Årsrapport 2014

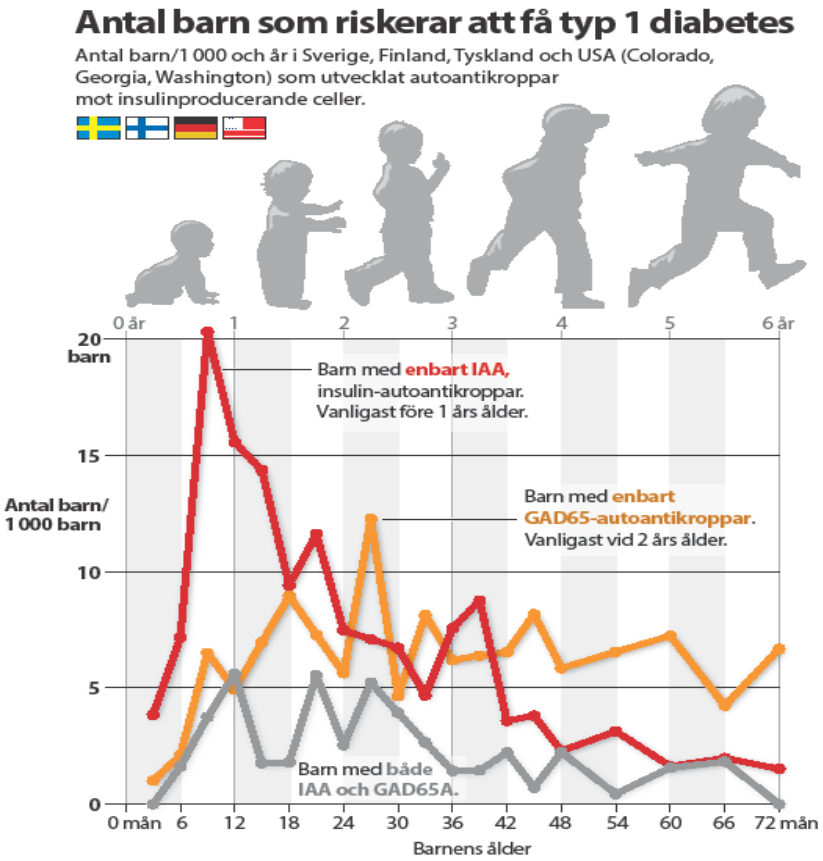
TEDDY - Omgivningsfaktorer för typ 1-diabetes och celiaki hos barn

Innehållsförteckning

1. **Sammanfattning – ”TEDDY har ett resultat”**
2. **Bakgrund TEDDY-studien**
3. **Typ 1-diabetes - är en sjukdom i två steg**
4. **Glutenintolerans – celiaki - utvecklas också i två steg**
5. **TEDDY-studiens organisation**
   Internationellt
   Region Skåne
6. **TEDDY-studiens finansiering och balansräkning**
7. **TEDDY uppföljningsdel**
8. **Besök på TEDDY-mottagningarna**
9. **TEDDY-barn med autoantikroppar och senare diabetes**
10. **TEDDY-barn som utvecklat tTG autoantikroppar (TGA) och celiaki**
11. **Blodprover från TEDDY-barnen**
12. **Blodprover från föräldrar och syskon till TEDDY-barnen**
13. **TEDDY Follow-Up**
14. **Andra resultat från TEDDY-studien**
15. **Utomstående granskning av TEDDY-studien**
16. **TEDDY-studiens hemsidor**
17. **TEDDY-studiens medarbetare**
18. **TEDDY-publikationer**

Ansvarig TEDDY-årsrapport: Docent Carina Törn, Carina.Torn@med.lu.se

1. Sammanfattning – ”TEDDY har ett resultat”



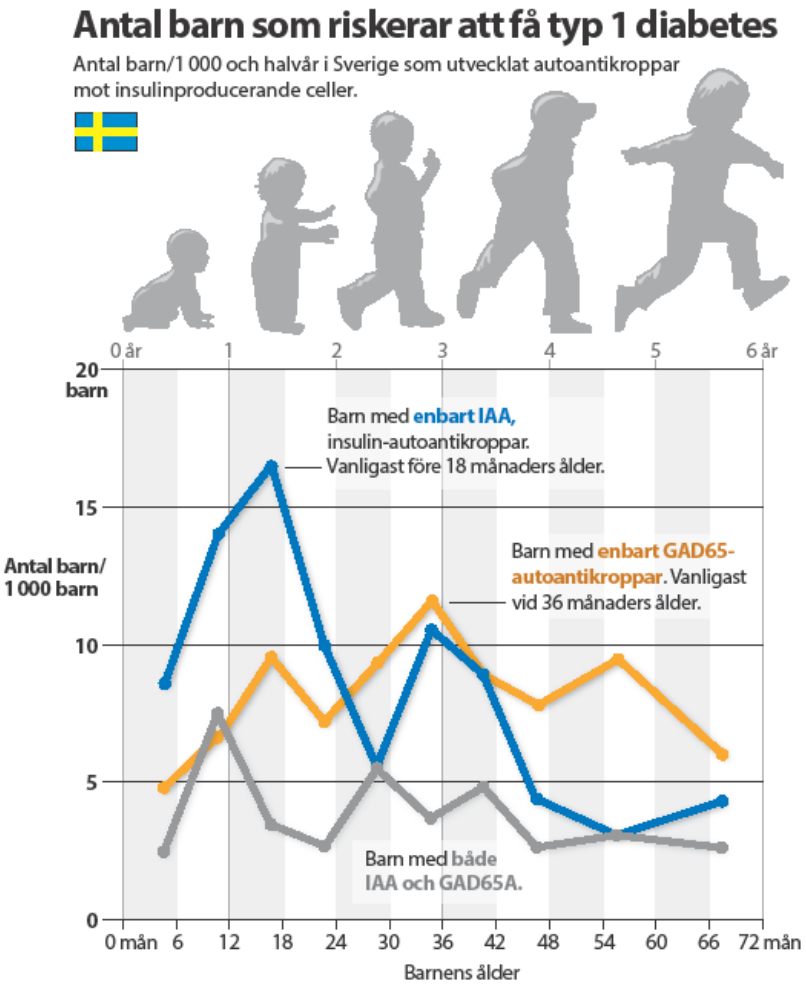
Figur 1. Figuren illustrerar hur många barn som utvecklade enbart IAA, enbart GADA som första autoantikropp respektive kombinationen GADA och IAA i TEDDY-studien**.**

TEDDY studien har ändrat synen på hur typ 1-diabetes utvecklas. Sjukdomen börjar på två olika sätt. Det ena är att den kan börja under barnets första två levnadsår och markeras med att IAA dyker upp som första autoantikropp (röd kurva). IAA som första autoantikropp minskar ju äldre TEDDY-barnen blir. TEDDY frågar nu efter en förklaring till varför IAA dyker upp vid så tidig ålder.

Det andra sättet för sjukdomen att börja är att GADA dyker upp som första autoantikropp (gul kurva). GADA kommer vid barnets andra levnadsår och kurvan påverkas inte av ålder.

Det är c:a 40% av barnen som först får IAA. Efter IAA kan GADA eller IA-2A komma men det kan dröja ytterligare 1-2 år innan den andra autoantikroppen kan iakttas. Det är också c:a 40% av barnen som fått GADA som första autoantikropp. Efter GADA kan IAA eller IA-2A dyka upp men det kan också ta 1-2 år.

En mindre grupp (17%) fick både GADA och IAA som första autoantikropp. En tredje autoantikropp, IA-2A eller ZnT8A kan senare dyka upp och denna grupp hade störst risk att senare utveckla typ 1-diabetes.

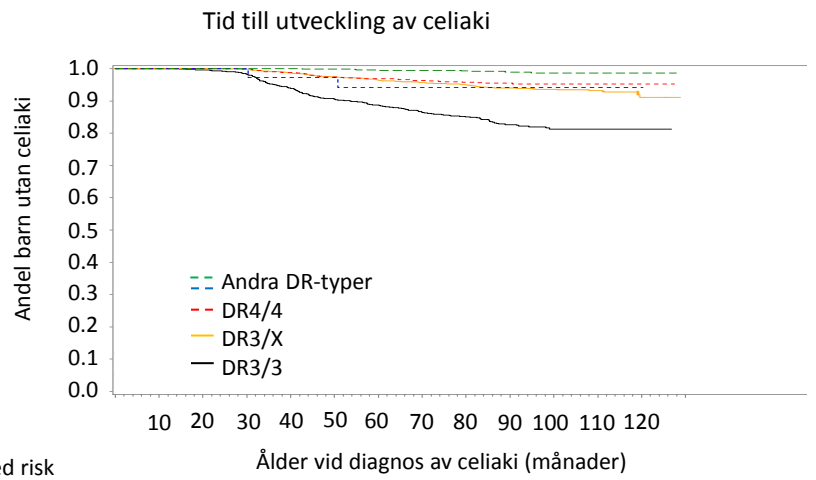


Figur 2. Figuren illustrerar hur många svenska barn som utvecklade enbart IAA, enbart GADA som första autoantikropp respektive kombinationen GADA och IAA i TEDDY-studien**.**

Figur 2 visar att de svenska TEDDY-barnen följde samma mönster som barnen vid övriga kliniska center när det gällde vilken autoantikropp som utvecklades först.

Det är färre barn i Figur 2 och resultatet visas därför var 6:e månad trots att barnen kommit på besök och lämnat blodprov en gång i kvartalet.

Totalt är det 7% av de svenska barnen som har fått en första autoantikropp.
IAA dominerade under de första två levnadsåren men inte när barnen blir äldre.
GADA som första autoantikropp blir vanligare vid två årsålder och fortsätter att vara den vanligaste antikroppen vid högre åldrar..

