



TEDDY studien

(The Environmental Determinants of Diabetes in the Young)

Årsrapport 2012



Bakgrund

Tillgång till insulin till kroppens celler är en förutsättning för att vi ska kunna leva. Hormonet insulin frisätts från insulinproducerande celler i de Langerhanska öarna i bukspottskörteln. Insulin fungerar som en nyckel som öppnar upp kroppens celler för energi från födan. Vid typ 1 diabetes är produktionen av insulin otillräcklig eller saknas helt till följd av att kroppens eget immunsystem angripit de insulinproducerande cellerna. Detta immunologiska angrepp är mycket specifikt och riktar sig enbart mot de insulinproducerande cellerna medan intilliggande celler är intakta. De bakomliggande orsakerna som utlöser detta immunologiska angrepp är hittills okända.

TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) studien är världens största uppföljningsstudie där forskare från olika länder använder ett gemensamt protokoll för att försöka besvara frågan varför barn med en ärftlig benägenhet först utvecklar autoantikroppar mot de insulinproducerande cellerna och varför en del av dessa barn senare utvecklar typ 1-diabetes. En person 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%. I Sverige får två barn varje dag typ 1-diabetes. 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. Uppskattningsvis diagnosticeras sex vuxna med autoimmun (typ 1) diabetes varje dag.

Typ 1-diabetes är således en autoimmun sjukdom där det egna immunsystemet angriper de insulinproducerande cellerna. Autoantikroppar påvisas genom ett enkelt blodprov. Autoantikropparna kan användas för att förutsäga att en person är på väg att få diabetes. Vid typ 2-diabetes är det beta-cellerna som fungerar dåligt och insulinresistens är vanligt förekommande dvs en nedsatt effekt av insulin på kroppens olika organ.

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.

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.

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.

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 bildas mot olika proteiner i de insulinproducerande cellerna som ett tecken på att det egna immunsystemet har gått till angrepp. Vi bestämmer 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 utvecklas diabetes hos barn som har två eller flera autoantikroppar? 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 numera alla fyra typer av autoantikroppar.

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

TEDDY startades 2004 och har således pågått i snart 10 år. Från september 2004 till och med sista februari 2010 undersöktes nyfödda barn för möjligt deltagande i 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 förbereder proverna enligt ett fastställt protokoll.

Kostgruppen registrerar data från de matdagböcker, som föräldrarna för över barnens kost. Näringsvärdet på det barnen äter beräknas och lagras i TEDDY's databas.

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, 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 1 redovisas TEDDY studiens intäkter och utgifter under åren 2006 - 2012. 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 2012

Tabell 1. TEDDY studiens inkomster och utgifter samt resultat under 2006 – 2012.

Intäkter(tkr)–samtliga från NIH	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Grundanslag LU	4530	4715	6072	6466	7380	7537	7537
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	3031	3292	3701	3891	1840	0	0
Prestationsersättning SUS	3477	6089	9514	13699	15949	14372	1400
Summa Intäkter (tkr)	11038	14096	19287	24056	25169	21909	21537
Kostnader (tkr)							
Personalkostnader – TEDDY prestation	6315	8606	11091	13982	13095	12281	12500
Hyreskostnader (Malmö, Helsingborg, Kristianstad, Ystad, Simrishamn)	890	1777	1610	1409	2976	3095	3200
Reseersättning till föräldrar	296	442	705	945	1086	989	950
Driftskostnader	1047	1320	1417	1862	2092	2007	2000
Reagenser och läkemedel (bl a EMLA och plåster)	873	1480	1493	1733	552	447	400
Overhead Lunds universitet	243	300	486	373	467	538	600
Overhead Region Skåne	712	715	812	1075	1515	1296	1200
Summa kostnader (tkr)	10461	14640	17614	22301	21783	20653	20850

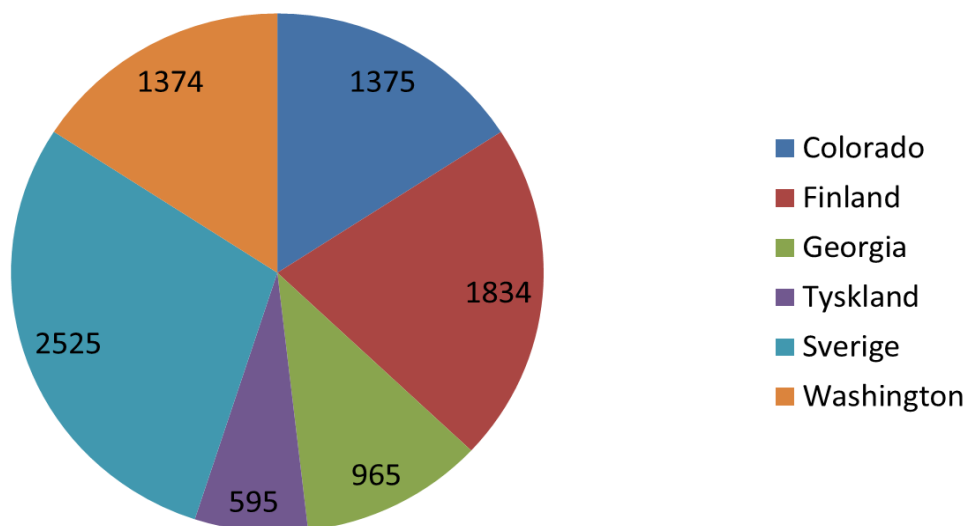
TEDDY uppföljningsdel

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 8668 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. Denna frekvens är högst bland de deltagande TEDDY-klinikerna - till och med

