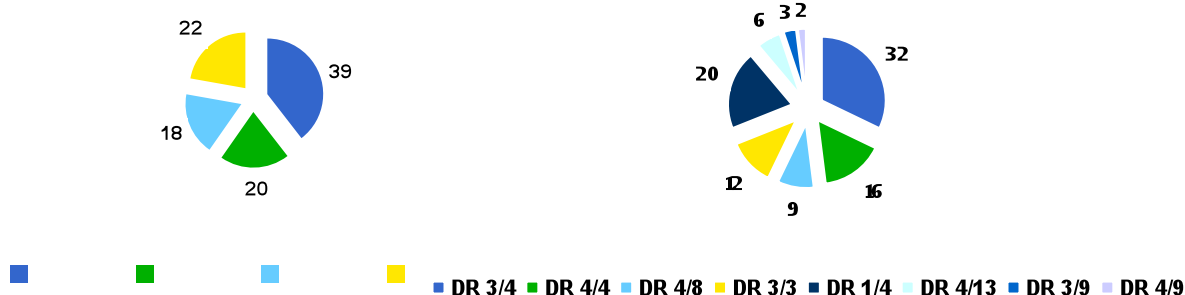
I Figur 2 visas antal prover från de olika förlossningsklinikerna. Flest prover kom från Helsingborg och Lund.

Klagomål rörande TEDDY:s screening kom mest från föräldrar som födde barn i Malmö då prov ej tagits på barnet vid förlossningen. Mangavs därmed inte möjlighet att delta i TEDDY-studiens screening.



Figur 2. Antalet inkomna prover från Skånes förlossningskliniker 1.9.2004 – 28.2.2010.

Det är känt vilka HLA-genotyper som medför ökad risk för ett barn att utveckla typ 1 diabetes. I studier av svenska barn som fått diabetes ingår två s.k. haplotyper, HLA DR3-DQ2 och DR4-DQ8. Dessa två haplotyper finns i olika kombinationer med andra HLA DR-DQ-typer inklusive DR1-DQB1*0501, DR13-DQB1*0604 och DR9-DQ9. Det finns över 130 olika DR-DQ genotyper i den svenska befolkningen. Omkring 90% av alla barn i Sverige som utvecklar diabetes har DQ2, DQ8, eller båda haplotyperna. De genotyper som är vanliga hos patienter med typ 1 diabetes användes vid urvalet till TEDDY studien (Figur 3). I högra delen av Figur 3 visas de genotyper som använts för rekrytering av barn som är förstagradssläktingar (mamma, pappa eller syskon har diabetes), som framgår av figuren finns det fler genotyper för barn med FDR eftersom risken för ett barn i en familj med typ 1 diabetes är ökad.



Figur 3. Procentuell fördelning av genotyper i TEDDY mars 2009. DR3 är kopplat till DQ2, DR4 till DQ8, DR1 till DQB1*0501 och DR9 till DQ9.

Föräldrar till barn som inte har förhöjd ärftlig risk fick besked om detta per brev.

Tabell 2. Antal nyfödda barn som screenats genom HLA-typning av navelsträngsblod för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes. Resultat t o m 2010-06-18, vilket i stort sett motsvarar det slutliga antalet screenade barn.

Center	Antal screenade barn		
	FDR	GP	Totalt
Colorado	980	75 747	76727
Finland	927	60 091	61018
Georgia, Florida	1 009	87 555	88 564
Tyskland	1 568	34585	36 153
Sverige (Skåne)	1 021	47 129	48 150
Washington	912	113 602	114 514
Totalt	6 413	418 709	425 126

FDR (First Degree Relative) är barn som har en förstegradssläkting med typ 1 diabetes. GP (General Population) är allmänheten eller allmänna befolkningen, som inte har någon i familjen med typ 1 diabetes.

TEDDY uppföljningsdel

Vilka familjer är med?

Föräldrarna informerades både muntligen och skriftligen om studiens olika delar bl.a. att den ska pågå till barnet är 15 år. Skriftligt samtycke gavs vid det första besöket på TEDDY-mottagningen, som skedde innan barnet var 4,5 månader gammalt. Barnet besöker sedan TEDDY-mottagningen tillsammans med förälder var 3:e månad fram till fyra års ålder. Därefter görs två besök per år. Rekryteringen av barn till uppföljningen avslutades juli 2010. Totalt ingår 8653 barn i uppföljningsstudien, varav 2525 barn rekryterades till en enhet i Sverige..