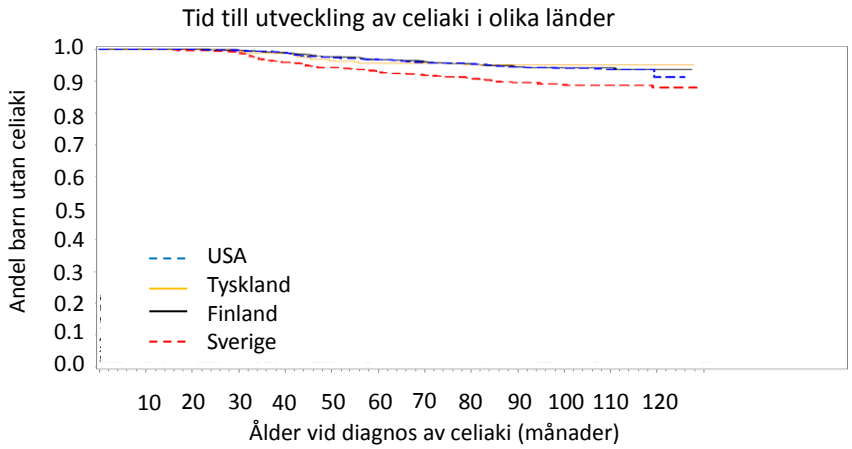


Antal med risk

Andra DR-typer	1374	1283	603	49
DR4/4	1316	1214	1124	57
DR3/X	2552	2430	577	94
DR3/3	1381	1232	513	27

Figur 3 Figuren illustrerar åldern hos barnen när de utvecklade celiaki med avseende på HLA-genotyp.

Barnen som hade DR3/3 utvecklade celiaki tidigare än barn som hade andra genotyper (Figur 3). Bland de som utvecklat celiaki hittills i TEDDY kommer 49% (190/386) från Sverige.
Celiaki förekommer oftare hos flickor (63%; 245/386) än hos pojkar.



Antal med risk

USA	2688	2425	947	49
Tyskland	416	381	141	3
Finland	1545	1444	707	84
Sverige	2076	1909	1022	105

Figur 4. Figuren visar åldern hos barnen när de utvecklar celiaki i de olika länderna i TEDDY-studien.

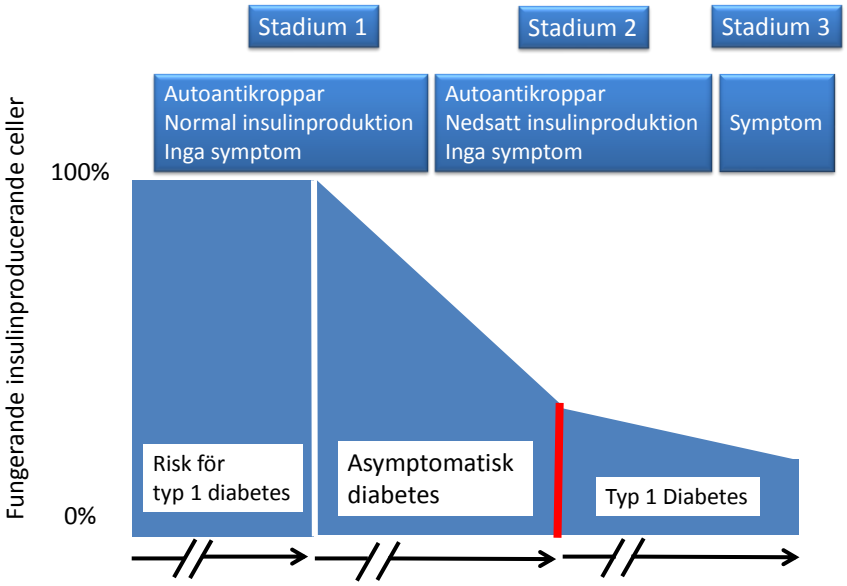
Figuren ovan (Figur 4) visar att risken att utveckla celiaki var högst hos de svenska barnen i TEDDY-studien. Diagnosen ställdes också tidigare hos de svenska barnen jämfört med barn från de andra länderna i TEDDY-studien.

2.Bakgrund TEDDY-studien

Den första frågan som TEDDY studien försöker besvara är: Vad är det som gör att ett barn börjar utveckla antingen IAA eller GADA mot sina betaceller?

Den andra frågan som TEDDY studien försöker besvara är: Varför utvecklas diabetes hos barn som har två eller flera autoantikroppar? Vi vill även ta reda på varför tiden från en första autoantikropp till diabetes tar så olika lång tid?

3.Typ 1-diabetes är en sjukdom i två steg



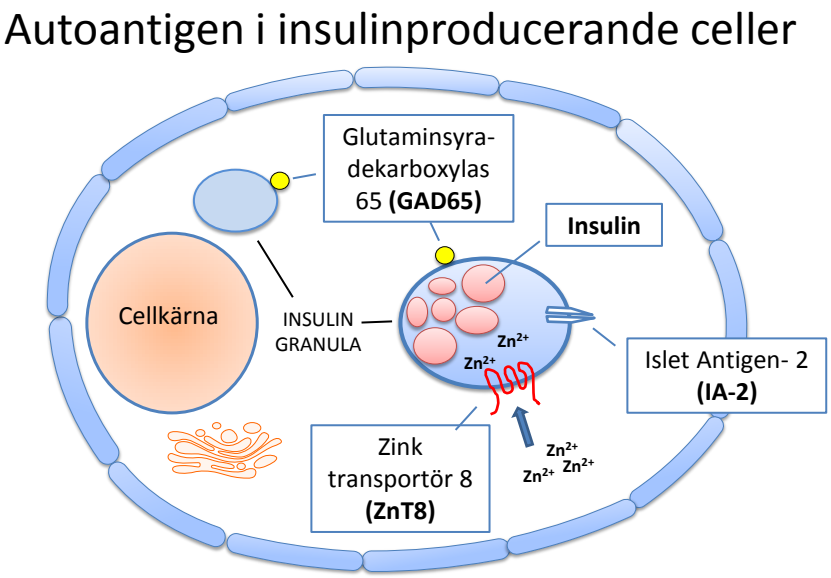
Figur 5. Typ 1-diabetes är en sjukdom som utvecklas i två steg före diagnos.

Typ 1-diabetes en sjukdom som utvecklas i två steg före diagnos:

- Stadium 1: hos barn med förhöjd ärftlig risk utvecklas först autoantikroppar mot protein (autoantigen) i pankreasöarnas betaceller. Barnets immunsystem har av misstag reagerat på betacellerna. Vi bestämmer autoantikroppar mot insulin (IAA), glutaminsyradekarboxylas 65 (GADA), islet antigen-2 (IA-2A) eller mot zinktransportören ZnT8 (ZnT8A).

- Stadium 2: Två eller flera autoantikroppar under lång tid flaggar för en nedsatt insulinproduktion. I TEDDY tar vi reda på hur betacellerna mår med en oral glukostolerans test (OGTT).

- Stadium 3: När det gått så långt att betacellerna inte längre är tillräckligt många utvecklas symptom på diabetes (törst, kissar mkt, hängig, går ned i vikt). I TEDDY uppvisar barnen vanligtvis inte få symptom på diabetes, då diagnosen oftast ställs i ett tidigt stadium med hjälp av oral glukostolerans test (OGTT).
-



Figur 6. Det finns fyra olika autoantigen i betacellerna och figuren visar var de sitter inuti cellen. Autoantikropparna i blodet kommer inte åt autoantigenet inne i cellen men markerar (sk biomarkör) att det pågår en attack av immunsystemets T celler på beta cellerna. Ju mer autoantikroppar desto kraftigare attack.

I de insulinproducerande cellerna finns fyra olika autoantigen där man har identifierat produktion av autoantikroppar riktade mot dessa autoantigen. Dessa autoantigen är olika proteiner: insulin, glutaminsyradekaboxylas-65 (ett enzym), islet antigen-2 (membranbundet protein) och zinktransportör 8 som transporterar in zink in i insulin granula (Figur 6). Motsvarande autoantikroppar är: insulinautoantikroppar(IAA), glutaminsyradekarboxylasantikroppar (GADA), islet antigen-autoantikroppar (IA-2A) och zinktransportör-8 autoantikroppar (ZnT8A).

4. Glutenintolerans – celiaki utvecklas också i två steg

1. Hos vissa personer aktiveras immunsystemet vid intag av gluten (ett protein som finns framför allt i vete). Av ännu okänd anledning börjar kroppens immunsystem att utveckla autoantikroppar (TGA) mot ett kroppseget enzym, vävnadstransglutaminas (tTG) som finns i tunntarmens slemhinna. I TEDDY bestäms TGA på alla barn.

2. Symptom på glutenintolerans uppträder, te x diarréer. Vid en tunntarmsbiopsi ser man att slemhinnan i tunntarmen blivit utplattad och inflammerad. Tarmluddet har försvunnit.

När gluten utesluts ur kosten så återhämtar sig tunntarmslemhinnan och näringsupptaget återgår till det normala. Vid övergång till glutenfri kost försvinner även TGA.

