Årsrapport 2015

TEDDY – Omgivningsfaktorers betydelse för typ 1-diabetes och celiaki hos barn

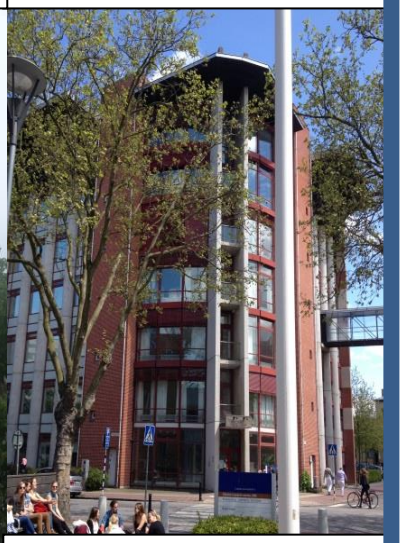
Malmö

Helsingborg

Kristianstad

Simrishamn

Ystad



TEDDY-lab Malmö

Innehållsförteckning

1. Sammanfattning

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 typ 1-diabetes

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

11. Prover från TEDDY-barnen

12. Resultat från TEDDY-studien

13. TEDDY Follow-up

14. Utomstående granskning av TEDDY-studien

15. TEDDY-studiens hemsidor

16. TEDDY-studiens medarbetare

17. TEDDY publikationer

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

1. Sammanfattning

Under 2015 gjordes totalt 3297 besök av TEDDY-barnen och deras familjer på någon av de tre TEDDY-mottagningarna i Skåne. Flest besök gjordes i Malmö: (48%; 1578/3297), följt av Helsingborg: (30%; 975/3297) och Kristianstad (22%; 744/3297). Vid slutet av 2015 hade 9,3% (237/2525) av de svenska TEDDY-barnen utvecklat minst en autoantikropp riktad mot sina insulinproducerande celler. Sammanlagt har 2,8% (71/2525) av de svenska TEDDY-barnen utvecklat typ 1-diabetes. I hela den internationella TEDDY-studien (Sverige, Finland, Tyskland och USA) är det 8,0% (697/8667) av TEDDY-barnen som har utvecklat minst en autoantikropp och 2,9% (251/8667) barn som har utvecklat typ 1-diabetes. Majoriteten (69%; 174/251) av de TEDDY-barn som har utvecklat typ 1-diabetes har gjort detta före 6 års ålder. Typ 1 - diabetes är något vanligare förekommande hos pojkar än hos flickor. Hittills är 52% (131/251) av de som utvecklat typ 1-diabetes i TEDDY pojkar.

I TEDDY mäter vi även autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (TGA), vilket är en serologisk markör för glutenintolerans (celiaki). Drygt 18% (453/2525) av de svenska TEDDY-barnen har utvecklat autoantikroppar mot det kroppsegna enzymet vävnadstransglutaminas (tTG) och har därmed en ökad risk att utveckla celiaki. Mer än 8% (190/2525) av barnen har diagnosticerats med celiaki. De flesta barn som har utvecklat celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien. De flesta (50%; 216/432) som utvecklat celiaki har genotyp DR3/3 inom HLA-systemet, dvs dessa individer bär dubbel uppsättning av risk-genen DR3. Celiaki förekommer oftare hos flickor än hos pojkar. 64% (277/432) av de som utvecklat celiaki är flickor.

Under 2015 hade vi i Sverige totalt skickat in 1 miljon rör till biobanken i Germantown, Virginia, USA och till de olika Referenslaboratorierna! Detta firade vi med ett tårtkalas i samband med ett månadsmöte i Kristianstad.

Sedan 2012 pågår en uppföljningsstudie av de barn som utvecklar typ 1-diabetes inom TEDDY (TEDDY-Follow-up). Hittills är det 69 TEDDY-barn och 68 kontrollbarn gått med i TEDDY-Follow-up. I Sverige är det 27 TEDDY-barn och 26 kontrollbarn som deltar i studien. I TEDDY-Follow-up har det visat sig att TEDDY-barnen har högre C-peptid jämfört med kontrollbarnen vid diabetesdebuten. 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.

2. Bakgrund TEDDY-studien

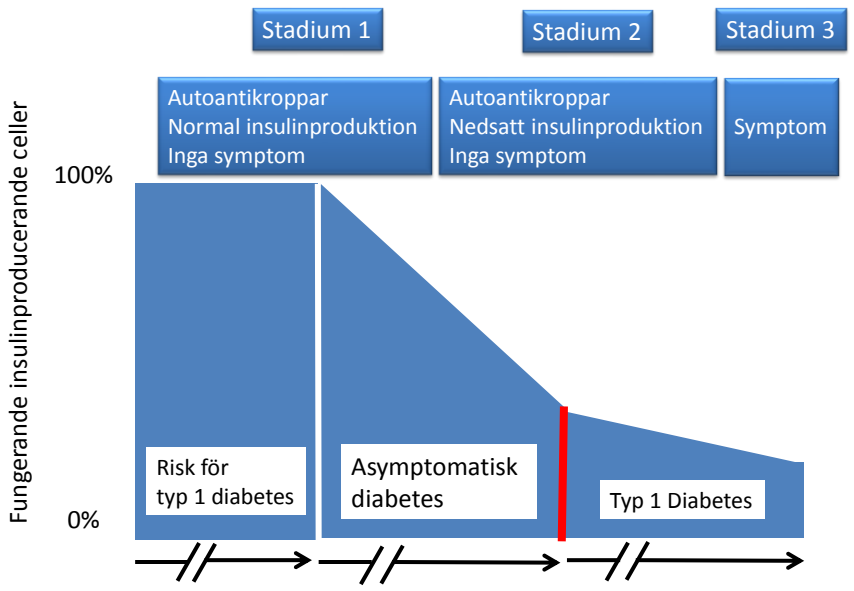
Hormonet insulin är nödvändigt för att kroppens celler ska kunna underhålla sin ämnesomsättning. Tillgång till är en förutsättning för att vi ska kunna leva. Insulin frisätts från insulinproducerande celler i de Langerhanska öarna i bukspottskörteln. Insulin fungerar som en nyckel som öppnar upp kroppens 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.

Det är känt vilka HLA-genotyper (HLA=human leukocyte antigen; vävnadsantiger) 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. De specifika arvsanlag (genotyper) som är vanliga hos patienter med typ 1-diabetes användes vid urvalet till TEDDY studien. Det beräknades att TEDDY studien skulle kunna fånga nära 50% av de barn som kommer att få typ 1-diabetes före 15 års ålder.