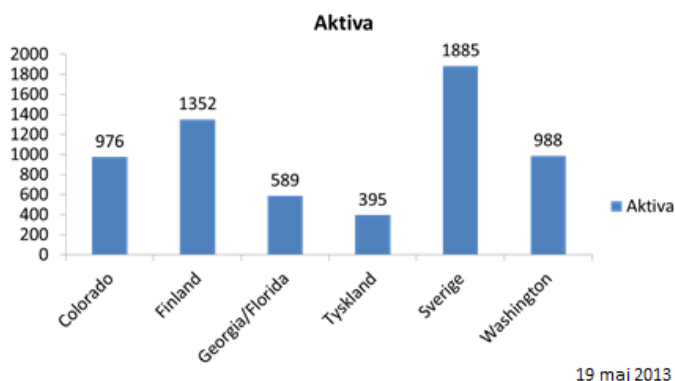
högre än frekvensen i Finland, som är det land med högst incidens av typ 1-diabetes i världen. Sverige har näst högst incidens. Finlands FDR-barn hade den högsta ärftliga risken – 31% - jämfört med 21 % av de skånska FDR-barnen.



Figur 1. Figuren visar hur många TEDDY barn som deltar vid de olika internationella centren.

De yngsta barnen som ingår i uppföljningsdelen fyllde 2 år i februari 2012 och de äldsta barnen fyllde 8 år i september 2012. Det betyder att några av barnen redan har fullföljt mer än halva studie-tiden. I hela studien är det 6185 familjer som är aktiva deltagare. Totalt har vi i Sverige 1885 familjer som regelbundet besöker någon av de tre TEDDY-mottagningarna i Skåne. Det betyder att 30% (1885/6185) av TEDDY-studiens deltagare återfinns inom Region Skånes upptagningsområde (Figur 2).

Aktiva familjer-kvar i TEDDY, totalt 6185

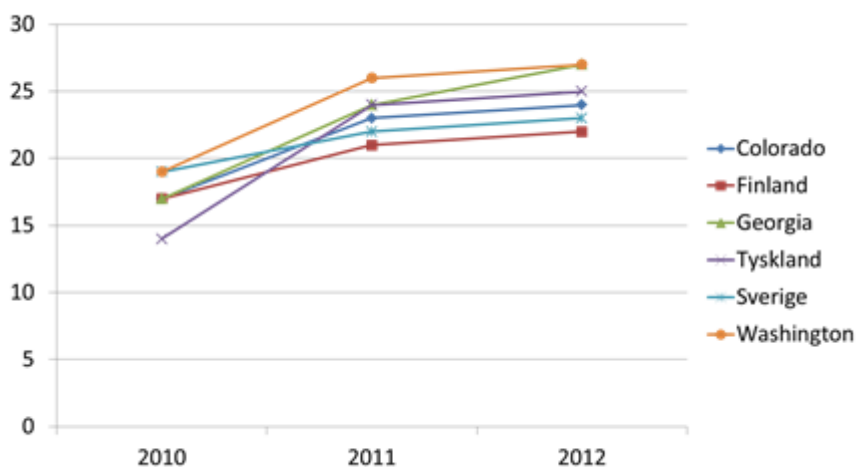


Figur 2. Figuren visar antalet aktiva familjer i hela TEDDYstudien.

Besök på TEDDY-mottagningarna

Under 2012 gjordes flest besök på TEDDY i Malmö: 2230 (49%), följt av Helsingborg 1241 (28%) och Kristianstad 1062 (22%). Under 2012 minskade antalet besök med 707 (13%) till 4533 besök jämfört med 2011 då totalt 5240 besök gjordes. Om man jämför med toppåret 2010 då det gjordes flest antal besök (6487) så har antal besök minskat med 31% (1954). 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



Figur 3. Barn som ej längre deltar i TEDDY studien (data från 2010-06-30 tom 2012-05-19)

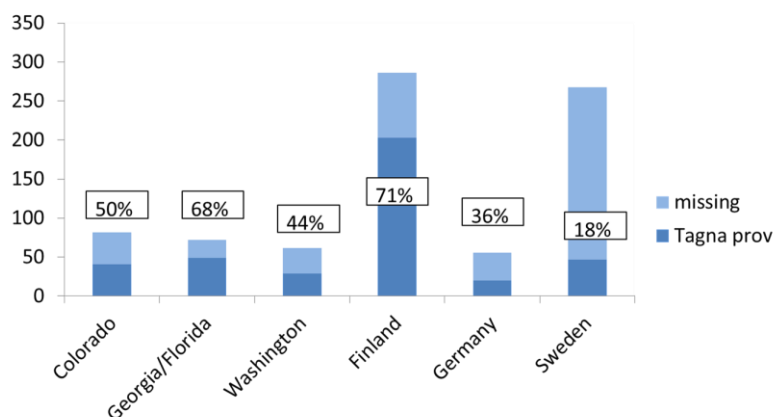
I figur 3 ovan visas hur många antal deltagare som valt att avbryta sitt deltagande i TEDDY vid de olika kliniska centren. Under 2010 hade 19% av de svenska familjerna valt att avbryta sitt deltagande i TEDDY vilket var den högsta andelen tillsammans med Washington. Därefter har vi lagt ner stora ansträngningar på att behålla de deltagande familjerna i studien och det har visat sig att ansträngningarna varit lyckosamma eftersom vi nu (2012) har den näst lägsta andelen avhoppare dvs 23%; endast Finland har lägre andel (22%) (Figur 3). Sjuksköterskorna har återkontaktat en del familjer (de som har medgivit att kunna återkontaktas) som tidigare avbrutit sitt deltagande och en del av dessa familjer har återupptagit sitt deltagande i studien.