5. TEDDY studiens organisation

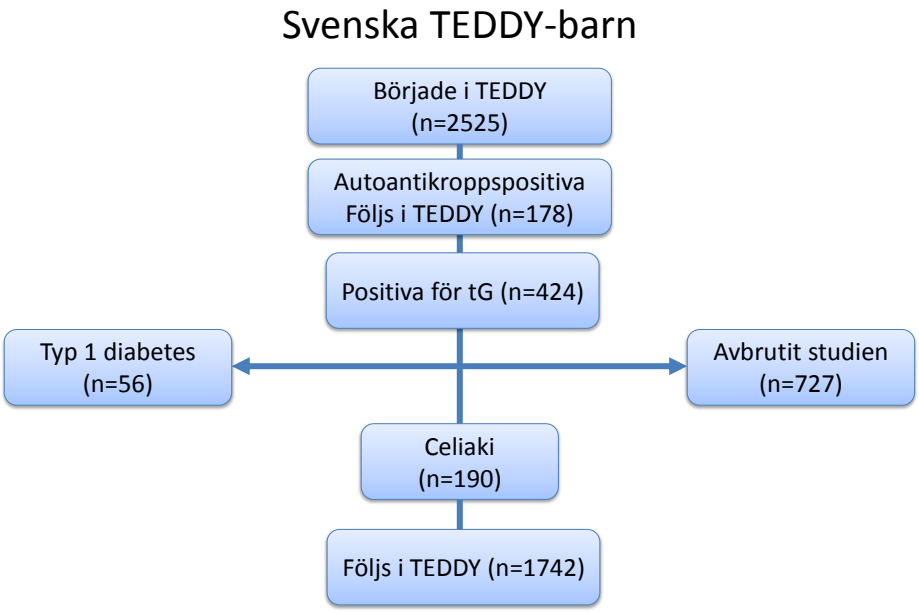
Internationellt

TEDDY-studien är en internationell multicenterstudie där studiecenter i USA (center i Washington, Georgia-Florida, Colorado), Finland, Sverige (Skåne) och Tyskland ingår (Figur 7). TEDDY startades 2004 och har således pågått i mer 10 år. Från september 2004 till och med sista februari 2010 undersöktes över 440 000 nyfödda barn för möjligt deltagande i TEDDY-studien. Det var 8667 föräldrar som valde att delta med sina barn och dessa ska följas i 15 år. Uppföljningsdelen beräknas pågå till 2024.

Figur 7. Figuren visar de olika kliniska centren (Sverige, Finland, Tyskland, Georgia-Florida, Colorado, Washington) i TEDDY-studien.

Region Skåne

Figur 8. Figuren visar lokalisationen av de tre kliniska centren (Malmö-Ystad, Kristianstad-Simrishamn och Helsingborg) för TEDDY i Skåne



Figur 9. Figuren visar hur många barn i den svenska delen av TEDDY-studien som har utvecklat autoantikroppar mot sina betaceller eller mot vävnadstransglutaminas (tG). Figuren visar också hur många barn som utvecklat typ 1-diabetes och hur många barn som utvecklat celiaki, samt hur många barn som har avbrutit studien.

I den svenska delen av TEDDY-studien är det totalt 7% (178/2525) av barnen som har utvecklat autoantikroppar mot sina betaceller.

De barn som har utvecklat autoantikroppar har ytterligare förhöjd risk att utveckla typ 1-diabetes jämfört med när de bara var bärare av arvsanlag som gav en ökad risk.
Totalt 2.2% (56/2525) av de svenska barnen har utvecklat diabetes och har därmed lämnat TEDDY, enligt studiens protokoll.
Drygt 16% (424/2525) av de svenska TEDDY-barnen har utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tG) och har därmed en ökad risk att utveckla celiaki.
Mer än 7% (190/2525) av barnen har diagnosticerats med celiaki.
Barnen som har utvecklat celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien i de flesta fallen.
Omkring 29% (727/2525) av barnen har av någon anledning avbrutit sitt deltagande i studien.

6. TEDDY-studiens finansiering och balansräkning

Balansräkning för 2014.

Tabell 1. TEDDY studien inkomster och utgifter samt resultat under 2006-2014

Intäkter (tkr) **Samtliga från NIH**	**2006-2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
Grundanslag till LU	29163	7537	10103	4573	11246
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	15755	0	0	0	0
Prestationsersättning SUS	48728	14372	16992	16192	18743
Summa intäkter (tkr)	**93646**	**21909**	**27095**	**20765**	**29989**
Kostnader (tkr)					
Personalkostnader – TEDDY prestation	53089	12281	14691	14617	14053
Hyreskostnader (Malmö,Helsingborg, Kristianstad, Ystad, Simrishamn)	8662	3095	3112	3 647	3797
Reseersättning till föräldrar	3474	989	727	661	516
Driftskostnader	7738	2007	4558	3 643	5603
Reagener och läkemedel (bl a EMLA och plåster)	6131	447	362	205	601
Overhead Lunds universitet	1869	538	808	366	1002
Overhead Region Skåne	4829	1296	1312	1 619	1894
Summa kostnader (tkr)	**85792**	**20653**	**2570**	**24758**	**27466**

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 (se balansräkning i Tabell1).

Grundanslaget under den innevarande 6-års perioden (2013-06-05 - 2018-05-31) utgör USD 950 000 (ca 6,1 MSEK) per år dvs totalt; USD 5,700000 (ca 36 MSEK).

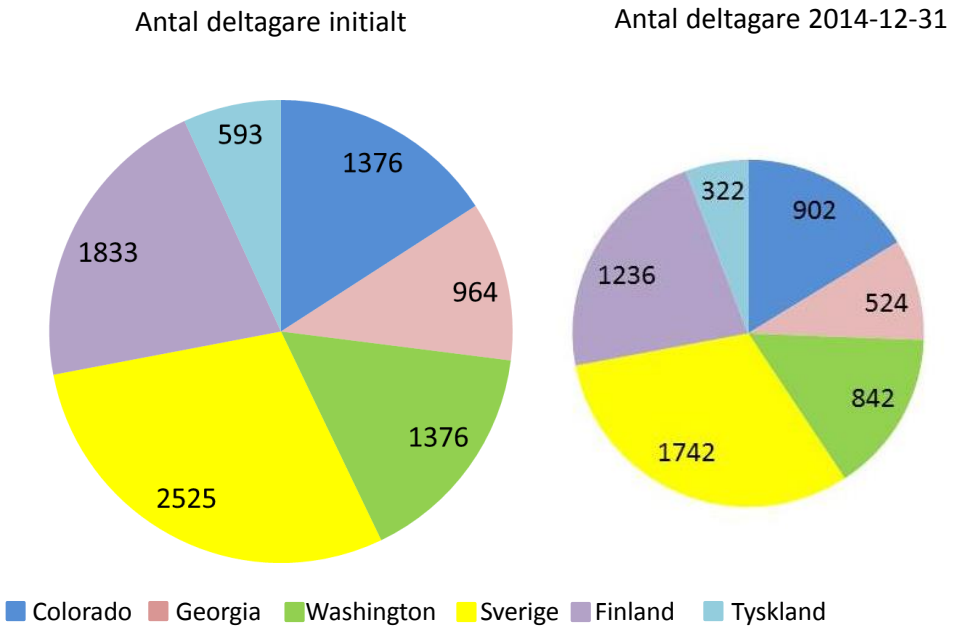
Den prestationsbaserade ersättningen är beroende av antalet barn som deltar och vilka prov och annan data som samlas in. I tabell 1 redovisas TEDDY studiens intäkter och utgifter under åren 2006 - 2014. NIH-anslaget utbetalas i dollar enligt

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% till ”Facilities & Administration cost”.

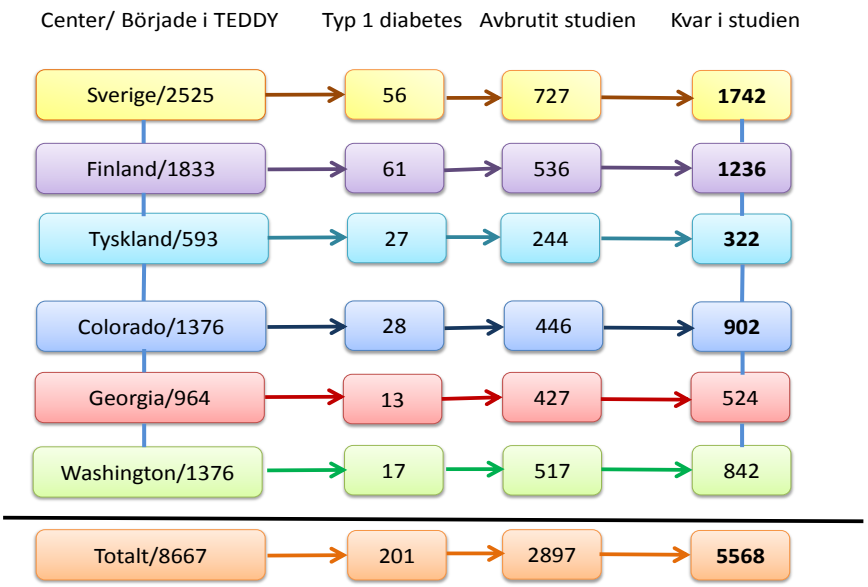
Region Skåne fakturerar TEDDY-studien för löneadministration och andra administrativa kostnader motsvarande c:a 10% av kostnaderna.

7. TEDDY uppföljningsdel



Figur 10. Till vänster i figuren visas antalet deltagare som gick med i TEDDY-studien vid de olika kliniska centren från början och till höger visas det aktuella deltagarantalet vid utgången av 2014.

Från början var det totalt 8667 barn som påbörjade sitt deltagande i TEDDY-studien vid de sex olika kliniska centren i fyra länder (Sverige, Finland, Tyskland och USA). Vid utgången av 2014 var 64% (5568/8667) av deltagarna kvar i studien (Figur 10).

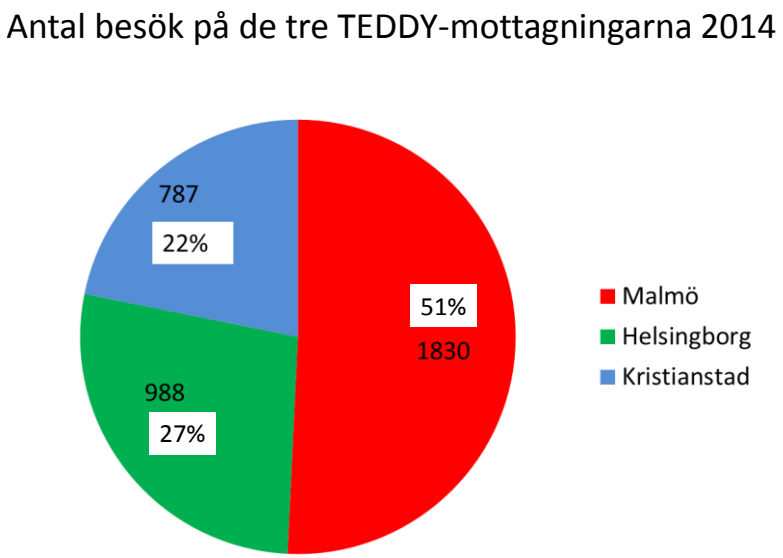


Figur 11. Figuren belyser hur många barn som utvecklat typ 1-diabetes eller har avbrutit sitt deltagande i TEDDY-studien till och med 2014-01-31.

