



# TEDDY studien

(The Environmental Determinants of Diabetes in the Young)

## Årsrapport 2011



**Innehållsförteckning**

<b>Bakgrund.....</b>	<b>3</b>
<b>Typ 1 diabetes är en sjukdom i två steg.....</b>	<b>3</b>
<b>Varför får barn autoantikroppar mot sina beta-celler?.....</b>	<b>4</b>
<b>Varför får barn med autoantikroppar diabetes?.....</b>	<b>4</b>
<b>TEDDY studiens organisation</b>	
<b>Internationellt.....</b>	<b>4</b>
<b>Skåne.....</b>	<b>4</b>
<b>TEDDY studiens finansiering.....</b>	<b>5</b>
<b>Balansräkning för 2010.....</b>	<b>5</b>
<b>TEDDY uppföljningsdel.....</b>	<b>6</b>
<b>Vilka familjer är med?.....</b>	<b>6</b>
<b>Allmänna befolkningen - Förstegradssläktingar.....</b>	<b>6</b>
<b>Avhoppare.....</b>	<b>6</b>
<b>TEDDY barn med autoantikroppar.....</b>	<b>7</b>
<b>TEDDY barn som fått diabetes.....</b>	<b>8</b>
<b>TEDDY barn som fått celiaki.....</b>	<b>8</b>
<b>TEDDY studiens kostundersökning.....</b>	<b>8</b>
<b>Hur många prover har TEDDY barnen lämnat.....</b>	<b>9</b>
<b>Mätning av barnens fysiska aktivitet.....</b>	<b>11</b>
<b>Utomstående granskning av TEDDY studien .....</b>	<b>11</b>
<b>Framtida utmaningar för TEDDY studien .....</b>	<b>11</b>
<b>TEDDY studiens hemsidor.....</b>	<b>13</b>
<b>TEDDY studiens medarbetare.....</b>	<b>13</b>
<b>Publikationslista från TEDDY studien.....</b>	<b>14</b>

## 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. Det har beräknats att sex vuxna per dag diagnosticeras med typ 1 diabetes.

Som tidigare nämnts är typ 1 diabetes en autoimmun sjukdom där det egna immunsystemet angriper betacellerna i bukspottskörtelns 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 så småningom utvecklas hos de barn som fått 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.

### **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 av 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 8 biomedicinska analytiker tar hand om de olika proverna vid respektive enhet och gör iordning proverna enligt ett fastställt protokoll. Kostgruppen registrerar data från de matdagböcker, som föräldrarna för över barnens kost.

### TEDDY studiens finansiering

TEDDY studien finansieras av National Institutes of Health (NIH) fram till 2024. Finansieringen utgörs av ett grundanslag för ersättning av infrastruktur inklusive hyresavgifter 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 2011

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

Intäkter (tkr) (samtliga från NIH)	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012 Prognos
Grundanslag till LU	4 530	4 715	6 072	6466	7380	7 537	7 537
Navelsträngsprover	3 031	3 292	3 701	3891	1840	0	0
Ersättning för prover	3 477	6 089	9 514	13699	15949	14 372	14 000
<b>Summa intäkter (tkr)</b>	<b>11 038</b>	<b>14 096</b>	<b>19 287</b>	<b>24056</b>	<b>25169</b>	<b>21 909</b>	<b>21 537</b>

Kostnader (tkr)							
Personalkostnader-TEDDY prestation	6315	8606	11091	13982	13095	12 281	12 500
Hyreskostnader (Malmö, Kristianstad, Helsingborg, Ystad, Simrishamn)	890	1777	1610	1409	2976	3 095	3 200
Reseersättning till föräldrar	296	442	705	945	1086	989	950
Driftskostnader	1047	1320	1417	1862	2092	2 007	2 000
Reagenser och läkemedel (bl a EMLA plåster)	873	1480	1493	1733	552	447	400
Lunds universitet admin.	243	300	486	373	467	538	600
Region Skåne admin.	712	715	812	1075	1515	1 296	1 200
<b>Summa kostnader (tkr)</b>	<b>10461</b>	<b>14640</b>	<b>17614</b>	<b>22301</b>	<b>21783</b>	<b>20 653</b>	<b>20 850</b>

## TEDDY uppföljningsdel

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.

### 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 ingick 8668 barn i uppföljningsstudien, varav 2525 barn från Skåne.

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. Denna frekvens är högst bland de deltagande TEDDY länderna. Intressant nog var den högre än 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.