TEDDY barn med autoantikroppar

Flera barn i den svenska delen av TEDDY har utvecklat en eller flera autoantikroppar. Det fanns vid slutet av 2012, 158 barn som hade eller hade haft minst en autoantikropp vid ett besök på TEDDY-mottagningen. Omkring hälften av dessa barn (n=84) 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 blodglukosnivå 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 Columbia, MO) i TEDDY.

Upp till 4 års ålder följs alla TEDDY-barns antikropsstatus var tredje månad. Från 3 års ålder görs en oral glukostoleranstest (OGTT) om barnet utvecklat autoantikroppar. 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 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. Från början mättes enbart kapillära prover för blodsocker mätning på lokal utrustning på TEDDY-kliniken, men från och med 2012 tas även venösa prover vid tiden 0 (glukos, C-peptid och insulin), där plasma skickas till ett laboratorium i Seattle för analys (Figur 4).

OGTT, 0-glucose



Figur 4. Figuren illustrerar hur stor andel av TEDDY-barnen som har minst två autoantikroppar som har gjort en oral glukos toleranstest (OGTT).

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 hjärnödem, 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 2012, 36 svenska TEDDY-barn utvecklat diabetes. Det är färre än i den finska delen av TEDDY studien där 42 barn utvecklat typ 1 diabetes. Totalt 138 barn i hela studien hade vid slutet av 2012, utvecklat typ 1 diabetes. Allvarligare 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).

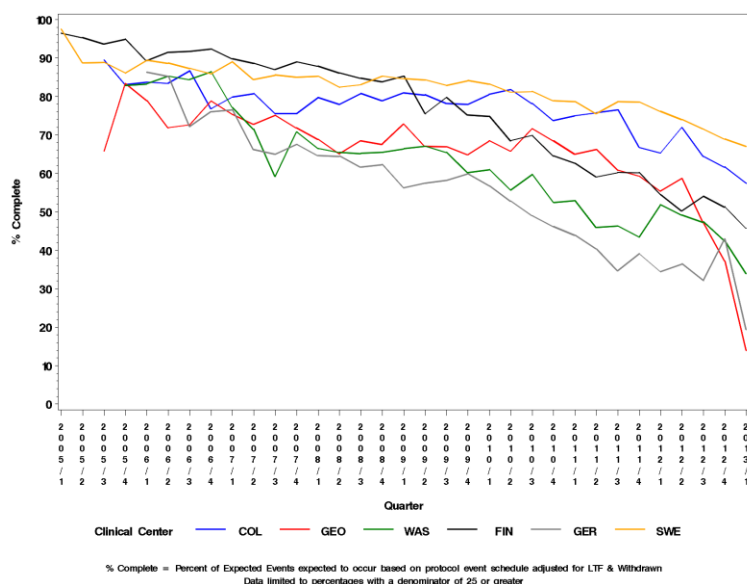
TEDDY barn som fått celiaki

Vid 2 års ålder och därefter årligen analyseras TEDDY-barnens blodprov även för förekomst av autoantikroppar mot 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 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 5.



Figur 4. Andelen familjer som lämnar in kompletta kost-dagböcker vid respektive kliniskt center.

Under 2011 började man att mäta barnens fysiska aktivitet genom att barnen fick bära på sig en liten mätare som bärs i ett bälte runt midjan under en vecka, en gång per år. Mätaren är i storlek ungefär som ett armbandsur. Mätaren registrerar all fysisk aktivitet som barnet utför under denna tid. De svenska familjerna har varit bäst på utföra dessa mätningar.

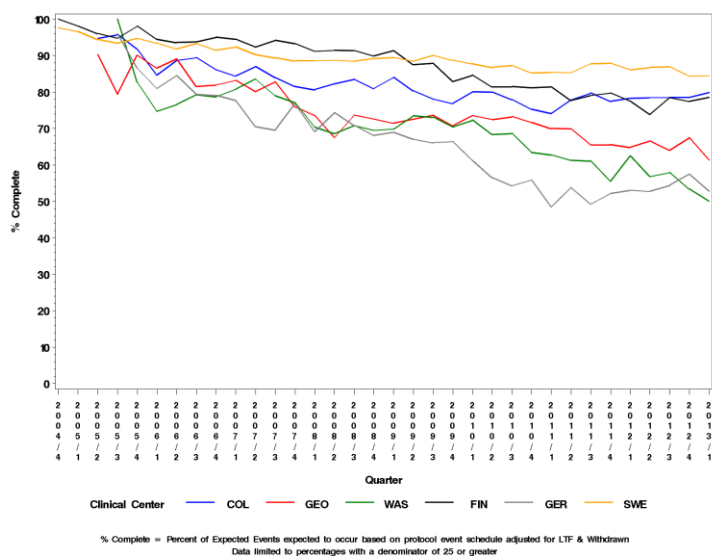
Hur många prover har TEDDY-barnen lämnat?

Tabell 2. Prov som samlats in från TEDDY-barnen i Skåne 2005 - 2012.