I Sverige och Finland är det en mindre andel av studiedeltagarna 29% (727/2525) respektive 29%(536/1833) jämfört med hela studien 33% (2897/8667) som har avbrutit sitt deltagande i TEDDY.

I Finland är det 3.3% (61/1833) av barnen som har utvecklat typ 1-diabetes vilket är högre än i hela studien 2.3% (201/8667).
I Sverige är det 2.2% (56/2525) av barnen i TEDDY som har utvecklat typ 1-diabetes (Figur 11).

8. Besök på TEDDY-mottagningarna



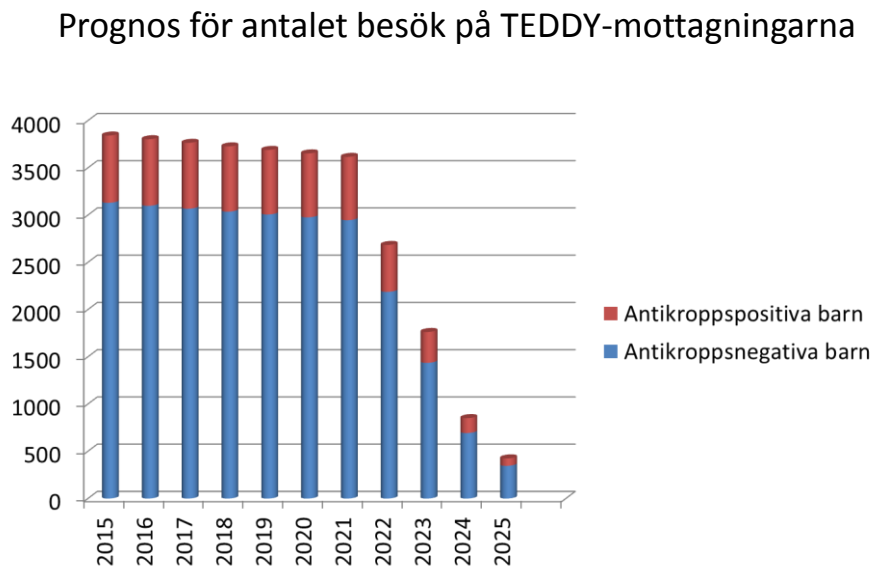
”

Figur 12. Figuren visar hur TEDDY-besöken fördelas på de tre klinikerna i Skåne.

I Skåne finns tre TEDDY-mottagningar: Malmö där drygt 50% av barnen gör sina besök, Helsingborg där ca 27% av barnen går och Kristianstad där ca 22% 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 (Figur 12). Vid besöken 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 förbereder proverna enligt ett fastställt protokoll.

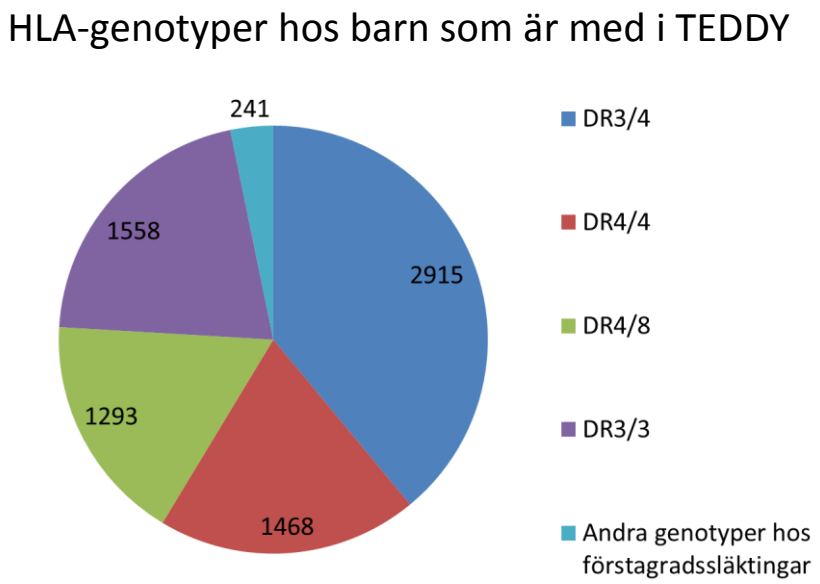
Kostgruppen registrerar data från de matdagböcker som föräldrarna för över barnens kost. Näringsvärdet på det barnen äter beräknas och lagras i TEDDY’s databas. Dessa data användes för att undersöka om näringsvärdet är av betydelse för autoantikroppar och utveckling av diabetes hos barn med autoantikroppar.



Figur 13. Beräknat antal besök på de tre TEDDY-mottagningarna fr o m år 2015 t o m år 2025.

År 2021 är det sista året som alla i kohorten medverkar i studien därefter minskar studien med i medeltal 368 autoantikroppsnegativa barn per år och 42 autoantikroppspositiva barn per år. Prognosen för hur antalet besök på TEDDY-mottagningarna minskar visas i figuren ovan sedan alla barn inkluderats: Prognosen tar i beaktande att 1% av studiedeltagarna avbryter sitt deltagande varje år. (Figur 13).

9. TEDDY-barn med autoantikroppar och senare diabetes



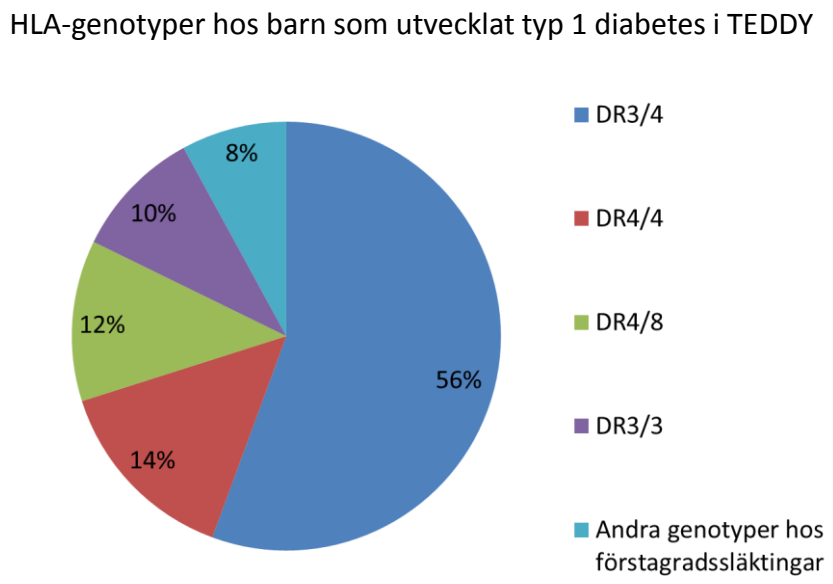
Figur 14. Figuren ovan visar hur många av barnen i TEDDY som bär någon av de olika genotyperna inom HLA-systemet som medför ökad risk för typ 1-diabetes.

Bland de fyra HLA-genotyper (DR3/4, DR4/4, DR4/8 och DR3/3) som ger ökad risk i den allmänna befolkningen är det DR3/4 som ger den allra högsta risken. Detta är också den genotyp som är den vanligaste bland TEDDY-barnen då den förekommer hos ca 39% (2915/7475) med bekräftade genotyper. Den genotyp som ger näst högst risk av högrisk-genotyperna (DR4/4) finns hos ca 20% (1468/7475) av TEDDY-barnen. Den därpå näst vanligaste genotypen är DR3/3 som är den bland högrisk-genotyperna som ger lägst risk för typ 1-diabetes. DR3/3 finns hos ca 21% av TEDDY-barnen. Resterande 17% (1293/7475) är bärare av genotypen DR4/8 (Figur14). Ett fåtal andra genotyper förekommer också hos de som är förstagradssläktingar till en person som har typ 1-diabetes.

I takt med att TEDDY-barnen blir äldre blir det allt vanligare att GADA är den autoantikropp som först signalerar att immunsystemet har startat ett immunsvar riktat mot de insulinproducerande cellerna. När barnen var yngre var det vanligast att IAA var den första autoantikroppen. Att GADA och IAA förkommer tillsammans inträffar hos ca 17% av alla barn. Andra kombinationer av autoantikroppar vid första identifieringen av autoimmunitet är sparsamt förekommande (ca 3%).