I samband med att TEDDY:s screening nu avslutats framkommer att 7,4 % av de screenade nyfödda barnen i Skåne hade förhöjd risk för typ 1 diabetes (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. Sverige har näst högst incidens. Finlands FDR-barn hade den högsta ärftliga risken – 31% - jämfört med 21 % av de skånska FDR-barnen.

Tabell 3. Antal barn med förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes

Center	Antal barn med förhöjd risk enl TEDDY:s inklusionskriterier			% barn med förhöjd risk enl TEDDY		
	FDR	GP	Totalt	FDR	GP	Totalt
Colorado	223	4191	4414	23	5,5	5,7
Finland	288	3394	3682	31	5,6	6,0
Georgia, Florida	191	3073	3264	19	3,5	4,6
Tyskland	299	1 371	1670	19	4,0	4,6
Sverige (Skåne)	213	3511	3724	21	7,4	7,7
Washington	212	4622	4834	23	4,1	4,2
Totalt	1426	20162	21588	22	4,7	5,1

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 2010-06-18).

Center	Antal barn med förhöjd risk			Andel barn som deltar		
	FDR	GP	Totalt	FDR %	GP %	Alla %
Colorado	149	1230	1379	66	29	31
Finland	166	1658	1824	58	49	50
Georgia, Florida	104	585	962	54	28	29
Tyskland	219	373	592	73	27	35
Sverige (Skåne)	158	2359	2517	74	67%	68%
Washington	123	1240	1363	59	27	28
Totalt	921	7718	8639	64	38	40

Allmänna befolkningen och Förstegradssläktingar

Omkring 40% av alla föräldrar som tillfrågades om att delta i TEDDY tackade "ja". Enligt data i Tabell 4 har Sverige (Skåne) både högst andel föräldrar som önskar delta och dessutom högst antal barn i studien. Det var större andel föräldrar till FDR-barn som valde att delta än från GP-gruppen.

Flest besök på TEDDY gjordes i Malmö: 3109 (48%), följt av Helsingborg 1804 (28%) och Kristianstad 1574 (24%). Under 2010 ökade antalet besök med 1056 (19%) jämfört med 2009 då 5431 besök gjordes.

Avhoppare

Tabell 5. Barn som ej längre deltar i TEDDY studien (data från 2011-06-08)

Center	Antal barn som ej längre deltar			Andel barn som ej längre deltar		
	FDR	GP	Alla	FDR %	GP %	Alla %
Colorado	14	266	280	10	22	20
Finland	25	330	355	15	20	19
Georgia, Florida	14	205	219	13	24	23
Tyskland	29	91	120	13	24	20
Sverige (Skåne)	17	512	529	11	22	21
Washington	18	288	306	14	23	22
Totalt	117	1692	1809	13	22	21

I tabellen ovan visas hur många antal deltagare som valt att avbryta sitt deltagande i TEDDY vid de olika kliniska centren. Det är ovanligare att FDR-familjer avbryter sitt deltagande, i genomsnitt 13%, jämfört med familjer från den allmänna befolkningen där i genomsnitt 21% (var 5:e) avbrutit sitt deltagande. Det är intressant att notera att medan det varierade stort mellan de olika centren hur många som valde att gå med i studien 28-68% så är andelen som väljer att avbryta deltagandet förvånansvärt lika vid alla kliniska center 19-23%. De allra flesta familjer, som avbröt sitt deltagande, gjorde det

under de första åren. Sålunda är det få avhopp bland de familjer som varit med i studien under flera år.

TEDDY barn med autoantikroppar

Flera barn i den svenska delen av TEDDY har utvecklat en eller flera autoantikroppar. Det finns för närvarande 111 barn som har eller har haft minst en autoantikropp vid ett besök på TEDDY-mottagningen. Omkring hälften av dessa barn (n=55) har två eller tre autoantikroppar. Vid varje besök mäts blodsockret på de barn som har autoantikroppar. Sedan mars 2009 tas också ett prov för att mäta HbA1c. HbA1c är ett mått på genomsnittlig blodsockernivå under en längre tid. Ett förhöjt HbA1c kan tyda på att barnet håller på att utveckla diabetes. Detta prov analyseras både lokalt och centralt i TEDDY.