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



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

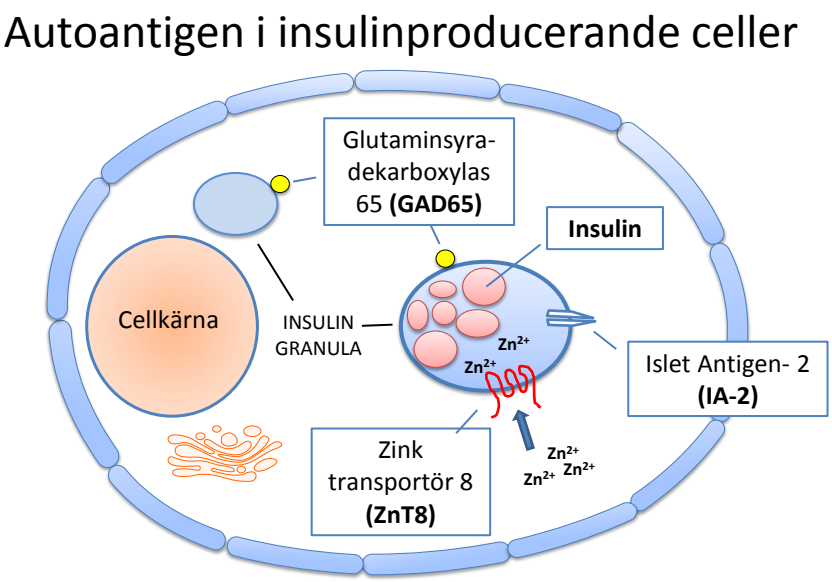
Typ 1-diabetes en sjukdom som utvecklas kontinuerligt men där två faser kan iakttas före diagnos:

1. Först utvecklas autoantikroppar mot olika proteiner (äggviteämnen) i de insulinproducerande betacellerna som ett tecken på att immunsystemet har reagerat. Vi mäter autoantikroppar mot insulin (IAA), glutaminsyradekarboxylas 65 (GADA), islet antigen-2 (IA-2A) och mot zinktransportören ZnT8 (ZnT8A).

2. I nästa stadium kan en nedsatt insulinproduktion iakttas ifall man gör en belastning när personen får dricka en sockerlösning

Den första frågan som TEDDY-studien försöker besvara är: Vad är det som gör att ett barn börjar utveckla autoantikroppar mot sina betaceller?

Nästa fråga som TEDDY-studien försöker besvara är: Varför utvecklas diabetes hos barn som har två eller flera autoantikroppar? Vi vill även ta reda på varför sjukdomen fortskrider med olika hastighet hos olika barn med lika många autoantikroppar.



Figur 2. Det finns fyra olika autoantigen i de insulinproducerande cellerna där man har identifierat produktion av autoantikroppar mot dessa autoantigen.

I de insulinproducerande cellerna finns fyra olika autoantigen (äggviteämnen) där man har identifierat produktion av autoantikroppar riktade mot dessa autoantigen. Dessa autoantigen är: insulin, glutaminsyradekaboxylas-65 (ett enzym), islet antigen-2 (membranbundet protein) och zinktransportör 8 som transporterar in zink in i insulingranula (Figur 2). Motsvarande autoantikroppar är: insulinautoantikroppar (IAA), glutaminsyradekarboxylasantikroppar (GADA), islet antigen-autoantikroppar (IA-2A) och zinktransportör-8 autoantikroppar (ZnT8A). Förekomst av dessa autoantikroppar föregår oftast debuten av typ 1-diabetes och de kan mätas på ett standardiserat sätt.

4. Glutenintolerans – celiaki utvecklas också i två steg

1. I första steget aktiveras immunsystemet hos vissa personer vid intag av gluten (ett äggviteämne som finns i spannmålsprodukter, framför allt av vete). Av någon anledning börjar kroppens immunsystem att utveckla autoantikroppar (TGA) mot ett kroppseget enzym som finns i tunntarmens slemhinna det s.k. tissue transglutaminase (tTG). Vi mäter även TGA i TEDDY.

2. I nästa steg uppträder symptom på glutenintolerans t.ex. diarréer. Vid en tunntarmsbiopsi kan man iaktta att slemhinnan i tunntarmen blivit utplattad och infiltrerad av vita blodkroppar. Ifall tunntarmsslemhinnan är kraftigt påverkad kan näringsupptaget vara försämrat.

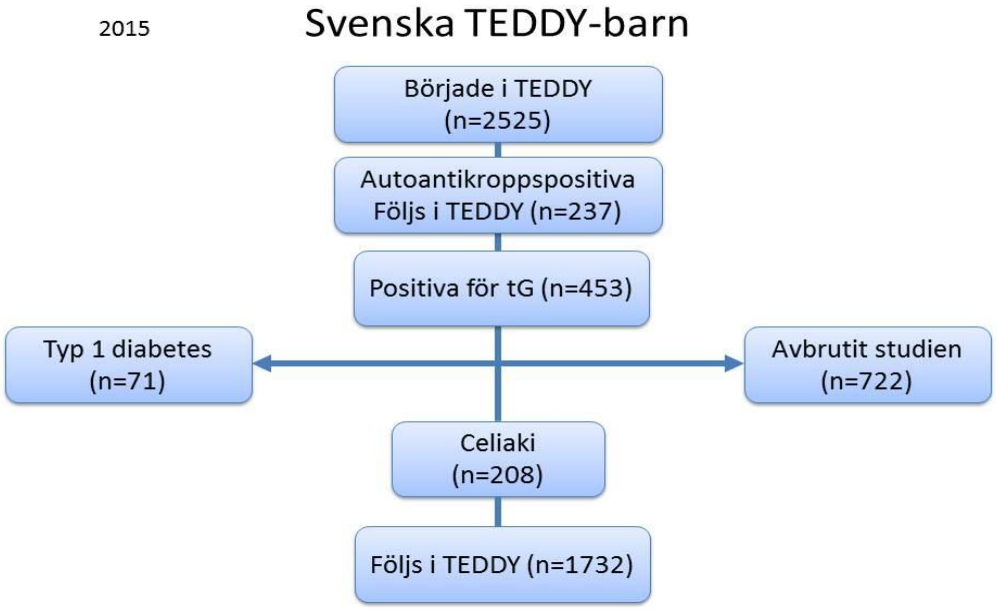
Om gluten utesluts ur kosten så kommer tunntarmslemhinnan att normaliseras och näringsupptaget återgår till det normala. Vid övergång till glutenfri kost försvinner även autoantikropparna mot tTG.