Den ärftliga risken är kopplad till vilken autoantikropp som visar sig först när man mäter autoantikropparna under barnets första år. IAA var den autoantikropp som var vanligast när autoimmunitet kunde detekteras under barnets första levnadsår. Denna autoantikropp var också vanligast förekommande bland de barn som bar DR4/4. I

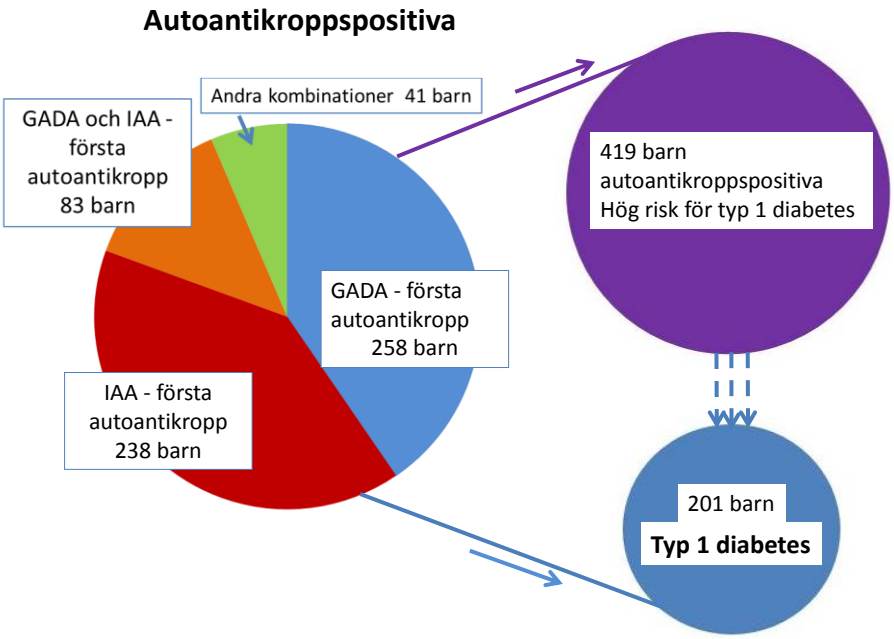
takt med att barnen blev äldre blev det också vanligare att GADA var den första autoantikroppen som kunde iakttas. GADA som första autoantikropp var vanligare hos de barn som bar genotypen DR3/3. GADA som första autoantikropp uppträdde senare hos de barn som bar någon av genotyperna DR3/4 eller DR4/8.



Figur 15. I figuren visas andelen barn som utvecklat typ 1-diabetes och som har någon av de fyra hög-risk genotyperna för diabetes och även andra genotyper hos de barn som är förstagradssläktingar .

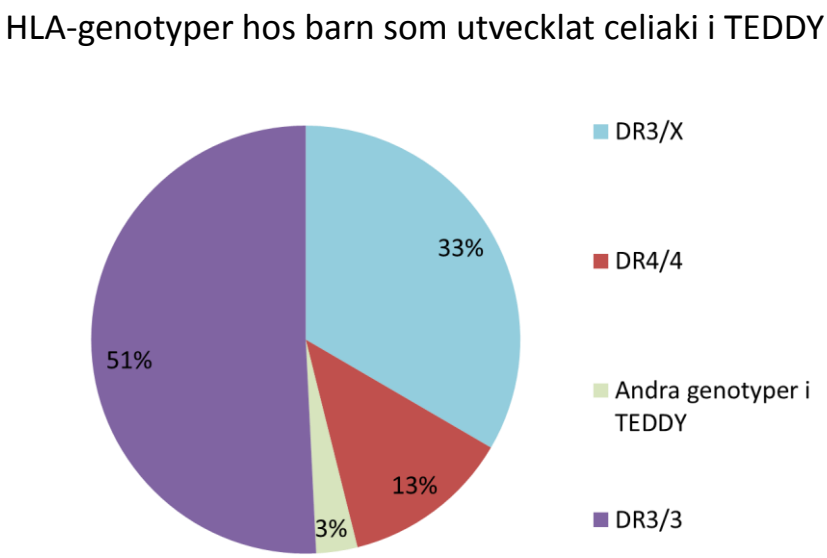
De flesta (56%) som utvecklat typ 1-diabetes hittills i TEDDY är bärare av genotypen HLA-DR3/4. Den näst vanligaste genotypen (14%) bland de som utvecklat typ 1-diabetes är DR4/4 följt av DR4/8 (12%) och DR3/3 (10%). Resterande 8% är de förstagradssläktingar som bär andra genotyper (Figur 15). Det är inte enbart genotypen och vilken autoantikropp som utvecklats först som är av betydelse för utveckling av typ 1-diabetes (Figur 16). Nivåerna av konstant höga IAA och höga IA-2A är av betydelse för utveckling av typ 1-diabetes. Ju högre nivåer av dessa båda autoantikroppar barnet har desto större är risken att utveckla typ 1-diabetes. Däremot hade nivåerna av GADA ingen betydelse. Risken för att utveckla typ 1-diabetes inom 5 år efter det att första autoantikroppen detekterats var högre ju fler sorters autoantikroppar barnet hade. För de med tre autoantikroppar var risken 47%, för de med två autoantikroppar var risken 36% och för de med en autoantikropp 11%.

Fram till 2014-12-31 var det 201 barn som hade utvecklat typ 1-diabetes i hela studien och i Sverige var det 56 barn. Typ 1-diabetes är vanligare förekommande hos pojkar än hos flickor, hittills är 55% (110/201) av de som utvecklat -diabetes i TEDDY pojkar.



Figur 16: GADA som ensam autoantikropp är den vanligaste autoantikroppen som signalerar att immunsystemet har startat ett autoimmunt svar. IAA som ensam autoantikropp är den näst vanligast autoantikroppen.

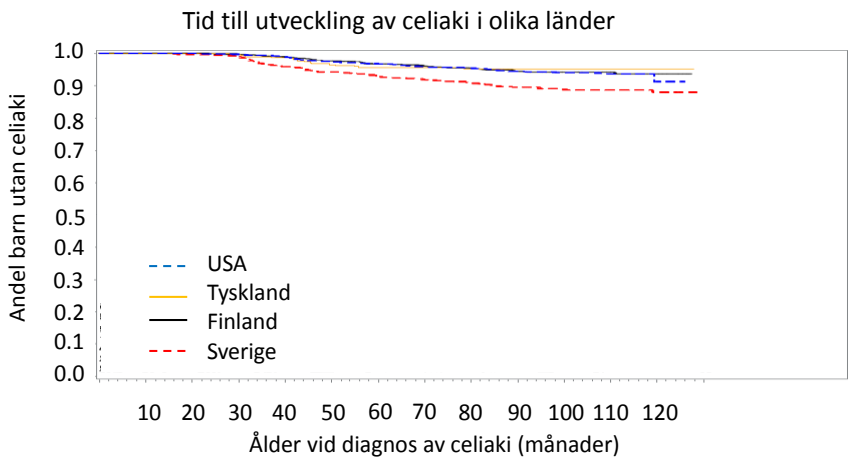
10. TEDDY-barn som utvecklat tTG autoantikroppar (TGA) och celiaki



Figur 17. Fördelning av olika genotyper inom HLA-systemet hos de barn som utvecklat celiaki.

De flesta (51%) som utvecklat celiaki har genotyp DR3/3 inom HLA-systemet, dvs dessa individer bär dubbel uppsättning av risk-genen DR3.

Den genotyp som gav näst högst risk för att utveckla celiaki var DR3/X, dvs dessa individer bar endast en uppsättning av DR3 i kombination med någon annan DR-typ. Även genotypen DR4/4 var vanligt förkommande bland de som utvecklat celiaki då den förekom hos 13% (Figur 17).
Barnen som hade DR3/3 utvecklade celiaki tidigare än barn som hade andra genotyper.
Bland de som utvecklat celiaki hittills i TEDDY kommer de flesta från Sverige 49% (190/386).
Celiaki förekommer oftare hos flickor än hos pojkar, 63% (245/386) av de som utvecklat celiaki är flickor.

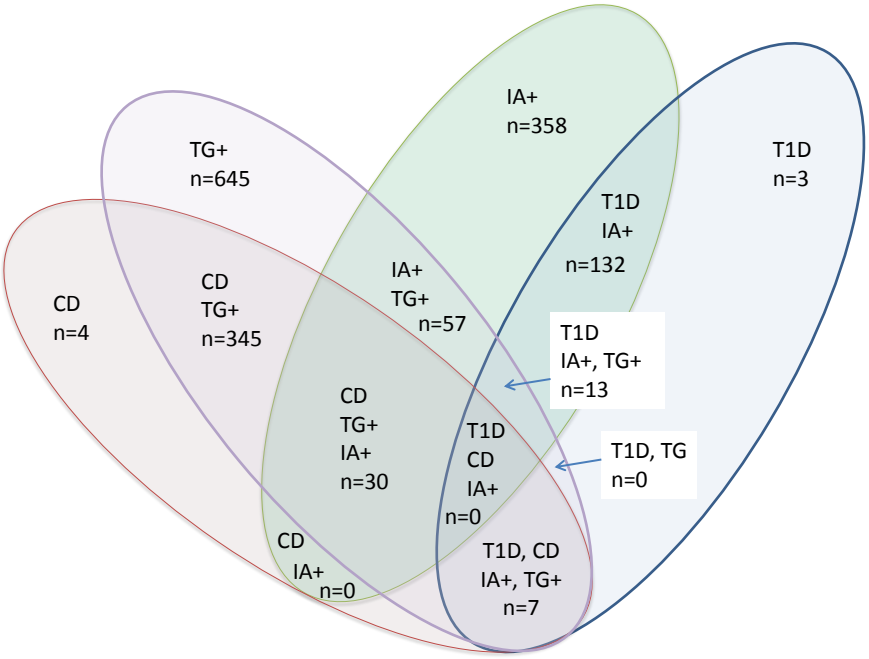


Antal med risk

USA	2688	2425	947	49
Tyskland	416	381	141	3
Finland	1545	1444	707	84
Sverige	2076	1909	1022	105

Figur 18. Figuren visar åldern hos barnen när de utvecklar celiaki i de olika länderna i TEDDY-studien.