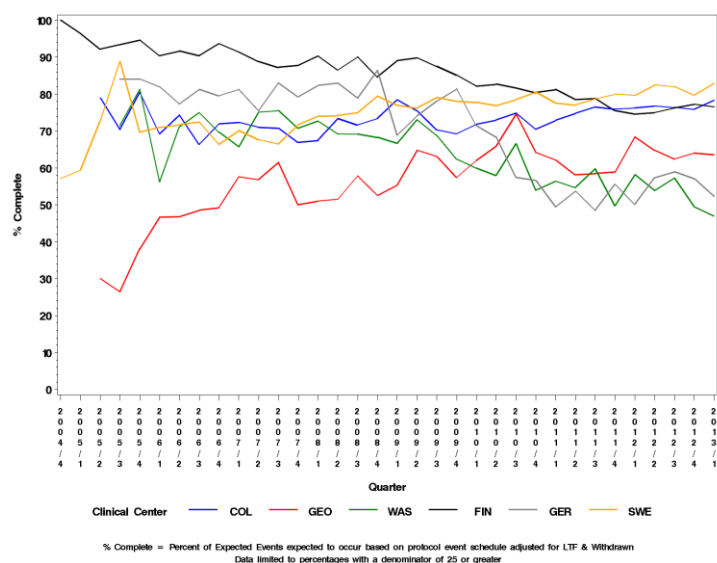
Prov	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Serum (antikroppsprov)-studiedeltagare	1056	2240	4066	5111	5431	6487	5240	2230
Antikroppsprov-familjemedlemmar								2756
Plasmaprov	6 237	17 577	35 559	56 700	60993	80676	69656	61737
Vita blodkroppar	549	1 404	3420	3672	11739	5591	2847	2415
Vattenprov	324	364	486	756	3969	6399	3888	5184
Avföringsprov	2016	4200	8940	10 944	9480	10824	8376	5976
Näsprov						4900	4949	4165
Cortisolprover						2511	3577	2940
HbA ₁ C						291	424	580
PBMC						617	2001	4655
Tånaglar						324	647	726
OGTT								294
DNA-prov, familjemedlemmar								2976

Blodprover från studie-deltagarna

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. Prov från tånaglar för att studera mineralisering lämnas vartannat år dvs vid 2, 4, 6, 8 år osv. Hur antalet rör varierat mellan olika år återfinns i tabell 2.



Figur 5. Figuren illustrerar antalet inkomna serumprover av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY



Figur 6. Figuren illustrerar antalet inkomna plasmaprover av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY

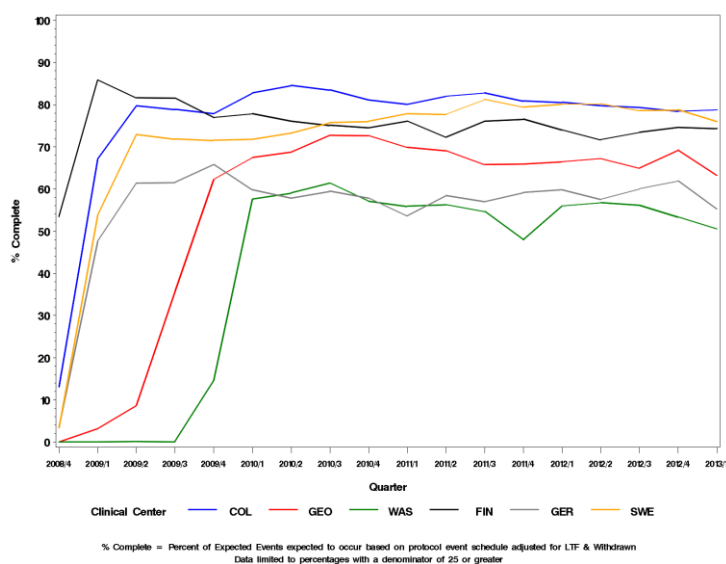
Både när det gäller serumprover (Figur 5) och plasmaprover (Figur 6) så är det svenska familjer (gula linjer) som är bäst på att lämna prover till TEDDY-studien. Serumprover erhålles i ca 90% av det förväntade antalet och när det gäller plasmaprover erhålles omkring 80% av det förväntade antalet.

Antalet rör innehållande delar av blod varierar från 1 (endast antikroppsprov) till 22 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 2012 var 118.411 st, varav majoriteten i Malmö (68.746, 58%), 24% (27.905) i Helsingborg och 12% (14.742) i Kristianstad.

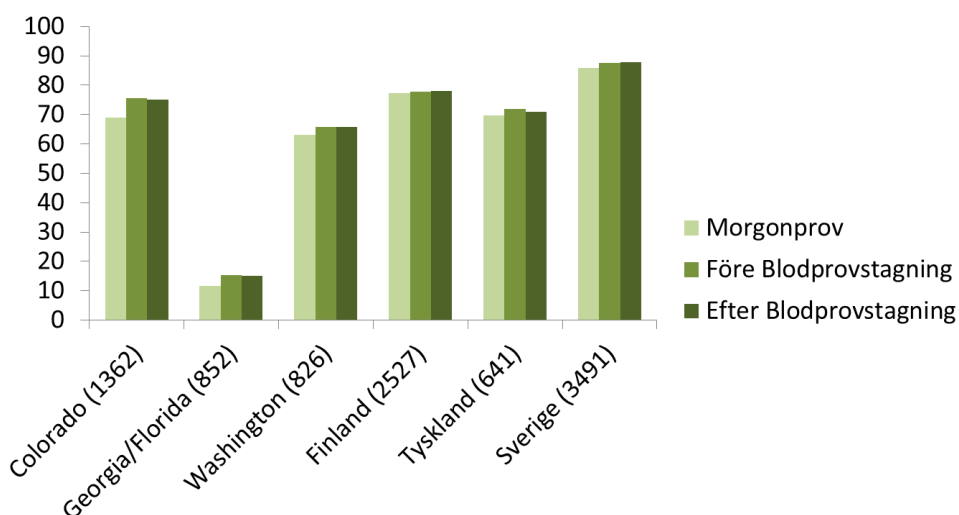
HbA1c som är ett mått på glykosylering av hemoglobin ofta kallat "långtidssocker" tas numera vid varje besök på de barn som har eller har haft en autoantikropp.