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. 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.

Region Skåne



Figur 3. Figuren visar hur många barn i den svenska delen av TEDDY-studien som har utvecklat autoimmunitet (mot insulinproducerande betaceller eller mot vävnadstransglutaminas (tG)), 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 9,4% (237/2525) av barnen som har utvecklat autoantikroppar mot sina insulinproducerande 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 2.8% (71/2525) av de svenska barnen har utvecklat typ 1-diabetes och har därmed lämnat

TEDDY enligt studiens protokoll. Drygt 18% (453/2525) av de svenska TEDDY-barnen har utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tTG) och har därmed en ökad risk att utveckla celiaki. Mer än 8% (190/2525) av barnen har diagnosticerats med celiaki. De flesta barn som har utvecklat celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien. Omkring 29% (722/2525) av barnen har av olika anledningar avbrutit sitt deltagande i studien.

6. TEDDY-studiens finansiering och balansräkning

Balansräkning för 2015.

Tabell 1. TEDDY studien inkomster och utgifter samt resultat under 2006-2015

Intäkter (tkr) **Samtliga från NIH**	**2006-2012**	**2013**	**2014**	**2015**
Grundanslag LU	46803	4573	11246	7751
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	15755	0	0	0
Prestationsersättning SUS	80092	16192	18743	14379
Summa intäkter (tkr)	**142650**	**20765**	**29989**	**22130**
Kostnader (tkr)				
Personalkostnader – TEDDY prestation	80061	14617	14053	13095
Hyreskostnader (Malmö, Helsingborg, Kristianstad, Ystad, Simrishamn)	14869	3647	3797	3725
Reseersättning till föräldrar	5190	661	516	425
Driftskostnader	14303	3643	5603	3214
Reagener och läkemedel (bl a EMLA och plåster)	6940	205	601	136
Overhead Lunds universitet	3215	366	1002	1256
Overhead Region Skåne	7437	1619	1894	1500
Summa kostnader (tkr)	**132015**	**24758**	**27466**	**23351**

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).

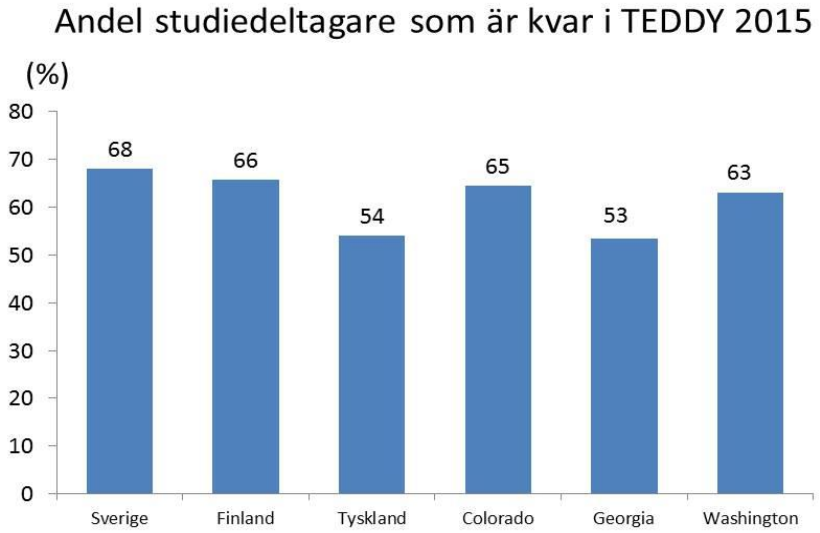
Grundanslaget under den innevarande 5-års-perioden (2013-06-05 - 2018-05-31) utgör USD 950 000 (ca 6,1 MSEK) per år dvs totalt; USD 5,700000 (ca 36 MSEK).

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 - 2015. 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 3215 tkr 2006-2012 och 366 tkr 2013, 899 tkr 2014 och 620 tkr 2015.

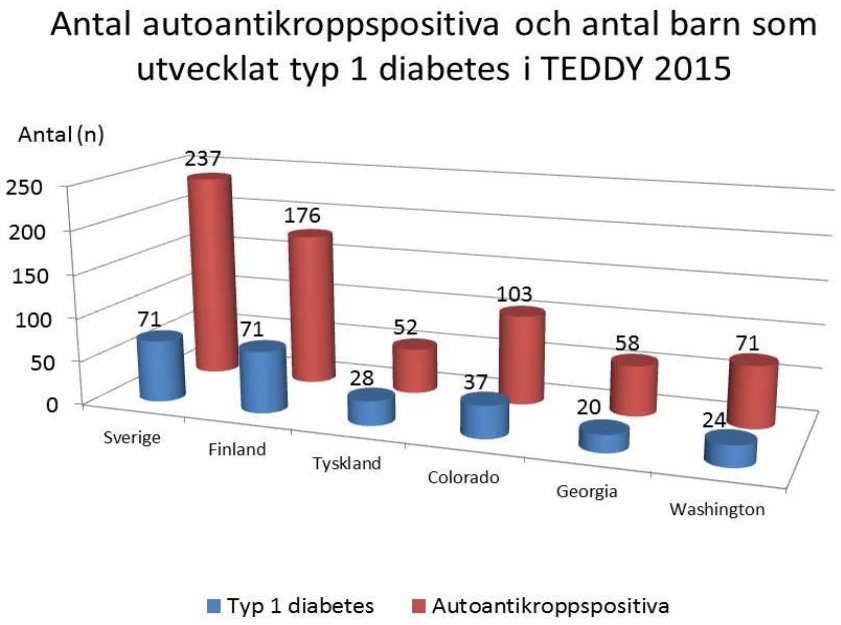
Region Skåne fakturerar TEDDY-studien för löneadministration och andra administrativa kostnader, vilket belastat den prestationsbaserade ersättningen med 7437 tkr 2006-2012, 1619 tkr 2013, 1894 tkr 2014, och 1500 tkr 2015.