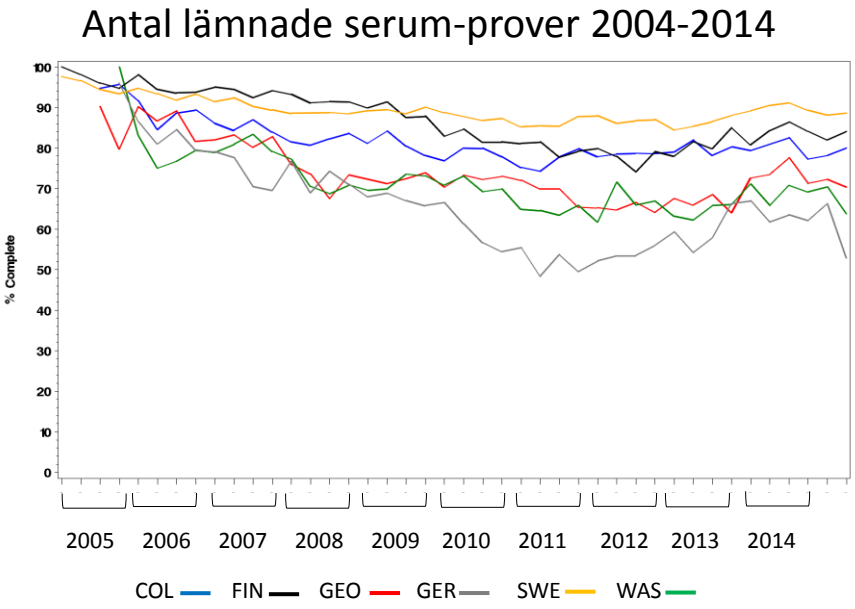
Figuren ovan visar att risken att utveckla celiaki var högst hos de svenska barnen i TEDDY-studien. Diagnosen ställdes också tidigare hos de svenska barnen jämfört med barn från de andra länderna i TEDDY-studien.



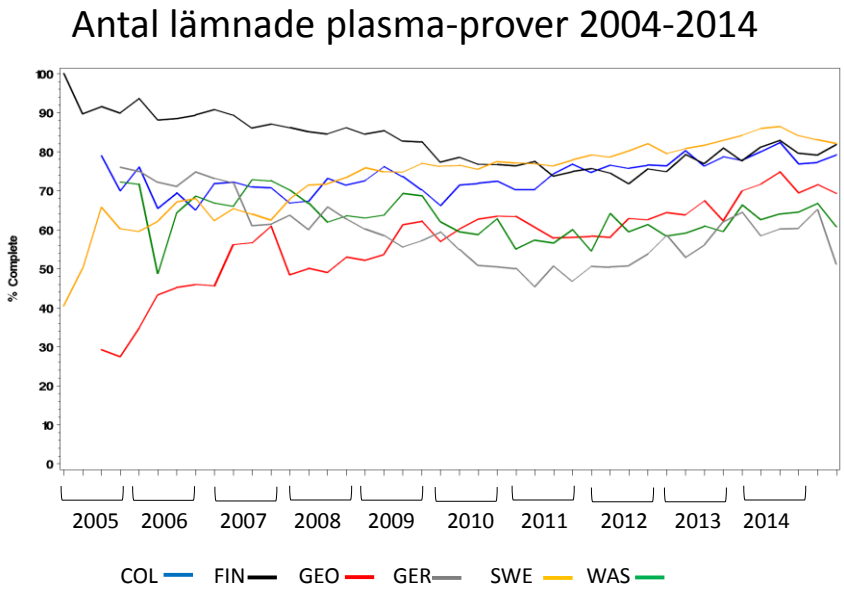
Figur 19 Illustration över hur typ 1-diabetes och celiaki överlappar varandra.

Celiaki och typ 1-diabetes har ett visst samband bl a vet man sedan tidigare att omkring 10% av de patienter som har typ 1-diabetes kommer att utveckla celiaki. I de flesta fallen förekommer en riktad autoimmunitet mot antingen tTG (och som föregår celiaki) eller så förekommer det en autoimmunitet som riktar sig mot de specifika antigen i de insulinproducerande cellerna som föregår typ 1-diabetes. Bland de 6723 barn i TEDDY där vi har en komplett bild av hur autoimmuniteten ser ut så är 76% (5129/6723) helt autoantikroppsnegativa. Totalt 8.9% (597/6723) av TEDDY-barnen har någon autoantikropp som riktar sig mot de insulinproducerande cellerna. Hela 16% (1097/6723) har autoantikroppar mot tG. Överlapp mellan de båda sorternas autoimmunitet finns hos 1.6% (107/6723). Endast 3 barn har utvecklat typ 1-diabetes utan att förekomst av autoantikroppar riktade mot betacellerna kunnat bestämmas (missade prover). Endast 4 barn har utvecklat celiaki utan TGA (Figur 19).

11. Blodprover från TEDDY-barnen



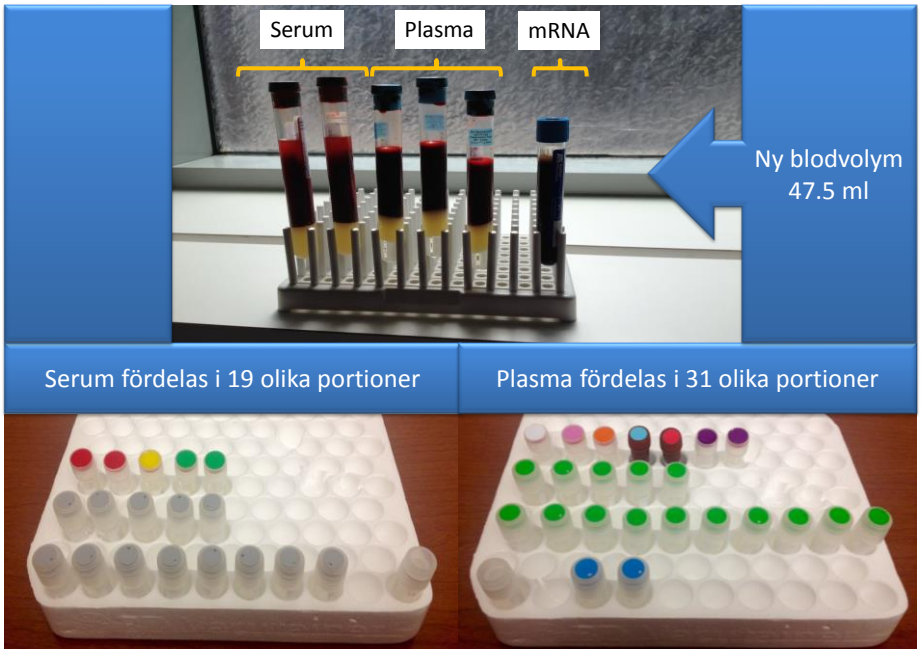
Figur 20. Antal inkomna serumprover varje kvartal av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY från studiens början t o m 2014.



Figur 21. Antal inkomna plasmaprover varje kvartal av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY från studien börja t o m 2014.

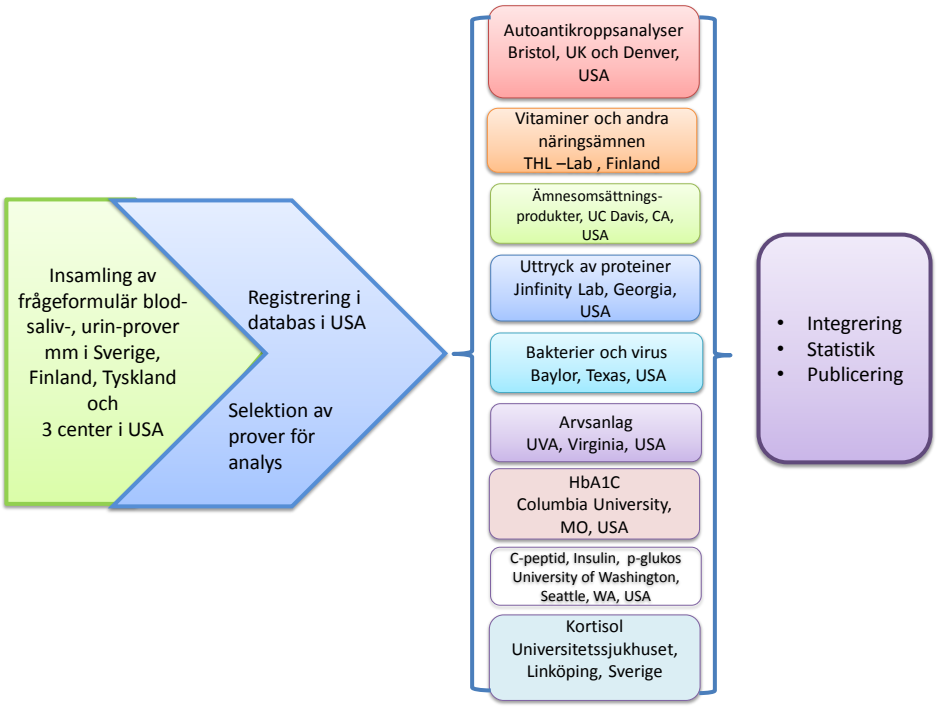
Både när det gäller serumprover (Figur 20) och plasmaprover (Figur 21) så är det svenska familjer (gula linjer) som lämnar flest prover till TEDDY-studien.

Serumprover erhålles i ca 90% av det förväntade antalet och när det gäller plasmaprover erhålles omkring 80% av det förväntade antalet.



Figur 22. Figuren ovan visar den nya blodvolymen (47.5 ml) tagen vid ett besök på TEDDY-mottagningen. Två blodrör är avsedda för serum och tre blodrör är avsedda för plasma och ett rör för mRNA (uttryck av äggviteämnen).