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

Från 3 års ålder görs ett oral glukostoleranstest (OGTT). I detta test får barnet dricka en sockerlösning och blodsockret mäts före och två timmar efter att lösningen druckits upp. OGTT genomförs två gånger per år på barn som har minst två bestående autoantikroppar. Resultatet av detta test kan ge information om huruvida insulinproduktionen i bukspottkörteln är försämrad och barnet därmed håller på att utveckla diabetes. 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, gör täta toalettbesök eller minskar i vikt.

Om och när antikroppspositiva barn kommer att utveckla diabetes går för närvarande inte att förutsäga. Vid ett eventuellt insjuknande är dock utsikterna goda att dessa barn *inte* insjuknar med allvarliga diabetessymptom och ketoacidosis (mått på sura restprodukter från ämnesomsättningen och som är tecken på diabetes). Små barn med ketoacidosis kan utveckla hjärnödeme, vilket är ett livshotande tillstånd. Eftersom TEDDY-barnen följs upp med täta mottagningsbesök kan mycket tidiga tecken på diabetesutveckling observeras och behandling kan påbörjas innan sjukdomen är uppenbar.

TEDDY barn som fått diabetes

Sammanlagt har 23 svenska TEDDY-barn utvecklat diabetes. Det är färre än i den finska delen av TEDDY studien där för närvarande 31 barn utvecklat typ 1 diabetes. Totalt i hela studien har 91 barn utvecklat diabetes. Allvarigare diabetessymptom med undantag av högt blodsocker hade ej hunnit utvecklas hos majoriteten av dessa barn. En 10 månaders pojke som hade haft autoantikroppar sedan sex månaders ålder visade tecken på ketoacidosis. Ju tidigare diabetesdiagnosen kan ställas desto mer egenproduktion av insulin har individen. En bättre egenproduktion kan i längden fördröja allvarliga

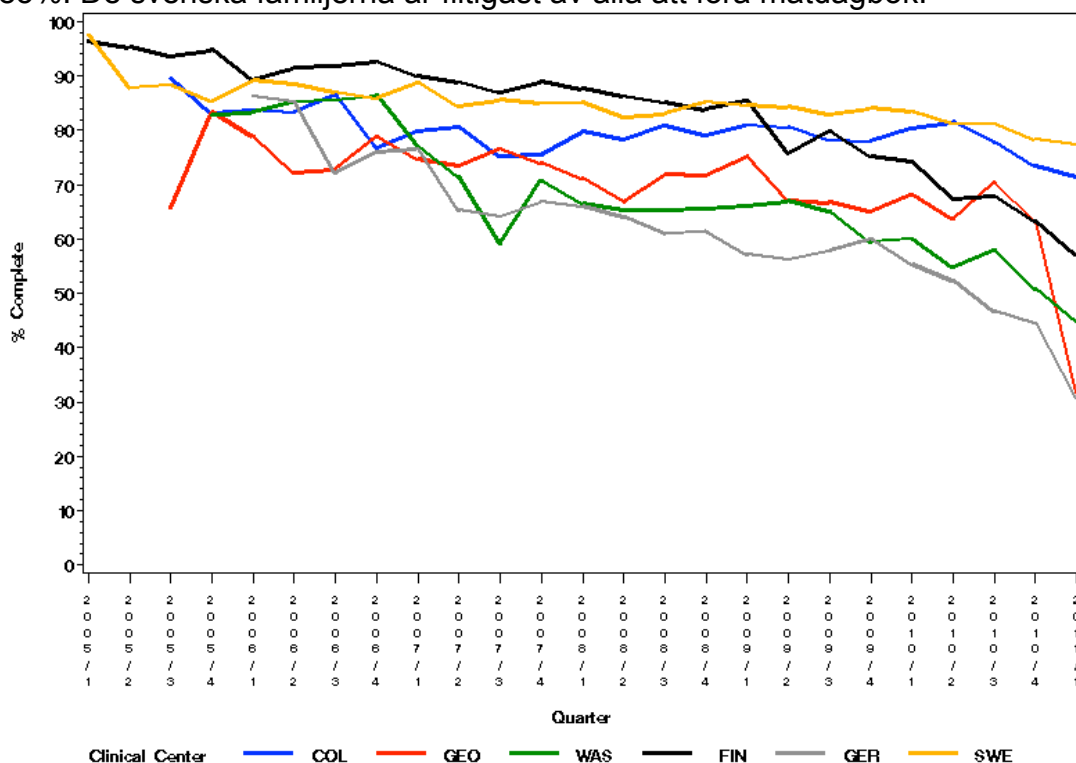
följdsjukdomar som kan uppstå hos personer med typ 1 diabetes (ögon- nerv- och njursjukdom eller hjärt- och kärlsjukdom).