7. TEDDY uppföljningsdel



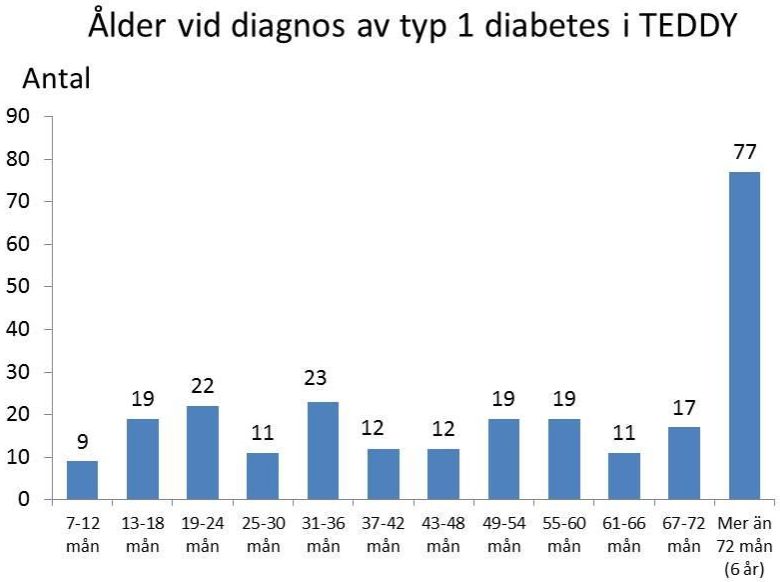
Figur 4. I figuren ovan visas hur stor andel av studiedeltagarna som är kvar i TEDDY vid de sex olika kliniska centren.

Totalt 8667 barn påbörjade sitt deltagande i TEDDY-studien vid sex olika kliniska center i fyra länder (Sverige, Finland, Tyskland och USA). Vid utgången av 2015 var 64% (5514/8667) av deltagarna kvar i studien (Figur 4). I Sverige och Finland är det en mindre andel av studiedeltagarna 32% (806/2525) respektive 34%(629/1833) jämfört med hela studien 36% (3153/8667) som har avbrutit sitt deltagande i TEDDY (vilket även inkluderar de barn som har utvecklat typ 1-diabetes och som enligt protokollet utgår ur studien).



Figur 5. Figuren belyser hur många barn som utvecklat autoantikroppar respektive typ 1-diabetes i TEDDY-studien.

I Finland är det 3,9% (71/1833) av barnen som har utvecklat typ 1-diabetes vilket är högre än i hela studien 2,9% (251/8667).
I Sverige är det 2,8% (71/2525) av barnen i TEDDY som har utvecklat typ 1-diabetes (Figur 5).



Figur 6. Figuren ovan visar vid vilka åldrar som TEDDY-barnen har utvecklat typ 1-diabetes.

Majoriteten (69%; 174/251) av de TEDDY-barn som har utvecklat typ 1-diabetes har gjort detta före 6 års ålder (Figur 6).

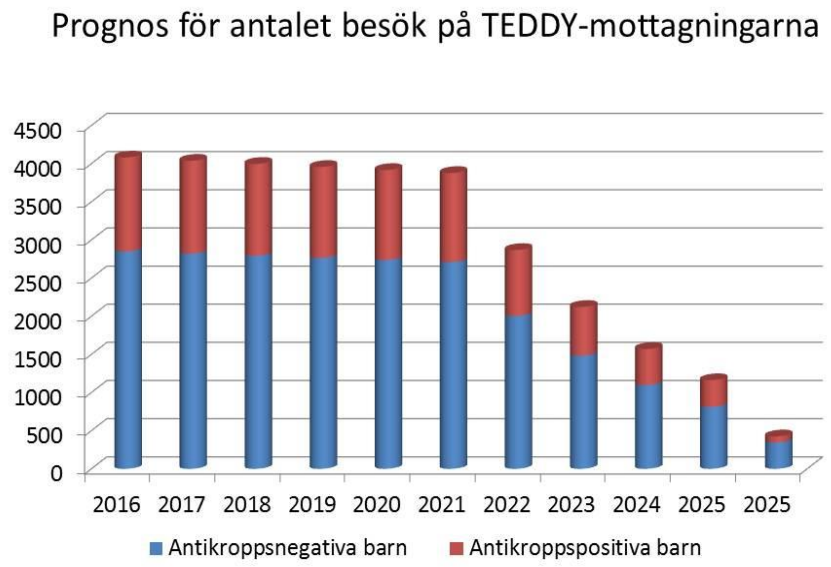
8. Besök på TEDDY-mottagningarna

I Skåne finns tre TEDDY-mottagningar: Malmö där omkring häften av barnen gjorde sina besök under 2015 (48%; 1578/3297), Helsingborg där ungefär en tredjedel av barnen gjorde sina besök (30%; 975/3297) och Kristianstad där ca en femtedel av de svenska TEDDY-barnen (22%; 744/3297) kom 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 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. Varannan vecka skickar personalen på TEDDY-laboratorierna prover till Reference Laboratory i Bristol, Storbritannien där autoantikroppar (GADA, IAA, IA-2A och ZnT8A) mäts. Dessutom skickas samtidigt prover till NIDDK-Repository i Germantown, Virginia, USA. Från Repository skickas proverna vidare till olika laboratorier världen över för analys av olika parametrar. Under 2015 hade vi i Sverige totalt skickat in 1 miljon rör till biobanken i Germantown och till de olika Referenslaboratorierna! Detta firade vi med ett tårtkalas i samband med ett månadsmöte i Kristianstad (Figur 7).

Figur 7. Firande av att Sverige har bidragit med 1 miljon rör av olika sorters prover till TEDDY-studien.

Kostgruppen registrerar data från de matdagböcker, som föräldrarna för över barnens kost. Näringsvärdet på den mat barnen äter beräknas, lagras i TEDDY’s databas och användes för att undersöka om bl a näringsvärdet är av betydelse för utveckling av autoantikroppar och typ 1-diabetes hos barnen.



Figur 8. Beräknat antal besök på de tre TEDDY-mottagningarna fr o m år 2016 t o m år 2025.

År 2021 är det sista året som alla i kohorten medverkar i studien. Därefter minskar studien med i medeltal 236 antikroppsnegativa barn per år och 54 antikroppspositiva barn per år i Sverige. Prognosen för hur antalet besök på TEDDY-mottagningarna minskar visas i figuren ovan: Prognosen tar i beaktande att 1% av studiedeltagarna av olika anledningar avbryter sitt deltagande varje år (Figur 8).

9. TEDDY-barn med autoantikroppar och senare diabetes

Bland de fyra HLA-genotyper (DR3/4, DR4/4, DR4/8 och DR3/3) som ger ökad risk för typ-1diabetes 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 näst vanligaste genotypen i TEDDY 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. Ett fåtal andra genotyper förekommer också hos de som är förstagradssläktingar till en person som har typ 1-diabetes.