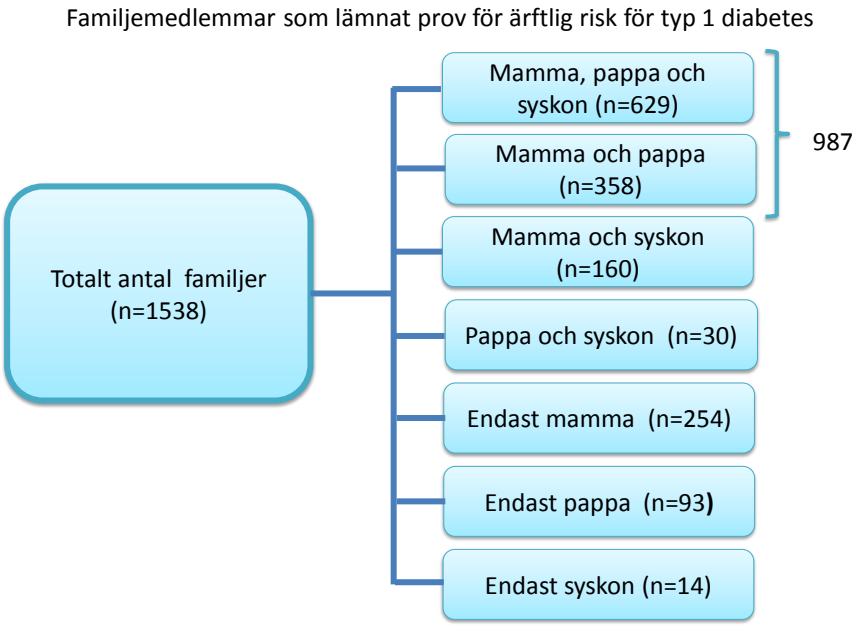
I takt med att forskningen och utvecklingen går framåt på en mängd olika områden och det utvecklas fler och fler tekniker för att analysera olika ämnen i kroppen så ökar också kravet på att det finns tillräckliga mängder av serum och plasma från varje studiedeltagare. Under 2014 ökades därför blodvolymen som tas vid varje besök från 25.5 ml till 47.5 ml (Figur 22).



Figur 23. Figuren åskådliggör hur data från frågeformulär och blodprover som samlas in vid de olika kliniska centren registreras i en gemensam databas. Prover selekteras för analys till olika laboratorier i hela världen. Resultaten från provanalyserna skickas tillbaka till databasen, integreras och bearbetas statistiskt. Resultaten publiceras i internationella vetenskapliga tidskrifter.

Proverna från TEDDY-barnen distribueras till ett stort antal laboratorier för analys av olika parametrar av intresse för utvecklingen av typ 1-diabetes (Figur 23). Alla laboratorier som väljs ut till att bli TEDDY-laboratorier genomgår en omfattande selektionsprocess innan de tilldelas uppdraget att analysera TEDDY-prover. För att ett laboratorium ska få bli TEDDY-laboratorium krävs att laboratoriet ifråga har visat på en hög internationell standard när det gäller kvalitet på analysresultat.

12. Blodprover från föräldrar och syskon till TEDDY-barnen

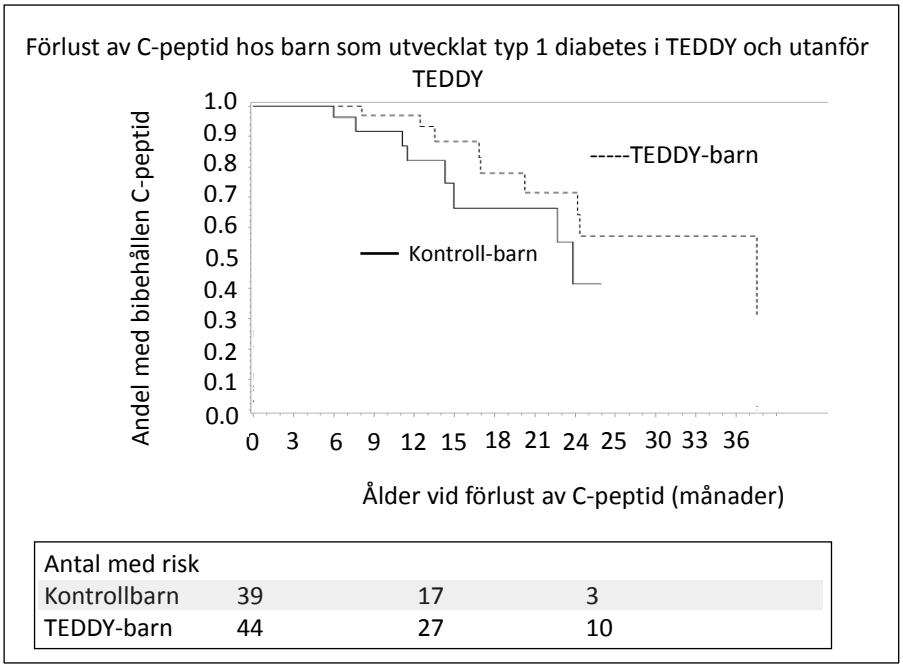


Figur 24. Figuren ovan visar hur många familjemedlemmar som lämnat blodprov för att få veta sin ärftliga risk för att utveckla typ 1-diabetes.

Under 2012 och 2013 fanns möjlighet för de familjemedlemmar till barn i TEDDY-studien att lämna ett blodprov för att få veta sin ärftliga risk för att utveckla typ 1-diabetes. Totalt 5541 familjemedlemar från 1538 olika familjer lämnade blodprov. Proverna har under 2014 extraherats för analys av HLA-genotyper. Efter bedömning av resultaten under första månaderna 2015 kommer dessa att meddelas familjerna.

13. TEDDY Follow-Up

För barn som utvecklar typ 1-diabetes inom TEDDY finns sedan 2012 en möjlighet att gå med i studien JDRF-Follow-up (TEDDY-Follow-up). Till varje TEDDY-barn som går med i JDRF-Follow-up välj det ut ett annat barn som utvecklat typ 1-diabetes (men som inte varit med i TEDDY) i samma region och i samma ålder som TEDDY-barnet (kontroller). Studien sponsras av Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) som är en organisation som startades av föräldrar till barn med typ 1-diabetes i USA.



Figur 25. Illustration över C-peptidens försvinnande hos TEDDY-barn som utvecklat typ 1-diabetes jämfört med andra barn som utvecklat typ 1-diabetes i samma ålder.

Studien syftar till att ta reda på hur lång tid efter diagnos som man kan mäta den egna insulinproduktionen, mätt som C-peptid. När insulin insöndras till blodet så spjälkas C-peptid (Connecting peptide) av från insulinet. C-peptiden cirkulerar i blodbanan utan att konsumeras av kroppens celler och är därmed en utmärkt markör för den kvarvarande insulinproduktionen. I JDRF-Follow-up har det visat sig att TEDDY-barnen har högre C-peptid jämfört med kontrollbarnen. Troligtvis beror denna högre insulinproduktion vid studiens början på att typ 1-diabetes upptäcks tidigare hos TEDDY-barnen än hos kontrollerna.

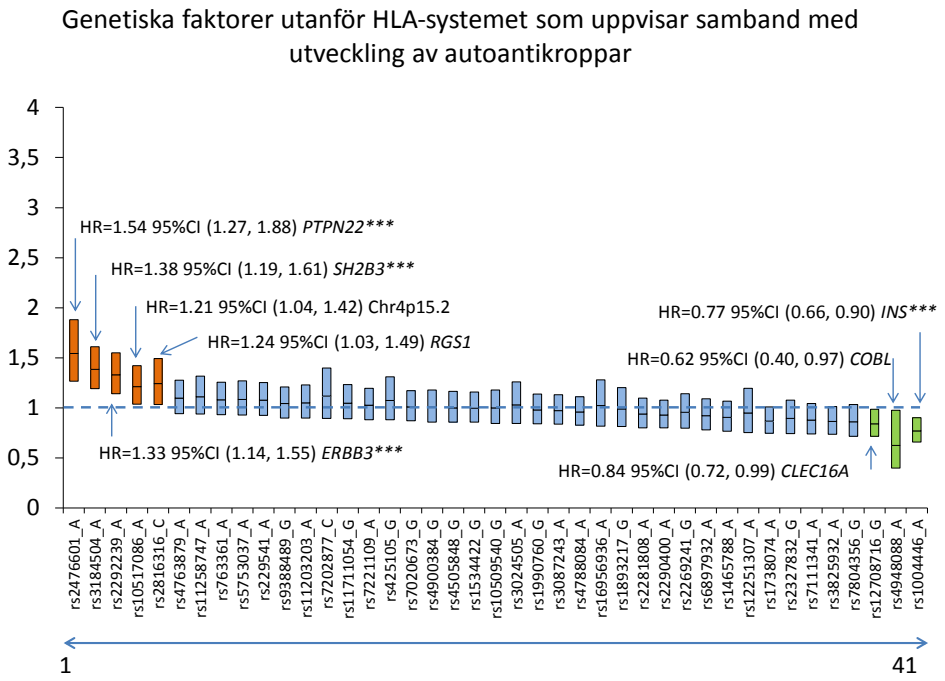
Dock avtar C-peptiden efter diagnos med samma hastighet hos både TEDDY-barn och kontrollbarn (Figur 25). Totalt har 53 TEDDY-barn gått med i JDRF-Follow-up och 48 kontrollbarn. I Sverige är det 20 TEDDY-barn som deltar och 18 kontrollbarn.

14. Andra resultat från TEDDY-studien

Arvsanlag utanför HLA-systemet

Totalt 41 olika arvsanlag utanför HLA-systemet, varav de flesta inom immunsystemet, och som tidigare visat sig ha samband med utveckling av typ 1-diabetes, undersöktes i TEDDY-studien för att studera om det fanns ett samband redan med det första steget i sjukdomsutvecklingen, nämligen autoantikroppspositivitet. Det visade sig att fyra av dessa anlag *(PTPN22*, *SH2B3, ERBB3* och insulingenen (*INS*)) hade ett statistiskt säkerställt samband med uppkomsten av autoantikroppar. Vissa varianter i *PTPN22, SH2B3* och *ERBB3* talade för ökad risk för autoantikroppar medan en variant i *INS* talade för lägre risk.

PTPN22 utrycks i bland annat mjälte, lymfkörtlar och lymfocyter (en sorts vita blodkroppar). Olika genetiska varianter av *PTPN22* påverkar signaleringen i T-lymfocyter. *ERBB3* har betydelse för hur celler delar sig och mognar. *SH2B3* har också betydelse för hur B-och T-cells-lymfocyter delar sig. Genetiska varianter av insulingenen påverkar hur insulingenen uttrycks och hur insulinet presenteras för immunsystemet under fosterstadiet och de första levnadsåren när immunsystemet håller på att utvecklas.