TEDDY barn som fått celiaki

Vid 2 års ålder och därefter årligen analyseras TEDDY-barnens antikroppsprov även för förekomst av autoantikroppar mot gluten sk tTg-autoantikroppar. Detta görs eftersom 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-autoantikroppar, tas ett nytt prov vid nästa besök. Om detta prov också är positivt remitteras barnet till en specialistläkare i gastroenterologi (mag- och tarmsjukdomar) för närmare undersökning. Hittills har totalt 500 barn i hela TEDDY-studien haft positiva tTg-antikroppar. Av dessa har 132 barn blivit diagnostiserade med celiaki varav 87 (66%) barn i Sverige. Inget av dessa barn har fått typ 1 diabetes. Ännu har inget TEDDY-barn som fått typ 1 diabetes också utvecklat celiaki. Andra undersökningar har visat att ca 10% av typ 1 diabetes barn får celiaki inom 5 år efter sin diabetesdiagnos.

TEDDY studiens kostundersökning

Två gånger per år inför ett kommande TEDDYbesök registrerar TEDDY-familjerna under tre dagar vad barnet äter. Familjerna för också in om barnet får kosttillskott (vitaminer). För mindre barn noteras när nya livsmedel introduceras. Utifrån detta kan kostgruppens dietister beräkna bl a barnets energiintag. Det varierar stort mellan de olika kliniska centren hur många familjer som lämnar in kompletta matdagböcker för registrering från 40 upp till 85%. De svenska familjerna är flitigast av alla att föra matdagbok.



% Complete = Percent of Expected Events expected to occur based on protocol event schedule adjusted for LTF & Withdrawn
Data limited to percentages with a denominator of 25 or greater

Figur 3. Andelen familjer som lämnar in kompletta kost-dagböcker vid respective kliniskt center.

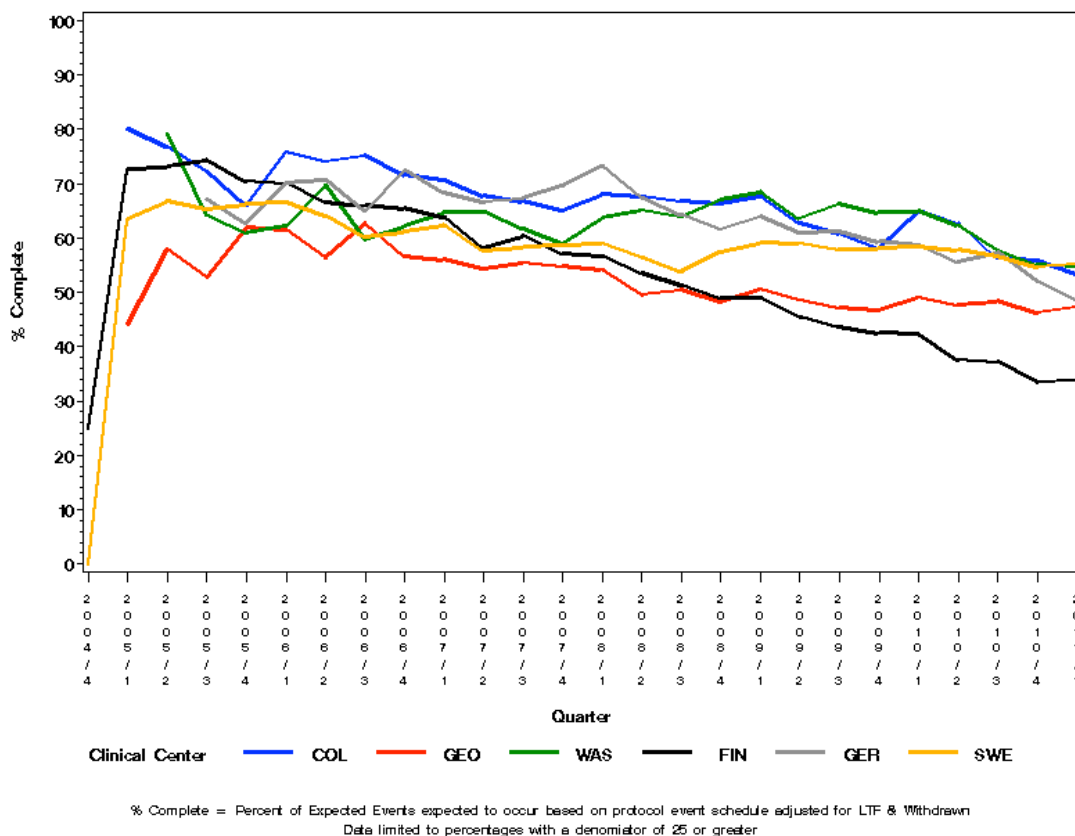
Hur många prover har TEDDY-barnen lämnat?