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 detekterades 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

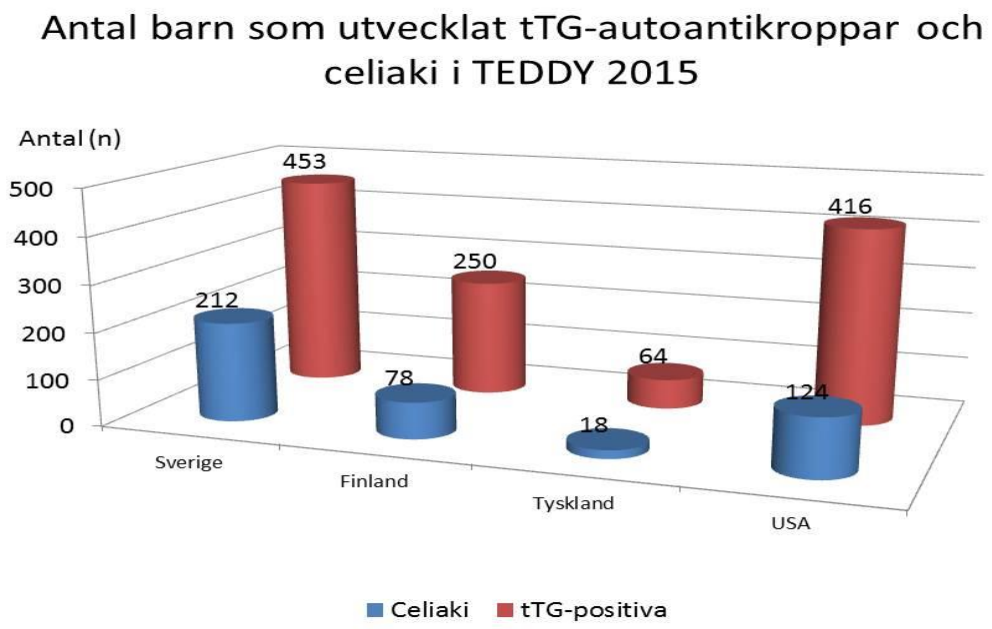
autoantikroppen som kunde iakttas. GADA som första autoantikropp var vanligare hos de barn som bar genotypen DR3/3. GADA som första autoantikropp uppträdde senare hos de barn som bar någon av genotyperna DR3/4 eller DR4/8.

De flesta (56%; 141/251) som utvecklat typ 1-diabetes hittills i TEDDY (2015) är bärare av genotypen HLA-DR3/4. Den näst vanligaste genotypen (16%; 39/251) bland de som utvecklat typ 1-diabetes är DR4/4 följt av DR4/8 (12%; 30/251) och DR3/3 (10%; 24/251). Resterande andel som utvecklat typ-diabetes (7%17/251) är de förstagradssläktingar som bär andra genotyper.
Det är inte enbart genotypen och vilken autoantikropp som utvecklats först som är av betydelse för utveckling av typ 1-diabetes. Nivåerna av konstant höga IAA och höga IA-2A är också 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%.

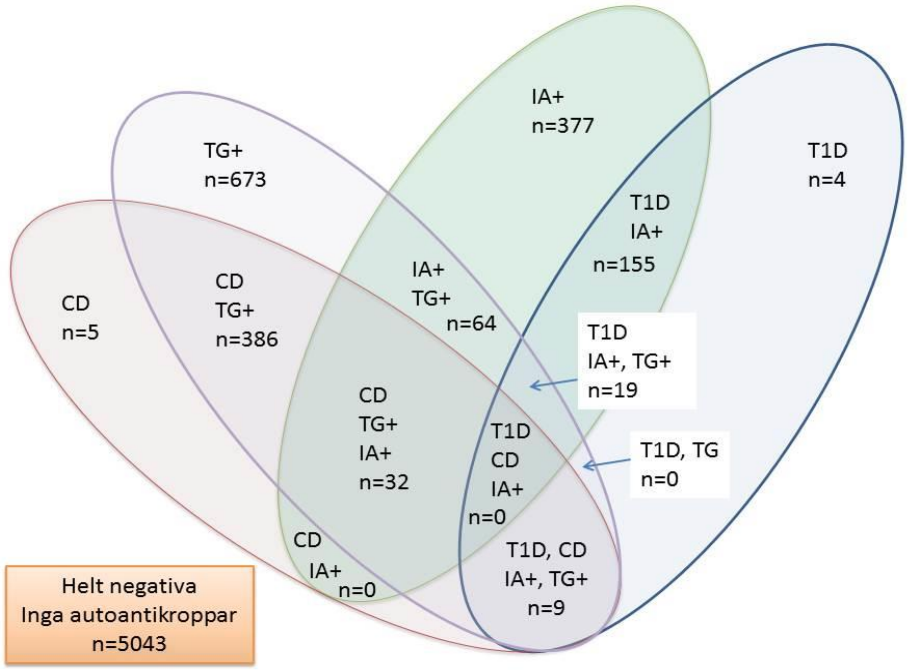
Fram till 2015 var det 251 barn som hade utvecklat typ 1-diabetes i hela studien och i Sverige var det 71 barn. De flesta 72% (180/251) som utvecklat typ 1-diabetes har ingen nära släkting som har typ 1-diabetes. Typ 1-diabetes är något vanligare förekommande hos pojkar än hos flickor, hittills är 52% (131/251) av de som utvecklat typ 1-diabetes i TEDDY pojkar.

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

De flesta (50%; 216/432) som utvecklat celiaki har genotyp HLA-DR3/3, 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% (58/432). 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% (212/432; Figur 9). Celiaki förekommer oftare hos flickor än hos pojkar eftersom 64% (277/432) av de som utvecklat celiaki är flickor.



Figur 9. Figuren ovan illustrerar hur många barn som utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tTG) respektive hur många barn som utvecklat celiaki.