Prover utöver blod-prover från studie-deltagarna

Under 2009 började man ta ett prov i näsan på studiedeltagarna i TEDDY för att ta reda på om de utsatts för något luftburet smittoämne. De svenska barnen har tålmodigt låtit TEDDY-personalen att ta dessa prover och de svenska barnen har tillsammans med barnen från Colorado lämnat flest näsprov (Figur 7).

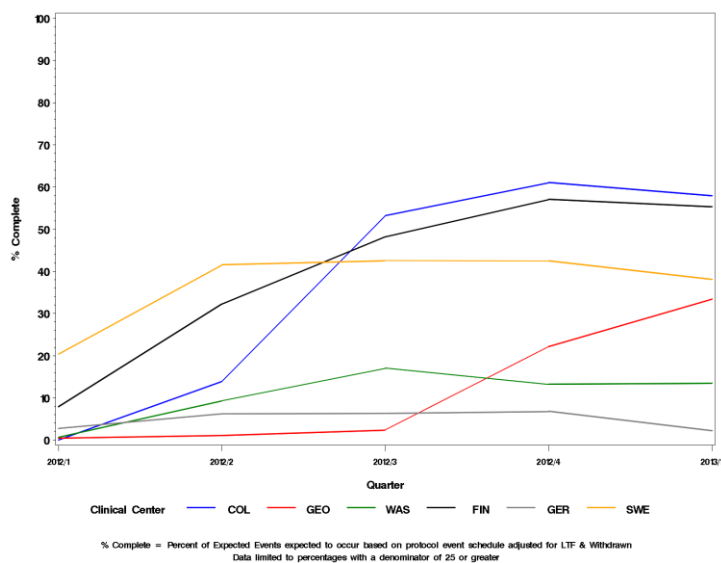


Figur 7. Figuren ovan visar andelen inkomna näsprover av det förväntade antalet. Proverna från Sverige illustreras av den gula linjen.



Figur 8. Andelen familjer som lämnar kortisolprover till TEDDY.

Som framgår av Figur 8 är de svenska familjerna bland de flitigaste när det gäller att lämna kortisolprover. Mer än 80% av de förväntade proverna har erhållits hittills. Kortisol insöndras från binjurebarken till blodet vid stressreaktioner. Vidare utsöndras kortisol till saliven och provtagningen kan göras på ett enkelt sätt genom att man stoppar in en liten pinne, som har en liten tuss av cellstoff i toppen, i munnen på barnet. När cellstoffet kommer i kontakt med saliven så går saliven in i toppen. Sedan kan man genom centrifugeringsförfarande på laboratoriet erhålla den kortisol innehållande saliven. Saliven fryses in för mätning av kortisol. Kortisolprov tas vid 42, 54 och 66 månaders-besöken. Det första provet tas av föräldrarna på morgonen när barnet vaknat. Nästa prov tas av TEDDY-personal när familjen kommit till TEDDY-mottagningen och det sista provet tas 20 minuter efter avslutad blodprovstagning.



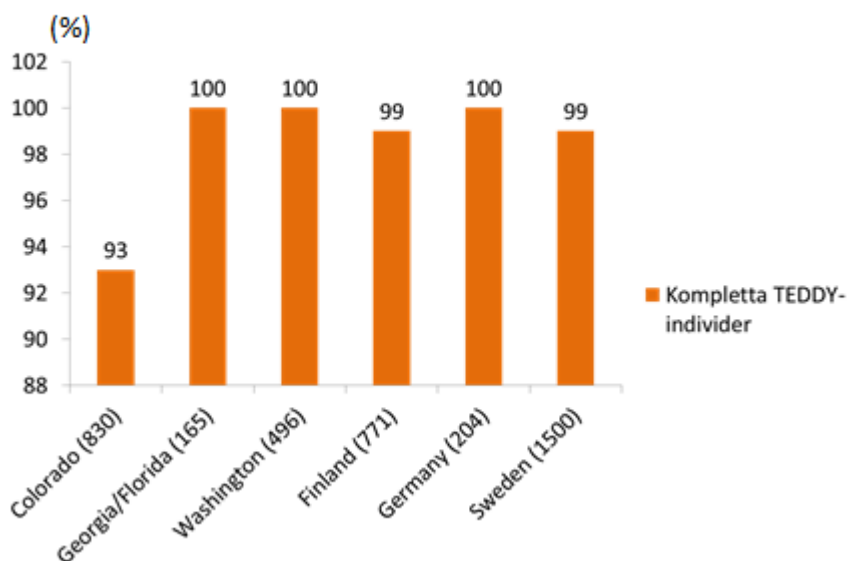
Figur 9. Andelen familjer som lämnar urinprov till TEDDY.