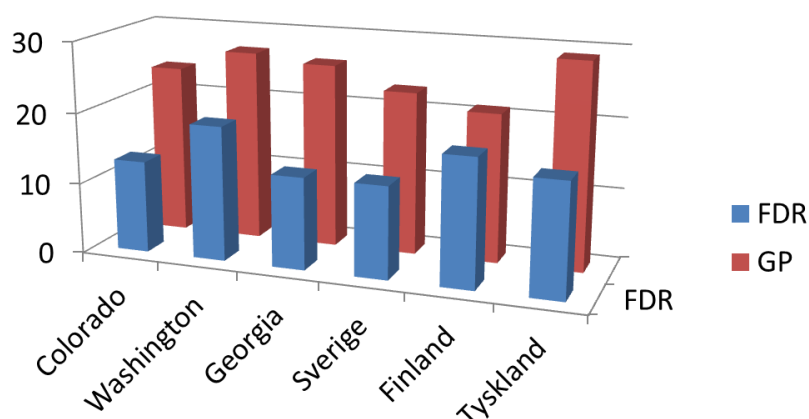
### Allmänna befolkningen och förstegradssläktingar

Under året gjordes flest besök på TEDDY i Malmö: 2591 (49%), följt av Helsingborg 1486 (28%) och Kristianstad 1163 (22%). Under 2011 minskade antalet besök med 1247 (19%) till 5240 besök jämfört med 2010 då totalt 6487 besök gjordes.

Främsta orsaken till att antalet besök på TEDDY-mottagningarna minskar är att barnen blir äldre. Upp till 4 års ålder går barnen på besök var 3:e månad. Enligt studiens protokoll finns det bara två inplanerade besök per år från 4 år ålder och upp till 15 år. Efter 4 års ålder är det endast barn som har utvecklat antikroppar som går på besök var 3:e månad.

### Avhoppare

I figuren nedan visas hur många deltagare som valt att avbryta sitt deltagande i TEDDY. Det är ovanligare att FDR-familjer avbryter sitt deltagande, i genomsnitt har 15% hoppat av jämfört med familjer från den allmänna befolkningen där i genomsnitt 24% (var 4:e) avbrutit sitt deltagande. Andelen som väljer att avbryta deltagandet är förvånansvärt lika vid alla kliniska center. De allra flesta familjer, som avbröt sitt deltagande, gjorde det under de första åren. Det är få avhopp bland de familjer som varit med i studien under flera år.



Figur. Barn som ej längre deltar i TEDDY studien (data från 2011-12-11)

### TEDDY barn med autoantikroppar

Flera barn i den svenska delen av TEDDY har utvecklat en eller flera autoantikroppar. Vid slutet av 2011 fanns det 133 barn som hade eller hade haft minst en autoantikropp vid ett besök på TEDDY-mottagningen. Omkring hälften av dessa barn (n=69) 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 sk. långtidssocker. Ett förhöjt HbA1c kan tyda på att barnet håller på att utveckla diabetes.

Upp till 4 års ålder följs alla TEDDY-barns antikroppsstatus var tredje månad. Från 3 års ålder görs en oral glukostoleranstest (OGTT). I detta test får barnet dricka en glukoslösning och blodglukos 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 hade i slutet av 2011, 27 svenska TEDDY-barn utvecklat diabetes. Det är färre än i den finska delen av TEDDY studien där 35 barn fått sjukdomen. Totalt i hela studien hade vid slutet av 2011, 100 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 följsjukdomar som kan uppstå hos personer med typ 1 diabetes (ögon- nerv- och njursjukdom eller hjärt- och kärlsjukdom).

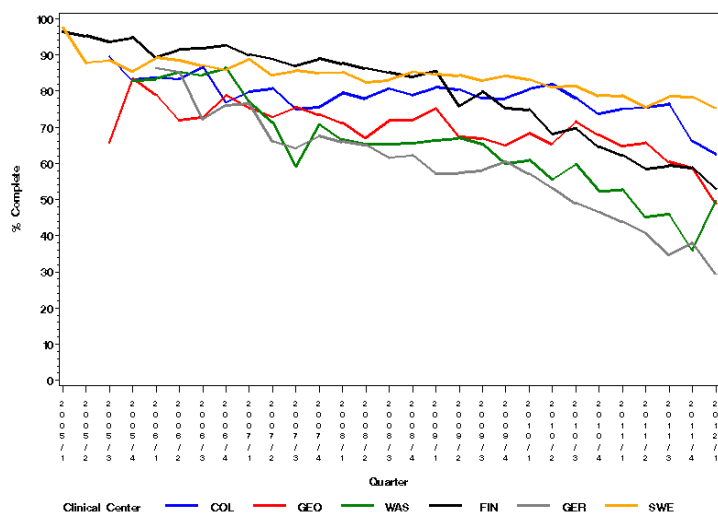
**TEDDY barn som fått celiaki**

Vid 2 års ålder och därefter årligen analyseras TEDDY-barnens blodprov även för förekomst av autoantikroppar mot celiaki med 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 124 barn i Sverige. Inget av dessa barn har ännu 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 TEDDY-besök registrerar TEDDY-familjerna under tre dagar vad barnet äter. Familjerna får 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, illustrerade av den gula linjen i Figur 2.