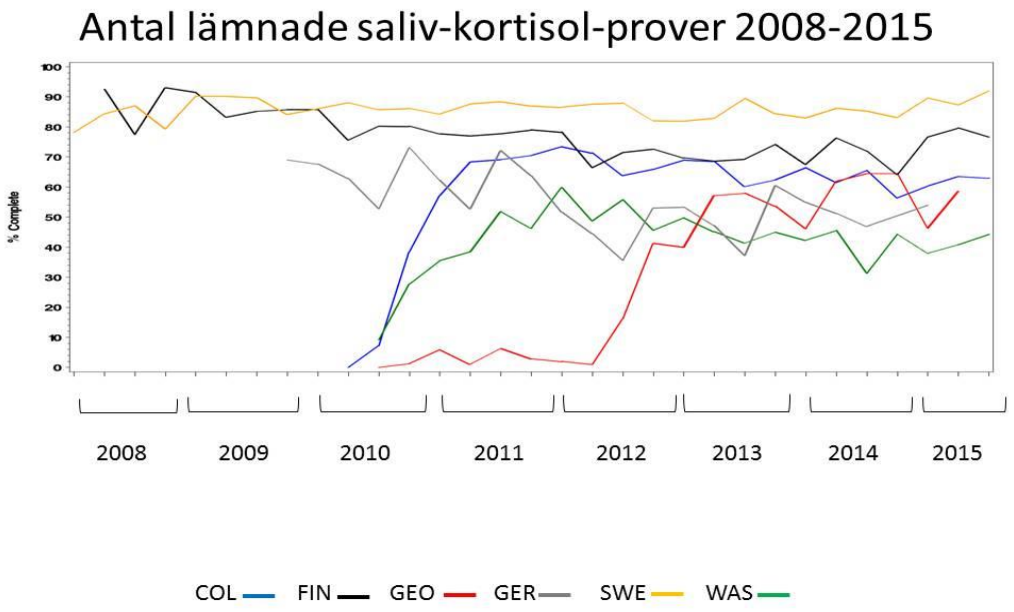
Figur 10. Illustration över hur typ 1-diabetes och celiaki överlappar varandra. CD=celiac disease (celiaki), IA=islet autoimmunity, T1D=typ 1-diabetes.

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 TGA (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 6758 barn i TEDDY där vi har en komplett bild av hur autoimmuniteten ser ut så är 74%

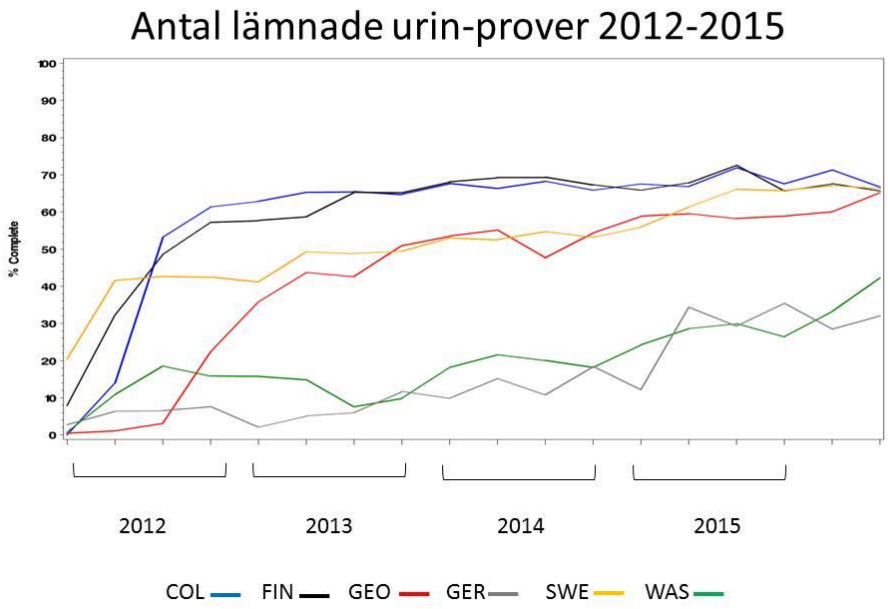
(5034/6758) helt autoantikroppsnegativa. Totalt 9,7% (656/6758) av TEDDY-barnen har någon autoantikropp som riktar sig mot de insulinproducerande cellerna. Hela 17,5% (1183/6758) har TGA. Överlapp mellan de båda sorternas autoimmunitet (TGA och IA) finns hos 1.8% (124/6758). Endast 4 barn har utvecklat typ 1-diabetes utan att förekomst av autoantikroppar riktade mot de insulinproducerande cellerna kunnat påvisas. Endast 5 barn har utvecklat celiaki utan att TGA kunnat mätas. (Figur 10).

11. Prover från TEDDY-barnen

Under 2008 började vi samla in salivkortisolprover från barnen i TEDDY. Salivkortisol togs vid 3,5, 4,5 och 5,5 års-besöken. Samma morgon som familjen skulle göra sitt besök på en TEDDY-mottagning tog föräldrarna ett prov hemma på barnets saliv genom att samla lite saliv på en liten pinne med absorberande material i toppen. Provet togs med till mottagningen. Vid besöket på mottagningen togs ett nytt salivkortisolprov när familjen kom till mottagningen och ett tredje prov togs 15 min efter avslutad blodprovstagning. I det första morgonprovet kan man mäta barnens basala stressnivå och i det tredje och sista provet kan man se vilken påverkan blodprovstagningen har på barnets stressnivå. Insamlingen av salivkortisolprover avslutades 2015 när alla barnen hade passerat 5,5 års ålder. De svenska och finska TEDDY familjerna var flitigast med att lämna salivkortisolprover (Figur 11).

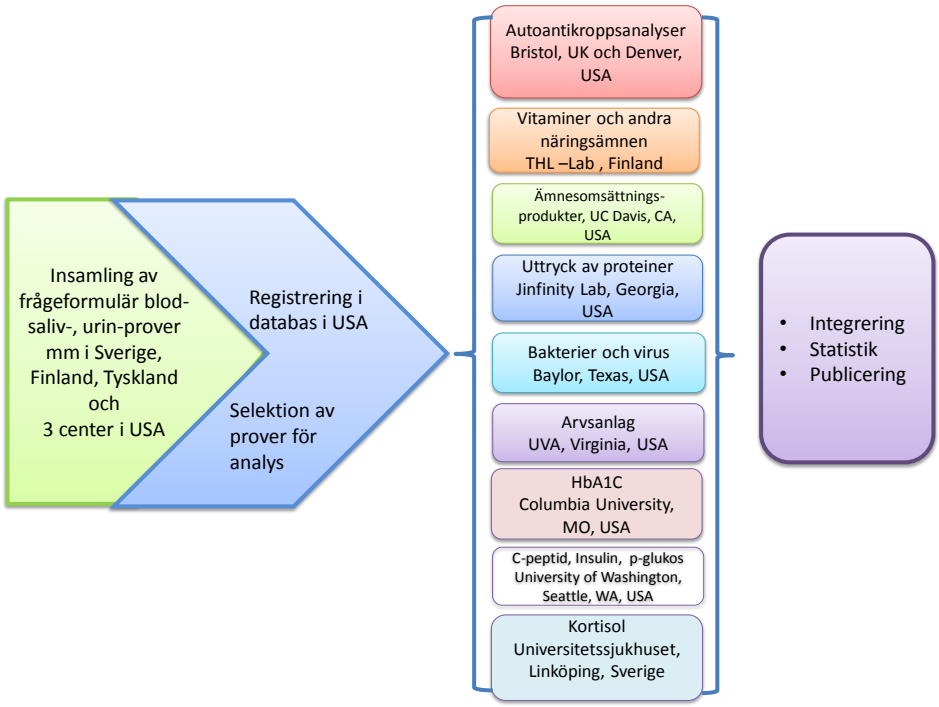


Figur 11. Andel inkomna saliv-kortisol prover varje kvartal av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY från studiens 2008 till och med 2015.