Resultaten i Figur 9 illustrerar antalet lämnade urinprover till TEDDY (gul linje). Insamlingen av urinprover påbörjades under 2012 och görs två gånger per år från det att barnet fyllt tre år. Hittills har vi fått in urinprov från omkring 40% av det förväntade antalet. Urinprovet ska användas för att mäta nedbrytningsprodukter från kolhydrater och protein från ämnesomsättningen. Urinproverna är mycket känsliga och måste frysas ned vid -70°C inom 6 timmar från provtagningstillfället. Detta medför att vi inte har möjlighet att erhålla urinprover från de familjer som flyttat från regionen och som tar blodprover på en vårdcentral, vilka sedan skickas till TEDDY-laboratoriet i Malmö för vidare omhändertagande. Vi har inte heller möjlighet att erhålla urinprov från de barn som besöker satellit-mottagningarna i Simrishamn och Ystad.

Prover från familje-medlemmar till TEDDY barn

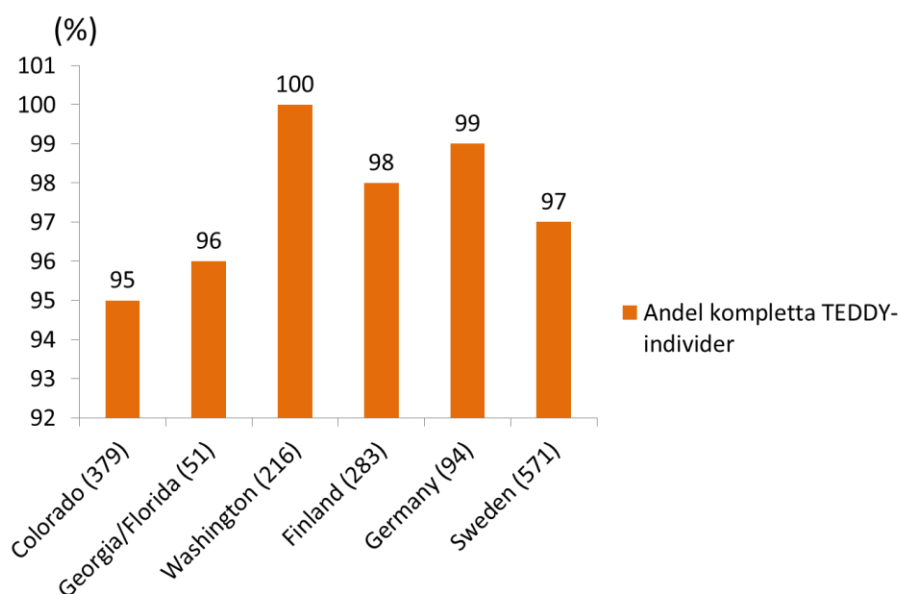
En stor utmaning för hela TEDDY-studien var att under 2012 samla in prover från föräldrar och syskon till de barn som är studie-deltagare i TEDDY. Dels togs ett prov för att man ska kunna studera arvsanlag som är av betydelse för utveckling av typ 1 diabetes och dels togs ett blodprov för att man ska kunna mäta autoantikroppar mot de insulinproducerande cellerna (samma typ av autoantikroppar som mäts hos TEDDY-barnen). Familjerna har visat ett stort intresse för denna provtagning och personalen har gjort ett fantastiskt arbete med att samla in proverna, vilket medfört att provtagningen i stort sett blivit komplett på bara några få månader. För att en studie-deltagare ska räknas som komplett inom TEDDY krävs att båda föräldrarna har lämnat blodprov för att vissa statistiska beräkningar ska kunna bli fullständiga (Figur 10-15).

Föräldra-prov, DNA

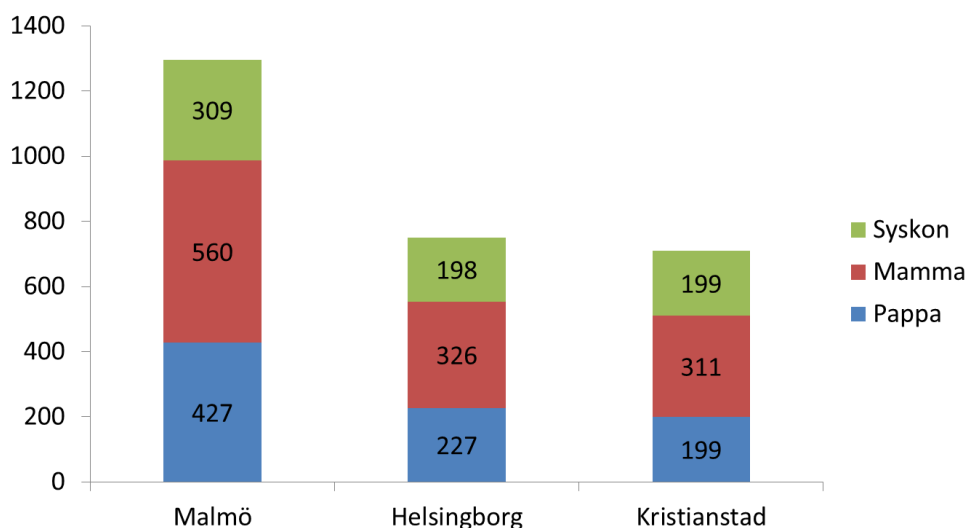


Figur 10. Illustration av hur stor andel av deltagarna i TEDDY som blivit kompletta med avseende på att båda föräldrarna lämnat blod-prov för analys av arvsanlag av betydelse för utveckling av typ 1 diabetes.