% 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

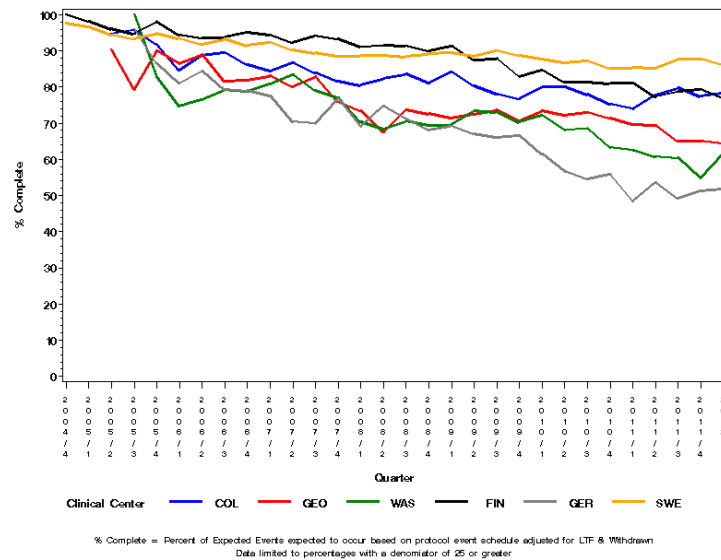
**Figur 2. Andelen familjer som lämnar in kompletta kost-dagböcker vid respektive kliniskt center.**

### Hur många prover har TEDDY-barnen lämnat?

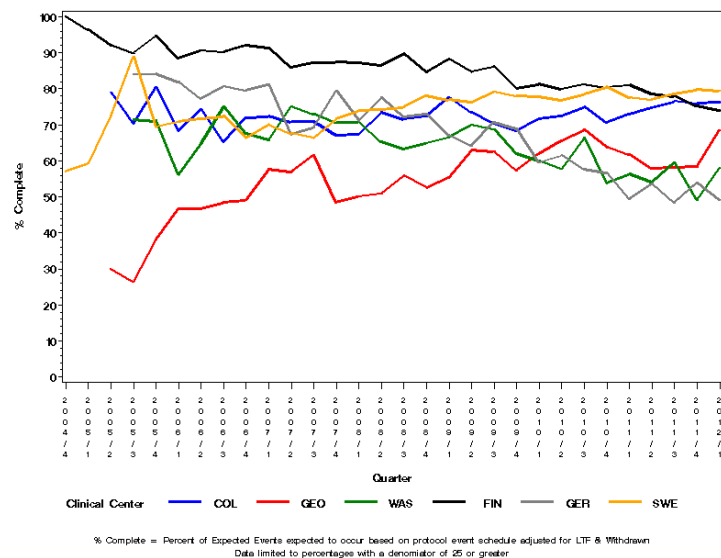
Vid varje besök lämnar TEDDY-barnen ett venöst blodprov (stick i armen). Detta prov fördelas enligt fastställt schema till plasma, serum och vita blodkroppar. Ett serumprov skickas till ett laboratorium i Bristol, England för mätning av autoantikroppar mot GAD65, IA-2 och insulin. Om man vid ett besök inte kan ta ett venöst prov, tas ett kapillärt prov till serum, som användes till analys av autoantikroppar. Samtliga insamlade prover utom "autoantikroppsprovet" 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. Prover från tånaglar för att studera mineralisering lämnas vartannat år dvs vid 2, 4, 6, 8 år osv. HbA1c tas numera vid varje besök på de barn som har eller har haft en autoantikropp.

**Tabell 2. Prover som samlats in från TEDDY-barnen i Skåne 2005 - 2011.**

Prov	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Serum (antikroppsprov)	1056	2240	4066	5111	5431	6487	5240
Plasmaprov	6 237	17 577	35 559	56 700	60993	80676	69656
Röda blodkroppar	549	1 404	3420	3672	11739	5591	2847
Vattenprov	324	364	486	756	3969	6399	3888
Avföringsprov	2016	4200	8940	10 944	9480	10824	8376
Näsprov						4900	4949
Kortisolprov						2511	3577
HbA1c						291	424
Vita blodkroppar						617	2001
Tånaglar						324	647



**Figur 3. Figuren illustrerar antalet inkomna serumprover av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY.**



**Figur 4. Figuren illustrerar antalet inkomna plasmaprover av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY.**

Både när det gäller serumprov och plasmaprover så är svenska familjer (gula linjer) bäst på att lämna prover till TEDDY-studien. Serumprover erhålles i ca 90% av det förväntade antalet. Motsvarande för plasma är omkring 80%.