Vid varje besök lämnar TEDDY-barnen ett venöst blodprov (stick i armen). Detta prov fördelas enligt fastställt schema till plasma, serum och vita blodkroppar. Ett serumprov skickas till ett laboratorium i Bristol, England för mätning av autoantikroppar mot GAD65, IA-2 och insulin. Om man vid ett besök inte kan ta ett venöst prov, tas ett kapillärt prov till serum, som användes till analys av autoantikroppar. Samtliga insamlade prover utom "autoantikropsprovet" 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. Prov som samlats in från TEDDY-barnen i Skåne 2005 - 2010.

Prov	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Serum	1056	2240	4066	5111	5431	6487
Plasmaprov	6 237	17 577	35 559	56 700	60993	80676
Vita blodkroppar	549	1 404	3420	3672	11739	5591
Vattenprov	324	364	486	756	3969	6399
Avföringsprov	2016	4200	8940	10 944	9480	10824
Näsprov						4900
Cortisolprover						2511
HbA _{1c}						291
PBMC						617
Tånaglar						324

Antalet rör innehållande delar av blod varierar från 1 (endast antikropsprov) 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 2010 var 140 260 st, varav majoriteten i Malmö (80544), 31915 i Helsingborg och 27801 i Kristianstad. Det kraftigt ökade antalet prov återspeglar inte bara det faktum att antalet barn i studien har ökat utan också att antalet prover blir fler när barnen blir äldre.



Figur 4. Andelen familjer som skickar in avföringsprov till TEDDY.

Det varierar stort mellan de olika kliniska centren hur många familjer som regelbundet skickar in ett avföringsprov. Det framgår av figuren ovan att de svenska familjerna tillhör de flitigaste med att skicka in även dessa prover eftersom vi får in ca 60% av det förväntade antalet medan några center bara får in ca 40%

Vid varje besök från 9 månader tas ett ytligt prov i näsan för att undersöka virus. Från 3,5 år och en gång per år under tre år tas salivprover för att bestämma cortisolnivåer.

Under 2010 påbörjades insamling av vita blodkroppar (peripheral blood mononuclear cells; PBMC) som prepareras under sterila förhållanden enligt ett fastställt protokoll vid enheten i Malmö. Detta speciella infrysningsförande gör att blodkropparna kan väckas till liv igen och man har möjlighet att senare studera hur blodkropparna delar sig och reagerar på olika stimuli. I första hand samlar vi in PBMC från FDR-barn och från de barn som är antikroppspositiva. PBMC från övriga barn samlas in i mån av resurser. Två biomedicinska analytiker har genomgått en internationell certifiering för behörighet att utföra denna process. Certifieringen upprepas årligen för fortsatt behörighet.