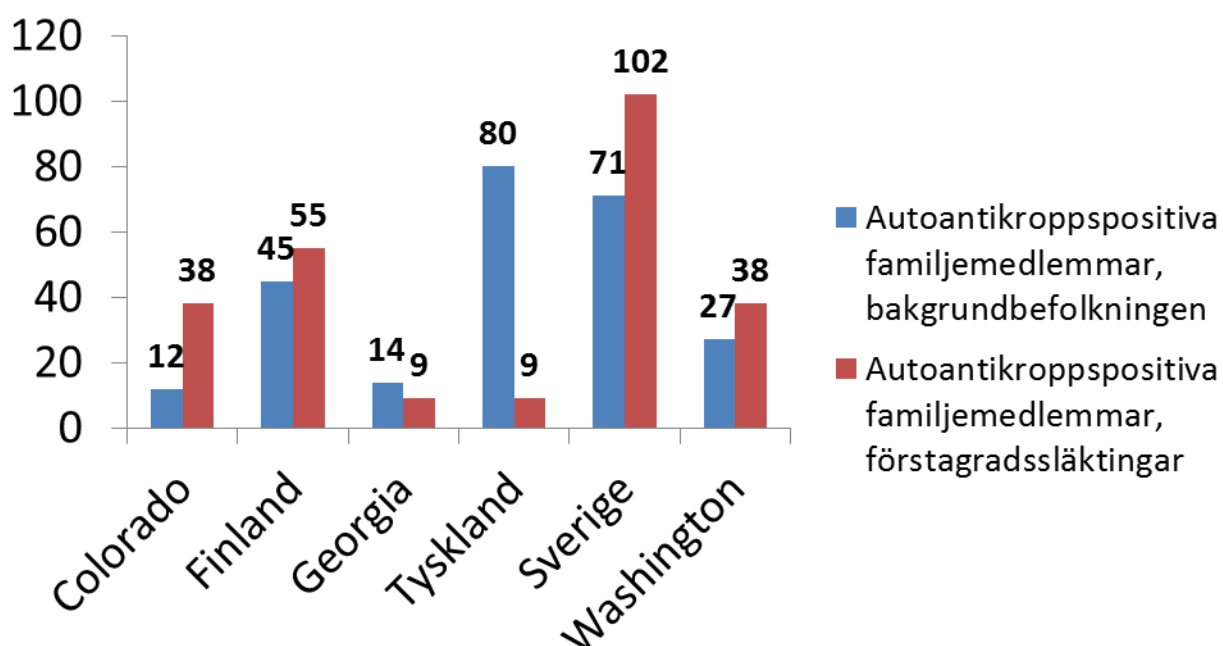
Syskon-prov, DNA



Figur 11. Illustration av hur stor andel av deltagarna i TEDDY som blivit kompletta med avseende på att deras syskon lämnat blod-prov för analys av arvsanlag av betydelse för utveckling av typ 1 diabetes.



Figur 12. Figuren illustrerar hur många mammor, pappor och syskon som lämnat blod-prov för mätning av autoantikroppar mot de insulin-producerande cellerna vid respektive mottagning. Totalt 2756 familje-medlemmar lämnade blod-prov under 2012.



Figur 13. Figuren visar antalet familjemedlemmar som var antikroppspositiva vid de olika kliniska centren.

Totalt 500 familjemedlemmar i hela TEDDY studien var autoantikroppspositiva och hälften av dessa kom från de familjer där någon i familjen redan hade typ 1 diabetes. Antalet familjemedlemmar som var autoantikroppspositiva varierade stort mellan de kliniska centren. Totalt 173 familjemedlemmar var autoantikroppspositiva i Sverige, varav 102 kom från familjer där någon i familjen redan hade typ 1-diabetes, i många fall var det

den autoantikroppspositiva familjen-medlemmen som var den som var diagnosticerad med typ 1-diabetes. Totalt 71 av de svenska familjemedlemmarna som tillhörde bakgrundsbefolkningen var autoantikroppspositiva (Figur 13). Dessa autoantikroppspositiva familjemedlemmar, som således har förhöjd risk för typ 1-diabetes kommer nu också att följas på samma sätt som TEDDY-barnen.

Analyser av TEDDY prover

I takt med att antalet barn som utvecklar autoantikroppar och i ett senare skede typ 1-diabetes så har också den statistiska säkerheten vid olika beräkningar ökat. Därför har det nu blivit dags att välja ut prover från de barn som utvecklat autoantikroppar och autoantikroppsnegativa kontrollbarn. Under hösten 2012 gjordes matchningen mellan dessa. Proverna plockades ut från TEDDY studiens gemensamma biobank i Maryland, USA och skickades ut till laboratorier runt om i världen som är de skickligaste på att utföra analyser inom specifika områden.

Användning av kosttillskott när TEDDY mammorna var gravida.

Syftet med studien var att studera kosttillskottsanvändning under graviditeten hos kvinnor vars barn nu deltar i TEDDY-studien. I analysen ingick 7326 TEDDY mammor från alla fyra länder. Resultaten visade att de allra flesta (92%) någon gång under graviditeten använd någon typ av tillskott. Tillskott som innehöll D-vitamin användes av 65% och det var vanligare bland amerikanska mammor (85%) att äta D-vitamin. Användning av tillskott som innehåller fettsyror Omega-3 var mindre vanligt, bara 16% av mammorna rapporterade detta. Vanligast var det bland kvinnor från Tyskland och USA. Dock kunde man se att Omega-3 användande ökade bland mammorna under perioden 2005 – 2010. Det var vanligare att en mamma åt kosttillskott under graviditeten om hon var gravid med sitt första barn. Kvinnor med lägre utbildningsnivå, yngre än 25 år, som rökte under graviditeten eller som var överviktiga (BMI > 25) använde vitamin D och Omega-3 tillskott i mindre utsträckning.