Figur 12. Andel urinprover varje kvartal av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY från 2012 börja t o m 2015.

Under 2012 började vi samla in urinprov från TEDDY-barnen vid besöken på mottagningen (2 ggr per år). För närvarande är det omkring 60% av det förväntade antalet urinprov som samlas in i Sverige, Finland, Colorado och Georgia. I Tyskland och Georgia är det bara omkring 30% av det förväntade antalet urinprov som uppnås (Figur 12) . Både när det gäller serumprover och plasmaprover är det liksom tidigare de svenska TEDDY-barnen som bidrar med flest antal prover. Serumprover erhålles i ca 90% av det förväntade antalet och när det gäller plasmaprover erhålles omkring 80% av det förväntade antalet.



Figur 13. Figuren åskådliggör hur data från frågeformulär och blodprover som samlas in vid de olika kliniska centren och 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. Prover skickas för närvarande till Charlottesville, Virginia (studier av arvsanlag), Augusta, Georgia (uttryck av arvsanlag), Richland, Washington (studier av äggviteämnen), Davis, Kalifornien (produkter från ämnesomsättningen), Houston, Texas (bakterier och virus i avföringen), Helsingfors, Finland (vitaminer och andra näringsämnen). 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. För närvarande pågår analyser av över 400 TEDDY-barn som fått en eller flera autoantikroppar, varav ca 100 barn har utvecklat typ 1- diabetes. Beroende på analysmetod kommer dessa barn att jämföras med 400-1200 TEDDY-barn av samma ålder och kön och som inte har utvecklat någon autoantikropp.

12. Resultat från TEDDY-studien

Under 2015 har Dietkommittén i TEDDY publicerat flera intressanta fynd.

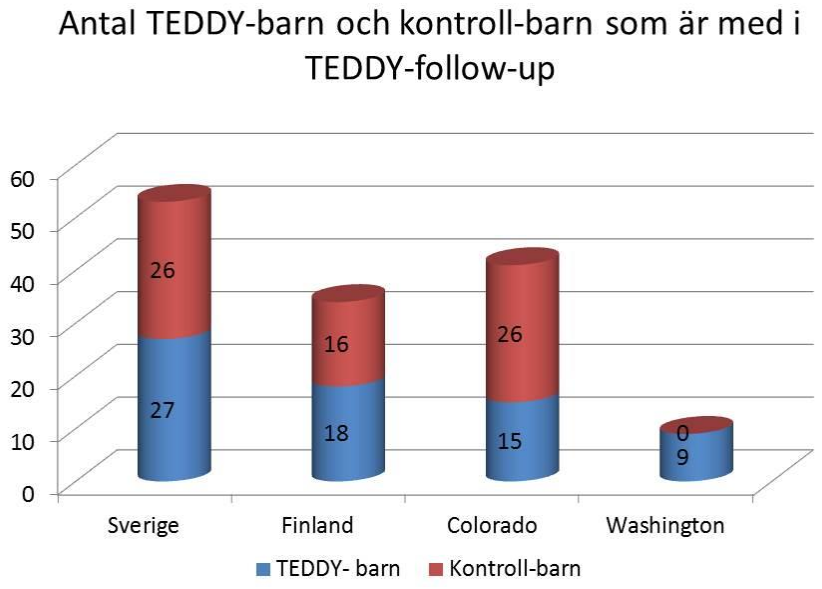
- **Betydelse av kostens sammansättning vid introduktion av fast föda**

Amningslängd och tidpunkt för introduktion av fast föda skiljde sig åt mellan olika länder i TEDDY-studien. Europeiska barn introduceras först till potatis och rotfrukter medan amerikanska barn introduceras först till ris och rotfrukter. Omkring 20% av hela studiepopulationen introducerades till fast föda före 4 månaders ålder, 27% i Finland och 10% i USA. Olika faktorer som hade samband med tidig introduktion var mammans ålder (under 25 år vid barnets födelse, låg utbildningsnivå (kortare än 12 års skolgång) och rökning under graviditeten. Samma faktorer hade även ett samband med kort amningstid.

- **Betydelsen av åldern hos barnet när gluten introduceras**

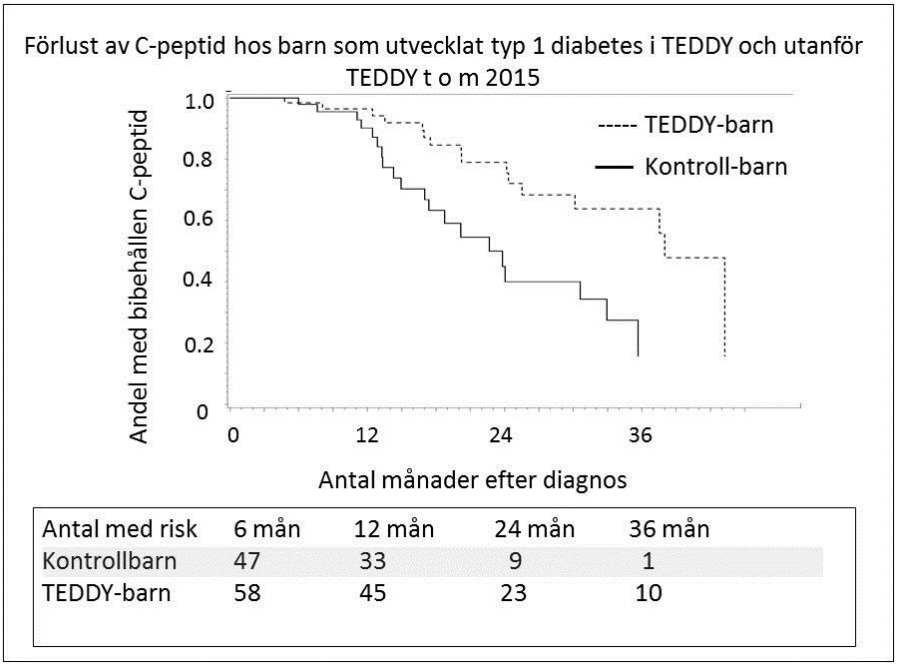
Det förekom stora geografiska skillnader mellan när barnen får gluten introducerat i födan. Svenska barn började äta livsmedel som innehöll gluten vid 5 månaders ålder jämfört med 6,5 månader i Finland och 7 månaders ålder i Tyskland och USA. Trots att de svenska barnen introducerades för gluten vid lägst ålder så visade sig åldern för introduktion av gluten inte ha någon statistiskt säkerställd inverkan på risken att utveckla TGA eller celiaki.