Antalet rör innehållande delar av blod varierar från 1 (endast antikroppsprov) till 20. Blodprovets volym avgör hur många delar som kan tas om hand. Allt sparas. Ingenting kastas.

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 2011 var 120 605, varav Malmö bidrog med 71 581, Helsingborg med 28 342 och Kristianstad 20 682.

### **Mätning av barnens fysiska aktivitet**

Under hösten 2011 började barnens fysiska aktivitet att med hjälp av en så kallad accelerometer (Actigraph GT3X).

TEDDY-studien söker efter omgivningsfaktorer som kan förklara varför vissa barn får autoantikroppar mot sina betaceller. Nu undersöker vi om fysisk aktivitet hos barn med autoantikroppar påverkar risken för diabetes. Tidigare studier med samma metod har visat att barn med hög fysisk aktivitet mätt med accelerometern hade ett signifikant lägre fasteinsulin.

Frågeställningarna som ska besvaras i TEDDY-studien är om låg fysisk aktivitet, högt BMI och ett intag av en kolhydratrik kost (med högt glykemiskt index) är kopplat till att det tar kortare tid att få diabetes efter det att barnet fått autoantikroppar.

Alla barn som fyllt 5 år erbjuds att vara med i studien. Aktivitetsmätningen görs en gång om året och innebär att barnet bär en liten dosa i ett bälte runt midjan, i sju dygn. Accelerometern är en objektiv metod som mäter barnets rörelser; intensitet, frekvens, varaktighet och aktivitetsmönster.

### **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 23%. Det är framför allt familjer utan typ 1 diabetes som lämnar studien. En plan har utarbetats för åtgärder som skall vidtas för att minska avhoppet.

### **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.

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 arbetar sex dietister och en nutritionskoordinator med denna del av studien.

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 avhopp har fram till nu kommit tidigt i studien. Antalet besök per år minskar till 2 per år från 4 års ålder för de allra flesta barn/familjer. TEDDY studien blir således 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.

Inför 2012 står TEDDY-studien inför flera kommande utmaningar. Det planeras en insamling av prover för analys av ärftliga markörer från föräldrar och syskon till de barn som ingår i TEDDY. Avsikten med att samla in dessa prover är att man ska kunna studera nedärvning av ärftliga faktorer som kan påverka risken att få autoantikroppar.

De familjemedlemmar som så önskar kan även lämna ett prov att bestämma autoantikroppar. Dessa autoantikroppsprover analyseras vid TEDDY-studiens referenslaboratorium i Bristol.

Det planeras även insamling av urinprover från barnen som deltagit i TEDDY. Proverna ska tas vid två tillfällen om året. I dessa prover kan man mäta olika produkter som bildas vid omsättningen av kolhydrater och fetter. Målet är att dels hitta omgivningsfaktorer som skulle kunna förklara varför en del barn fått autoantikroppar. Det andra målet är att hitta tidiga avvikelser i ämnesomsättningen hos de barn som har autoantikroppar och därmed löper ökad risk att utveckla typ 1 diabetes.

Vi kommer dessutom att påbörja en uppföljningsstudie av de barn som utvecklar typ 1 diabetes inom TEDDY. Dessa barn följs med noggranna besök bland annat för mätning av den kroppsegna insulinproduktionen under de tre närmaste åren efter sjukdomsdebut. Till varje barn som utvecklar typ 1 diabetes inom TEDDY kommer ett barn i samma ålder som fått typ 1 diabetes men som ej deltagit i TEDDY att tillfrågas om att delta i denna uppföljning. Denna studien finansieras av Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF). Den uppbyggda organisation som redan finns kring TEDDY med sjuksköterkor, biomedicinska analytiker och biostatistiker kommer att arbeta med även denna studie.

När det gäller barn som utvecklar typ 1 diabetes inom TEDDYstudien innebär detta oftast att deras föräldrar och syskon blir förstagrads släktingar (FDR). Dessa "nyblivna" förstagrads släktingar har vi möjlighet att erbjuda uppföljning av inom TrialNet studien. TrialNet är en internationell studie som följer förstagrads släktingar till de som har typ 1 diabetes. Om vissa kriterier kan uppfyllas, framför allt att personen har utvecklat autoantikroppar mot insulin finns möjlighet att delta i klinisk undersökning med oralt insulin. Idén är att oralt insulin ska framkalla immunologisk tolerans och därigenom förhindra diabetes.