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 26% (2012). 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.

JDRF-follow-up

Under 2012 startade vi en uppföljningsstudien av de barn som utvecklar typ 1-diabetes inom TEDDY. Dessa barn följs under de tre närmaste åren efter sjukdomsdebut med noggranna besök bland annat för mätning av den kroppsegna insulinproduktionen. Till varje barn som utvecklar typ 1-diabetes inom TEDDY tillfrågas ett barn i samma ålder som utvecklar typ 1-diabetes

men som ej deltagit i TEDDY. Dessa kontroller följs sedan på samma sätt som TEDDY-barnen. Den uppbyggda organisation som redan finns kring TEDDY med sjuksköterskor, biomedicinska analytiker och biostatistiker arbetar med även denna studie.

Hittills är det totalt 21 TEDDY-barn och 11 kontroller som valt att delta i studien. Det är 9 TEDDY-barn från Sverige och 5 kontroller.

JDRF-follow-up finansieras av Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF).

TrialNet

När det gäller barn som utvecklar typ 1-diabetes inom TEDDYstudien innebär detta oftast att deras föräldrar och syskon blir förstegradssläktingar till någon som har typ 1 diabetes eftersom de flesta som utvecklar typ 1-diabetes inte har någon nära släkting. Dessa "nyblivna" förstegradssläktingar har vi möjlighet att erbjuda uppföljning av inom TrialNet studien. TrialNet är en internationell studie som följer förstegradssläktingar till de som har typ 1-diabetes. I TrialNet kan man lämna prov för analys av autoantikroppar om man är 1-45 år och har en nära släkting som har typ 1-diabetes. Inom TrialNet har vi också möjlighet att erbjuda de deltagare som har insulinautoantikroppar och minst en annan autoantikropp att gå med i en preventionsstudie där man får oralt insulin i syfte att fördröja eller förhindra att typ 1-diabetes bryter ut.

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.

Under 2012 har vi påbörjat provtagning av HbA1c och OGTT som skickas för analys i USA. För närvarande har vi inte nått upp till lika hög andel som övriga kliniska center för just dessa provtyper, men det är något som vi kommer att arbeta med att förbättra under kommande år. Insamlingen av urinprover är också den en ny provtyp som påbörjats under 2012 och där barnen behöver vänja sig vid att det är ett nytt moment att medverka i. När det gäller insamling av övriga provtyper såsom serum, plasma, näsprover, kortisolprover, familje-prover så har Sverige uppnått utmärkta resultat.

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

Vår förhoppning är att det kommer att genereras intressanta och tillförlitliga fynd nu när resultaten från de biokemiska undersökningarna kopplas samman med data från frågeformulär och matdagböcker. Vi ser med spänning fram emot att vara delaktiga i att bearbeta och tolka dessa resultat!

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

TEDDY forskningssjuksköterskor

Gertie Hansson	Malmö
Åsa Wimar	Malmö
Monica Sedig Järvirova	Malmö
Jessica Melin	Malmö
Maria Ask	Malmö
Monika Hansen	Malmö
Erika Trulsson	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 Rahmati	Malmö

Theodosia Massadakis	Malmö
Rasmus Håkansson	Malmö
Zeliha Mestan	Malmö
Maria Markan	Malmö
Lina Fransson	
	Kristianstad
Fredrik Johansen	
	Helsingborg

TEDDY kostgrupp

Carin Andrén Aronsson	Malmö
Maria Månsson Martinez	Malmö

Sara Sibthorpe	Malmö
Linda Jonsson	Malmö
Emma Nilsson	Malmö
Emelie Ericson Hallström	Helsingborg
Sofia Åberg	Helsingborg

TEDDY forskargrupp

Åke Lernmark	Malmö
Helena Elding 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)
 21. Use of dietary supplements in pregnant women in relation to sociodemographic factors – a report from the Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. Aronsson CA, Vehik K, Yang J, Uusitalo U, Hay K, Joslowski G, Riikonen A, Ballard L, Virtanen SM, Norris JM. *Public Health Nutr* 2013 Mar 4:1-13 Epub. (Pub Med ID: 23452986)
 22. Next generation sequencing for viruses in children with rapid-onset type 1 diabetes. Lee HS, Briese T, Winkler C, Rewers M, Bonifacio E, Hyoty H, Pflueger M, Simell O, She JX, Hagopian W, Lernmark A, Akolkar B, Krischer JP, Ziegler AG; The TEDDY Study group. *Diabetologia* 2013 May 9. Epub. (Pub Med ID: 23657799)
 23. Methods, quality control and specimen management in an international multi-center investigation of type 1 diabetes: TEDDY. Vehik K, Fiske SW, Logan CA, Agardh D, Cilio CM, Hagopian W, Simell O, Roivainen M, She JX, Simell O, Roivainen M, She JX, Briese T, Oikarinen S, Hyoty H, Ziegler AG, Rewers M, Lernmark A, Akolkar B, Krischer JP, Burkhardt BR; The TEDDY Study Group. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 May 14 Epub (Pub Med ID: 23674484).