Nytt för 2010 är också att vi samlar in blodprov för central mätning av HbA_{1c} (glykosylerat hemoglobin, - ett mått på hur blodsockernivåerna legat de

senaste tre månaderna) från barn som är antikroppspositiva. Dessa prover skickas till University of Columbia, Columbia, Missouri för analys.

Tånaglar samlas in från besök vid 2, 4, 6, 8, 10, 12 och 14 års ålder för analys av mineralisering.

TEDDY resultat

När TEDDY-barnen från de olika länderna som deltar jämfördes med avseende på längd och vikt vid födseln i förhållande till de olika riskgenerna för typ 1 diabetes visade det sig att det inte förelåg några större avvikelser mellan barn födda med olika genotyper. Detta bedömer vi är en styrka för studien att TEDDY-barnen har en gemensam basal nivå som utgångspunkt. Några intressanta skillnader kan vi dock iaktta mellan barn födda i olika länder. De vanligaste genotyperna i Sverige, Tyskland och USA är följande: DQ2/DQ8 (40-46%) följt av DQ2/DQ2 (22-25%), DQ8/DQ8 (18-22%) och slutligen DQ4/DQ8 (11-16%). I Finland var genotypen DQ4/DQ8 vanligare än i övriga länder 34%. Barn födda med genotypen DQ4/DQ8 var mindre vid födseln jämfört med andra barn i alla länder utom i Tyskland där dessa barn var de största. Barn som hade genotypen DQ2/DQ2 hade de längsta papporna. De finska barnen var något kortare vid födseln jämfört med barn födda i andra länder. De amerikanska barnen hade den i genomsnitt lägsta födelsevikten.

De svenska barnen vägde i genomsnitt mest vid födseln i jämförelse med barn födda i övriga länder. Bland de svenska barnen var det de barn som hade genotyperna DQ2/DQ8 och DQ8/DQ8 som var längst vid födseln. Generellt var det så att barn som hade mammor som rökte under graviditeten hade lägre födelsevikt.

Utomstående granskning av TEDDY studien.

TEDDY studien granskas av en External Evaluation Committee (EEC). Under hela studien sedan 2004 och till och med 2010 har det inte inträffat någon allvarlig avvikelse som resulterat i sjukhusvistelse. Få mindre allvarliga avvikelser har inrapporterats.

EEC, liksom TEDDY studiens egna forskare, är mycket uppmärksamma på att en del familjer hoppar av studien. Avhoppet i hela TEDDY studien utgör 20%. Det är framför allt familjer utan typ 1 diabetes som lämnar studien. En plan över vilka åtgärder som de olika TEDDY-klinikerna vidtagit för att minska avhoppet har utarbetats.

Framtida utmaningar för TEDDY studien

TEDDY-studien i Sverige fungerar enligt EECs och vår egen bedömning mycket bra. Svenska föräldrar är mycket positiva till att delta i studien. Föräldrarna uttrycker ofta en spontan tillfredsställelse med TEDDY studiens forskningssköterskor. För att minska familjernas resor kommer satellitmottagningarna i Simrishamn (1 dag var 14:e dag) och Ystad (1 dag per vecka) att finnas kvar även under kommande år. Insamlingen av olika proverna och annan data fortsätter att fungera på ett mycket tillfredsställande sätt.

Framtida utmaningar för TEDDY studien

TEDDY studien i Sverige fungerar enligt EECs och vår egen bedömning mycket bra. Svenska föräldrar är mycket positiva till att delta i studien. Föräldrarna uttrycker ofta en spontan tillfredsställelse med TEDDY studiens forskningssköterskor. Totalt är 12 sjuksköterskor anställda vid de tre TEDDY-mottagningarna: i Malmö (6 sköterskor), i Helsingborg (3 sköterskor) och Kristianstad (3 sköterskor). För att minska familjernas resor kommer de populära satellit-mottagningar i Simrishamn (1 dag var 14:e dag) och Ystad (1 dag per vecka) att finnas kvar även under kommande år. Dessa mottagningar bemannas av sköterskor från Kristianstad resp Malmö. Insamlingen av de olika proverna och annan data fortsätter att fungera på ett mycket tillfredsställande sätt.