### 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/> (svenska)

### TEDDY studiens medarbetare 2011

#### TEDDY forskningssjuksköterskor

<b>Gertie Hansson</b>	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

<b>Carina Törn</b>	Malmö
Joanna Gerardsson	Malmö
Kobra Ramathi	Malmö
Theodosia Massadakis	Malmö
Rasmus Håkansson (PBMC)	Malmö
Falastin Salami	Malmö
Maria Markan	Malmö
Lina Fransson	Kristianstad
Fredrik Johansen	Helsingborg

#### TEDDY kostgrupp

<b>Carin Andrén Aronsson</b>	Malmö
Maria Månsson Martinez	Malmö
Sara Sibthorpe	Malmö
Emma Nilsson	Malmö
Linda Jonsson	Malmö
Emelie Ericson Hallström	Helsingborg
Sofie Åberg	Helsingborg

#### TEDDY forskargrupp

<b>Åke Lernmark</b>	Malmö
Barbro Lernmark	Malmö
Helena Larsson	Malmö
Daniel Agardh	Malmö
Corrado Cilio	Malmö

#### TEDDY administration

Thomas Gard	Malmö
Data koordinator	
Anita Nilsson	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; PubMed Central ID: PMC2977947)
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; PubMed Central ID: PMC3032020 Available on 2012/5/1)
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; PubMed Central ID: PMC3110538 Available on 2012/8/1)
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; PubMed Central ID: PMC3226663)
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 for the TEDDY Study Group, *Pediatric Diabetes*. 2011 May 12. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00774.x. (Epub ahead of print) (PubMed ID: 21564455; PubMed Central ID: PMC3315186 Available on 2012/12/1)
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, *Contemporary Clinical Trials*. 2011; 32 (2011): 517–523. (PubMed ID: 21419878; PubMed Central ID: PMC3118988 Available on 2012/7/1)
15. Infant and Childhood Diet and Type 1 Diabetes Risk: Recent Advances and Prospects. Jill M. Norris, *Current Diabetes Reports*. 2010;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, *Journal of Food Composition and Analysis*. 2011;

Volume 24, Issue 4-5: 494-505. (PubMed ID: 22058606; PubMed Central ID: PMC3205351 Available on 2012/6/1)

17. Reduced Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Young Children Participating in Longitudinal Follow-Up, Helena Elding Larsson, Kendra Vehik, Ronny Bell, Dana Dabelea, Lawrence Dolan, Catherine Pihoker, Mikael Knip, Riitta Veijola, Bengt Lindblad, Ulf Samuelsson, Reinhard Holl, Michael Haller on behalf of the TEDDY Study Group, SEARCH Study Group, Swediabkids Study Group, DPV Study Group and Finnish Diabetes Registry Study Group, *Diabetes Care*. 2011 Nov; 34(11): 2347-2352. (PubMed ID: 21972409; PubMed Central ID: PMC3198296 Available on 2012/11/1)
18. Effectiveness of an Informational Video Method to Improve Enrollment and Retention of a Pediatric Cohort, Patricia Gesualdo, Lisa Ide, Marian Rewers, Judith Baxter, *Contemporary Clinical Trials*. 2012 Mar; 33(2): 273-8. (PubMed ID: 22101229; PubMed Central ID: PMC3268864 Available on 2013/3/1)
19. Differences in recruitment and early retention among ethnic minority participants in a large pediatric cohort: The TEDDY Study, Baxter J, Vehik K, Johnson SB, Lernmark B, Roth R, Simell T and the TEDDY Study Group, *Contemporary Clinical Trials*. 2012 Jul;33(4):633-640. (PubMed ID: 22484339)
20. Performance of glycated hemoglobin (HbA1c) as an early diagnostic indicator of type 1 diabetes in children and youth. Kendra Vehik, David Cuthbertson, David Boulware, Craig Beam, Henry Rodriguez, Laurent Legault, Mila Hyytinen, Marian Rewers, Desmond A. Schatz, Jeffrey P. Krischer, *Diabetes Care* 2012 Jun 14 epub. (PubMed ID: 22699293)

In-press manuscripts:

1. Reasons for staying as a participant in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) longitudinal study. Barbro Lernmark, Kristian Lynch, Lori Ballard, Judith Baxter, Roswith Roth, Tuula Simell and Suzanne Johnson and the TEDDY Study Group, *Journal of Clinical Trials*. 2012 In Press