Figur 26. Ovan visas sambandet mellan risk för utveckling av autoantikroppar i TEDDY. När 41 olika genetiska variationer utan för HLA-systemet studerades i TEDDY visade det sig att fyra stycken hade statistiskt säkerställt samband (markerade med asterisk (*) i figuren**.**

Övervikt hos barn i TEDDY

I en studie omfattande 5959 av alla barn som gått med i TEDDY så fann man att det finns ett samband mellan barnens HLA-genotyp och förekomsten av fetma vid 4 års ålder. Vid fyra års ålder hade 1.9% av barnen en övervikt som definierades som fetma enligt internationella riktlinjer. De barn som var bärare av genotypen DR3/3 hade en statistiskt säkerställd ökad förekomst av fetma (ca 3%) jämfört med barn med andra genotyper.

15. Utomstående granskning av TEDDY-studien

TEDDY-studien granskas av en External Evaluation Committee (EEC) som består av forskare och biostatistiker från USA och Europa. Under hela studien sedan 2004 och till och med 2014 har det inte inträffat någon allvarlig avvikelse som resulterat i sjukhusvistelse. Få mindre allvarliga avvikelser har inrapporterats. Den svenska delen av TEDDY granskas med c:a 18 månaders mellanrum av en särskild kommitté för kvalitetskontroll.

EEC, liksom TEDDY-studiens egna forskare, är mycket uppmärksamma på att en del familjer hoppar av studien. Avhoppen i hela TEDDY-studien utgör 33% (2014). Det är framför allt familjer utan typ 1-diabetes eller barn som inte utvecklat autoantikroppar som lämnar studien. En plan över åtgärder för att minska avhoppen har utarbetats.

16. 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)

17. TEDDY-studiens medarbetare

TEDDY forskningssjuksköterskor
Åsa Wimar, Malmö
Jessica Melin, Malmö
Gertie Hansson, Malmö
Cecilia Harmby, Malmö
Maria Ask, Malmö
Monika Hansen, Malmö
Erika Trulsson, Helsingborg
Jenny Bremer, Helsingborg
Camilla Ekstrand, Helsingborg
Susanne Hyberg, Helsingborg

Birgitta Sjöberg, Kristianstad
Anne Wallin, Kristianstad
Ulla-Marie Carlsson, Kristianstad

TEDDY laboratorier
Carina Törn Malmö
Joanna Gerardsson Malmö
Kobra Rahmati, Malmö
Evelyn Tekum-Amboh, Malmö
Rasmus Håkansson, Malmö
Zeliha Mestan, Malmö
Maria Markan, Malmö
Falastin Salami, 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
Sofie Åberg, Helsingborg

TEDDY administration
Thomas Gard, Malmö

TEDDY forskargrupp
Åke Lernmark, Malmö
Helena Elding Larsson, Malmö
Daniel Agardh, Malmö
Corrado Cilio, Malmö
Carina Törn, Malmö

Data koordinator
Anita Ramelius, Malmö

Doktorander
Carin Andrén Aronsson
Markus Lundgren
Berglind Jonsdottir

18. TEDDY-publikationer

1. TEDDY – The Environmental Determinants of Diabetes in the Young – An Observational Clinical Trial, Hagopian W, Lernmark Å, Rewers M, Simell O, She JX, Ziegler A, Krischer J, Akolkar B, *Annals of the New York Academy of Science*, Volume: Immunology of Diabetes IV: Progression in Understanding. 2006; 1079:320-326. (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 diabets: TEDDY. Vehik K, Fiske SW, Logan CA, Agardh D, Cilio CM, Hagopian W, Simell O, Roivainen M, She JX, Simell O, Roivanen 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).

24. Age at first introduction to complementary foods is associated with sociodemographic factors in children with increased genetic risk of developing type 1 diabetes. Andren Aronsson C, Uusitalo U, Vehik K, Yang J, Silvis K, Hummel S, Virtanen SM, Norris JM; TEDDY Study Group. *Matern Child Nutr 2013*. Sep 13. Doi10.1111mcn.12084

25. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. Elding Larsson H, Vehik K, Gesualdo P, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Lernmark A, Rewers M, Simell O, She JX, Ziegler A, Haller MJ; TEDDY Study Group. *Pediatr Diabetes* 2014 Mar 15 (2): 118-126. Doi10.1111/pedi 12066. Epub2013 Aug 27.PMID: 24034790

26. Factors associated with maternal-reported actions to prevent type 1 diabetes in the first year of the TEDDY study. Smith LB, Lynch KF, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T, Johnson SB; TEDDY Study Group. *Diabetes Care* 2014 Feb; 37 (2): 325-331. doi.10.2337/dc13-0449. PMID: 24041684

27. Biomarker discovery study design for type 1 diabetes in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. Lee HS, Burkhardt BR, McLeod W, Smith S, Eberhard C, Lynch K, Hadley D, Rewers M, Simell O, She JX, Hagopian B, Lernmark A, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP; the TEDDY Study Group. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 424-434. Doi: 10.1002/dmrr.2510 PMID 24339168

28. Infant feeding patterns in families with a diabetes story – observations from The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) birth cohort study. Hummel S, Vehik K, Uusitalo U, McLeod W, Aronsson CA, Frank N, Gesualdo P,

Yang J, Norris JM, Virtanen SM. *Public Health Nutr* 2014; 17: 2853-2862 PMID: 24477208

29. Leon-Novelo L, Kemppainen KM, Ardissone A, Davis-Richardsson A, Fagen J, Gano K, Triplett EW; TEDDY Study Group. Two applications of permutation tests in biostatistics. *Bol Soc Mat Mex* 2013; 19: 255-266, PMID 25221355

30. Johnson SB, Lynch KF, Lee, HS, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T; TEDDY Study Group. At high risk of withdrawal: using a cumulative risk model to increase retention in the first year of the TEDDY Study. *J Clin Epidemiol*. 2014; 67: 609-611. Doi10.1016/j.clinepi2014.01.004, PMID 24725640

31. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, Eisenbarth GS, Bingley PJ, Bonifacio E, Simell V, Agardh D; TEDDY Study Group. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and county. *N Engl J Med* 2014; 371: 42-49. Doi 10.1056/NEJMoa13113977. Erratum in: N Engl J Med. 2014 Jul; 371: 390 PMID 24988556

32. Yang J, Lernmark Å, Uusitalo UM, Lynch KF, Veijola R, Winkler C, Larsson HE, Rewers M, She JX, Ziegler AG, Simell OG, Hagopian WA, Akolkar B, Krischer JP, Vehik K; TEDDY Study Group. *Int J Obes* 2014; 38: 1491-1496, doi 10.1038/ijo.2014.55, PMID 2469466

33. Roth R, Lynch K, Lernmark B, Baxter J, Simell T, Smith L, Swartling U, Ziegler AG, Johnson SB; TEDDY Study Group. Maternal axiety about a child´s diabetes risk in the TEDDY Study: the potential role of life stress, postpartum depression and risk perception. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 287-298, Doi 10.1111/pedi12168, PMID: 25082392

34. Törn C, Hadley D, Lee HS, Hagopian, WA, Lernmark Å, Simell O, Rewers M, Ziegler A, Schatz D, Akolkar B, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Toppari J, Mykkänen J, Ilonen J, Rich SS, She JX, Steck AK, Krischer J; TEDDY Study Group. The role of Type 1 diabetes-associated SNPs on risk of autoantibody positivity in the TEDDY-Study. *Diabetes* 2015; 64; 1818-1829, doi10.2337/db14-1497, PMID 25422107

35. Kempainnen KM, Ardissone AN, Davis-Richardsson AG, Fagen JR, Gano KA, Leon-Novelo LG, Vehik K, Casella G, Simell O, Ziegler AG, Rewers MJ, Lernmark Å, Hagopian W, She JX, Krischer JP, Akolkar B, Schatz DA, Atkinson MA, Triplett EW; TEDDY Study Group. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 329-332, doi: 10.2337/db14-1497, PMID 25422107

36. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, Hummel M, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Krischer J, Virtanien SM, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015; 135: 239-245, doi: 10.1542/peds.2014-1787, PMID 25601977

37. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Bonifacio E: TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-

risk children: the TEDDY Study. *Diabetologia* 2015; 58: 980-987, doi 10.1007/s00125-015-3514-y, PMID 25660258

38. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, She J, Simell O, Akolkar B, Krischer J, Schatz D, Rewers MJ: TEDDY Study Group. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015; 38: 808-813, doi: 10.2337/dc14-2426, PMID 25665818

39. Agardh D, Lee HS, Kurppa K, Simell V, Aronsson CA, Jörneus O, Hummel M, Liu E, Koletzko S; TEDDY Study Group. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2015; 135: 627-634

40. Lönnrot M, Lynch K, Larsson HE, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Hyöty H; TEDDY Study Group. A method for reporting and classifying acute infectious diseases in a prospective study of young children: TEDDY. BMC Pediatr 2015; 15: 24, doi 10.1186/s12887-015-0333-8, PMID 25884839

41. Hadley D, Hagopian W, Liu E, She JX, Simell O, Akolkar B, Ziegler AG, Rewers M, Krischer JP, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, Bugawan TL, Rich SS, Erlich H, Agardh D; TEDDY Study Group.HLA-DPB1*04:01 Protects genetically susceptible children from celiac disease autoimmunity in the TEDDY Study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 915-920 doi 10.1038/ajg.2015.150, PMID 26010309

42. Yang J, Lynch KF, Uusitalo UM, Fotorek K, Hummel S, Silvis K, Andren-Aronsson C, Riikonen A, Rewers M, She JX, Ziegler AG, Simell OG, Toppari J, Hagopian WA, Lernmark Å, Akolkar B, Krischer JP, Norris JM, Virtanen SM, Johnson SB; TEDDY Study Group. Factors associated with longitudinal food record compliance in a paediatric cohort study. *Public Health Nutr* 2015; 19: 1-10.