Tabell 6. Främsta orsaker till varför svenska familjer slutar i TEDDY (en familj kan ange flera orsaker)

Familjeorsaker	9%
<i>För mycket att göra</i>	36%
<i>Stressig tillvaro</i>	16%
<i>Barnet eller någon annan i familjen har medicinska problem</i>	7%
Orsaker relaterade till protokollet	8%
<i>Blodprov</i>	18%
<i>Besöksfrekvens</i>	12%
<i>Krävande protokoll</i>	10%
<i>Resor till mottagningen</i>	6%
<i>Avföringsprov</i>	5%
<i>Ingen orsak angiven</i>	5%
<i>Flyttar från Skåne</i>	1%

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. TEDDYs forskningssköterskor har upparbetat en imponerande psykologisk förmåga att få barnen att medverka vid blodprovstagningen utan traumatiska upplevelser.

Insamling och därefter bearbetning av kostdata är arbetskrävande för familjer och personal. Sammanlagt fyra dietister/nutritionister och en dietkoordinator administrerar denna del av studien.

Av de rekryterade familjerna har 20 % svenska familjer valt att sluta i studien. I Tabell 6 redovisas de vanligaste orsakerna som familjerna angivit till att man avbryter sitt deltagande.

Den största utmaningen i TEDDY studien framöver är att få familjer att stanna kvar i studien till dess barnen är 15 år. Bland annat satsar vi nu på att aktivt återkontakta de familjer som hoppat av studien eller uteblivit från besök på

TEDDY-mottagningen i mer än ett år. Dessa familjer kontaktas dels för att ta reda på om barnet utvecklat diabetes eller celiaki och dels fråga om de kan tänka sig att åter delta i uppföljningen. De flesta avhoppen 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 barn/familjer är studien mindre betungande då barnen blir äldre.

Det 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 är att man vill bidra till forskningen. Med hänsyn till detta ser vi med tillfredsställelse fram emot att TEDDY-studien även i fortsättningen kommer att kunna genomföras enligt fastställt protokoll. De avhopp som hittills skett har inte påverkat studiens statistiska säkerhet.

TEDDY studiens hemsidor.

Det går att läsa om TEDDY studien på dessa webbsidor:

<http://teddy.epi.usf.edu/> (engelska och svenska)

<http://www.med.lu.se/teddy> (svenska)

<http://diabetesportalen.se/>

TEDDY studiens medarbetare**HLA Typningslab**

Anita Nilsson, Malmö
Ingrid Wigheden Malmö

TEDDY forskningssjuksköterskor

Gertie Hansson Malmö
Åsa Wimar Malmö
Monica Sedig Järvirova Malmö
Jessica Melin Malmö
Maria Ask Malmö
Monica Hansen Malmö
Eva Andersson Helsingborg
Jenny Bremer Helsingborg
Susanne Hyberg Helsingborg
Birgitta Sjöberg Kristianstad
Anne Wallin Kristianstad
Ulla-Marie Carlsson Kristianstad

TEDDY blodprovslab

Carina Törn Malmö
Joanna Gerardsson Malmö
Kobra Ramathi Malmö
Theodosia Massadakis Malmö
Rasmus Håkansson (PBMC) Malmö
Maria Markan Malmö
Lina Fransson Kristianstad
Fredrik Johansen Helsingborg

TEDDY kostgrupp

Carin Andrén Aronsson Malmö
Sara Rang Malmö
Maria Månsson Martinez Malmö
Emma Nilsson Malmö
Emelie Ericson Hallström Helsingborg
Sofia Åberg Helsingborg

TEDDY forskargrupp

Åke Lernmark Malmö
Barbro Lernmark Malmö
Helena Larsson Malmö
Daniel Agardh Malmö
Corrado Cilio Malmö