13. TEDDY-Follow-up



Figur 14. I figuren ovan visas hur många TEDDY-barn respektive kontrollbarn som deltar i 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 TEDDY- 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. 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 har C-peptid (Connecting peptide) spjälkats av från proinsulin och insulinet har blivit fritt.
C-peptiden cirkulerar i blodbanan utan att konsumeras av kroppens celler och är därmed en utmärkt markör för den kvarvarande insulinproduktionen. Totalt har 69 TEDDY-barn och 68 kontrollbarn gått med i TEDDY- Follow-up (2015). I Sverige är det 27 TEDDY-barn och 26 kontrollbarn som deltar i studien.



Antal med risk	6 mån	12 mån	24 mån	36 mån
Kontrollbarn	47	33	9	1
TEDDY-barn	58	45	23	10

Figur 15. 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.

I TEDDY- 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 15).

14. 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 2015 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. Totalt är 64% (5514/8667) av studiedeltagarna kvar i TEDDY. Knappt 3% (251/8667) av studiedeltagarna har lämnat TEDDY till följd av att de har utvecklat typ 1-diabetes. 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 och en del familjer har återvänt till TEDDY när barnen har blivit några år äldre.

15. 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)

16. TEDDY-studiens medarbetare under 2015

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
Anna Dahlqvist, 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
Lena Nilsson, Malmö

TEDDY kostgrupp

Carin Andrén Aronsson, Malmö
Maria Månsson Martinez, Malmö
Sara Sibthorpe, Malmö
Linda Jonsson, Malmö
Sigrid Lenrick-Forss, Malmö
Emelie Ericson Hallström, Helsingborg
Sofie Åberg, Helsingborg
Anna Rosenqvist, Kristianstad

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

17. TEDDY publikationer

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 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 PMID 25733751

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. PMID: 26088478

43. Beyerlein A, Liu X, Uusitalo UM, Harsunen M, Norris JM, Foterek K, Virtanen SM, Rewers MJ, She JX, Simell O; Lernmark Å, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP, Hummel S; TEDDY Study Group. Dietary intake of soluable fiber and risk of islet autoimmunity by 5 years of

age: results from the TEDDY Study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 345-353; doi:10.3945acjn.115.108159 PMID 26156735

44. Johnson SB, Lynch KF, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T, Smith L; TEDDY Study Group. Predicting later study withdrawal in participants active in a longitudinal birth cohort study for 1 year: The TEDDY Study. *J Pediatr Psychol* 2016; 41: 373-383.doi: 10.1093/jpepsy/jsv092 PMID: 26412232

45. Uusitalo U, Lee HS, Aronsson CA, Yang J, Virtanen SM, Norris J, Agardh D; Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study group. Gluten consumption during late pregnancy and risk of celiac disease in the offspring: the TEDDY birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1216-1221. Doi 10.3945/ajcn 115.119370 PMID: 26447157

46. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U. Yang J, Virtanen SM , Liu E, Lernmark Å, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: A case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 403-409.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.30 PMID 26453955

47. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediat*r 2016; 170: 20-28. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2757 PMID26552054

48. Lernmark B, Lynch K, Baxter J, Roth R, Simell T, Smith L, Swartling U, Johnson SB; TEDDY Study Group. Participant Experiences in the Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study: common reasons for withdrawing. *J Diabetes Res* 2016; 2016:2720650.doi 10.1155/2016/2720650 PMID 26682228

49. Elding Larsson H, Vehik K, Haller MJ, Liu X, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Lernmark Å, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Rewers M; TEDDY Study Group. Growth and risk for islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes in early childhood: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study. *Diabetes* 2016; 65: 1988-1995 PMID: 26993064

50. Sharma A, Liu X, Hadley D, Hagopian W, Liu E, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, Simell V, Rewers M, Ziegler AG, Lernmark Å, Toppari J, Krisher JP, Akolkar B, Rich SS, Agardh D, She JX; TEDDY Study Group. Identification of non-HLA genes associated with celiac disease and county specific differences in a large, international pediatric cohort. *PLoS One* 2016; 25; 11(3):e0152476. Doi: 10.1371/journal.pone.0152476. eCollection 2016. PMID: 27015091

51. Swartling U, Lynch K, Smith L, Johnson SB; TEDDY Study Group. Parental estimation of their child´s increased type 1 diabetes risk during the first 2 years of participation in an international observational study: results from the TEDDY study*. J Empir Res Hum Res Ethics* 2016; 11: 106-114. Doi: 10.1177/1556264616648589 PMID: 27241873

52. Törn C, Liu X, Hagopian W, Lernmark Å, Simell O, Rewers M, Ziegler AG, Schatz D, Akolkar B, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Toppari J, Mykkänen J, Ilonen J, Rich SS, She JX, Sharma A, Steck A, Krischer J; TEDDY Study Group. Complement gene variants in relation to autoantibodies to beta cell specific antigens and type 1 diabetes in the TEDDY Study. *Sci Rep* 2016; 16;6:27887. Doi: 10.1038/srep27887PMID 27306948

53. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, Akolkar B, Hagopian W, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Lernmark Å, Bonifacio E, Krischer JP; TEDDY Study Group. *Diabetes Care* 2016; 39: 1535-1542. Doi: 10.2337/dc16-0181 PMID: 27311490

54. Haghighi M, Johnson SB, Qian X, Lynch KF, Vehik K, Huang S; TEDDY Study Group. A comparison of rule-based analysis with regression methods in understanding the risk factors for study withdrawal in a pediatric study. *Sci Rep* 2016; 26;6:30828 Doi 10.1038/srep30828 PMID: 27561809