TEDDY administration

Thomas Gard Malmö

Publikationslista

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. (PubMed ID: 17130573)
2. **Environmental Factors in the Development of Type 1 Diabetes**, Peng H, Hagopian W, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2006; 7:149-162. (PubMed ID: 17203405)
3. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: Study Design**, The TEDDY Study Group, *Pediatric Diabetes*. 2007; 8: 286–298. (PubMed ID: 17850472)
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. (PubMed ID: 17931054)
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. (PubMed ID: 17289429; PubMed Central ID: PMC2259273)
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. (PubMed ID: 19120261; PubMed Central ID: PMC2886800)
7. **Achieving Standardized Medication Data in Clinical Research Studies: Two Approaches and Applications for Implementing RxNorm**, Richesson RL, Smith S, Malloy J, Krischer J, *Journal of Medical Systems*. 2009; DOI 10.1007/s10916-009-9278-5. (PubMed ID: 20703919)
8. **Proficiency Testing of Human Leukocyte Antigen-DR and Human Leukocyte Antigen-DQ Genetic Risk Assessment for Type 1 Diabetes Using Dried Blood Spots**, Dantonio P, Meredith-Molloy N, Hagopian W, She J, Akolkar B, Cordovado S, Hendrix M, Henderson L, Hannon W, Vogt R, *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2010; 4(4): 929-941. (PubMed ID: 20663459; PubMed Central ID: PMC2909527)
9. **Harmonization of Glutamic Acid Decarboxylase and Islet Antigen-2 Autoantibody Assays for National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Consortia**, Bonifacio E, Yu L, Williams AK, Eisenbarth GS, Bingley PJ, Marcovina SM, Adler K, Ziegler AG, Mueller PW, Schatz DA, Krischer JP, Steffes MW, Akolkar B, *Journal of Clinical Endocrinology*

& *Metabolism*. 2010 Jul; 95(7): 3360-7. (PubMed ID: 20444913; PubMed Central ID: PMC2928900)

10. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: Predictors of Early Study Withdrawal Among Participants with No Family History of Type 1 Diabetes**, Johnson SB, Lee HS, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T for the TEDDY Study Group, *Pediatric Diabetes*. 2011 May; 12(3pt1):165-171. (PubMed ID: 21029290)
11. **Accelerated Progression from Islet Autoimmunity to Diabetes is Causing the Escalating Incidence of Type 1 Diabetes in Young Children**, Ziegler AG, Pflueger M, Winkler C, Achenbach P, Akolkar B, Krischer J and Bonifacio E, *Journal of Autoimmunity*. 2011 Mar 2. doi:10.1016/j.jaut.2011.02.004 (Epub ahead of print) (PubMed ID: 21376535)
12. **Country-specific birth weight and length in type 1 diabetes high-risk HLA genotypes in combination with prenatal characteristics**, Sterner Y, Törn C, Lee H-S, Larsson H, Winkler C, McLeod W, Lynch K, Simell O, Ziegler A, Schatz D, Hagopian W, Rewers M, She J-X, Krischer J, Akolkar B and Lernmark Å for the TEDDY Study Group, *Journal of Perinatology*. 2011 April 28. doi:10.1038/jp.2011.26. (Epub ahead of print) (PubMed ID: 21527903)
13. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): Genetic Criteria and International Diabetes Risk Screening of 421,000 infants**, Hagopian W, Erlich H, Lernmark Å, Rewers M, Ziegler AG, Simell O, Akolkar B, Vogt R, Blair A, Ilonen J, Krischer J and She JX, accepted by *Pediatric Diabetes*. 2011 May 12. (PubMed ID: 21564455)
14. **Enrollment Experiences in a Pediatric Longitudinal Observational Study: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study**, Lernmark B, Johnson SB, Vehik K, Smith L, Ballard L, Baxter J, McLeod W, Roth R, Simell T on behalf of the TEDDY Study Group, accepted by *Contemporary Clinical Trials*. 2011 Mar 17. (PubMed ID: 21419878)
15. **Infant and Childhood Diet and Type 1 Diabetes Risk: Recent Advances and Prospects**. Jill M. Norris, accepted by *Current Diabetes Reports*. 2010 Oct;10:345-349. (PubMed ID: 20640641)
16. **Food Composition Database Harmonization for Between Country Comparisons of Nutrient Data in the TEDDY Study**, Uusitalo U, Kronberg-Kippilä C, Aronsson CA, Schakel S, Schoen S, Mattisson I, Reinivuo H, Silvis K, Sichert-Hellert W, Stevens M, Norris JM, Virtanen SM and the TEDDY Study Group, accepted by *Journal of Food Composition and Analysis*. 2011; Volume 24, Issue 4-5: 494-505.