Årsrapport 2016/2017

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

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 diabetes

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

11. Datainsamling från TEDDY-barnen

12. Resultat från TEDDY studien

13. TEDDY FOLLOW-UP

14. Intern och utomstående granskning av TEDDY studien

15. TEDDY studiens hemsidor

16. TEDDY studiens medarbetare

17. TEDDY publikationer

Ansvarig TEDDY-Årsrapport: Carina Törn, Docent

1. Sammanfattning

I Skåne finns tre TEDDY-mottagningar: i Malmö där häften av barnen (50%; 1673/3367) gjorde sina besök under 2016, i Helsingborg där ungefär en tredjedel av besöken gjordes (28%; 934/3367) och i Kristianstad där ca en femtedel av besöken gjordes (22%; 760/3367). Under 2016, var det en liten ökning i antalet besök från 3343 (2015) till 3367 (2016). Ökningen kan förklaras av att alla som någon gång varit med i TEDDYs uppföljningsdel men som sedan slutat, kontaktades under 2016 för att lämna endast ett autoantikroppsprov utan att delta i det övriga TEDDY-protokollet.

Vid slutet av 2016 hade 9,6% (243/2525) av de svenska TEDDY-barnen utvecklat minst en autoantikropp riktad mot sina insulinproducerande celler. Sammanlagt har 3,0% (75/2525) av de svenska TEDDY-barnen utvecklat typ 1 diabetes. I hela den internationella TEDDY-studien (Sverige, Finland, Tyskland och USA) är det 8,3% (721/8667) som har utvecklat minst en autoantikropp och 3,1% (267/8667) som har utvecklat typ 1 diabetes.

Under 2016 började vi mäta tyreoperoxidasantikroppar (TPOAb) och tyreoglobulin antikroppar (ThglAb) hos TEDDY-barnen. Dessa båda sorters autoantikroppar riktar sig mot strukturer i sköldkörteln. TPOAb och Thgl-Ab mäts hos alla TEDDY-barn vid 8-årsbesöket. Det är mindre vanligt med Thgl-antikroppar men de kan förekomma som tecken på en autoimmun reaktion i sköldkörteln. Totalt har TPOAb eller Thgl-Ab påvisats hos ca 7,5% av de svenska TEDDY-barnen hittills.

I TEDDY mäter vi även autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (TGA) vilket är en serologisk markör för glutenintolerans (celiaki). I Sverige är det cirka 22% (458/2086) av TEDDY-barnen som har utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tG) och dessa barn har därmed en ökad risk att utveckla celiaki. Mer än 10% (215/2086) av barnen har diagnosticerats med celiaki. Barnen som har utvecklat celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien i de flesta fallen. De flesta (49%; 218/441) 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% (281/441) av de som utvecklat celiaki är flickor.

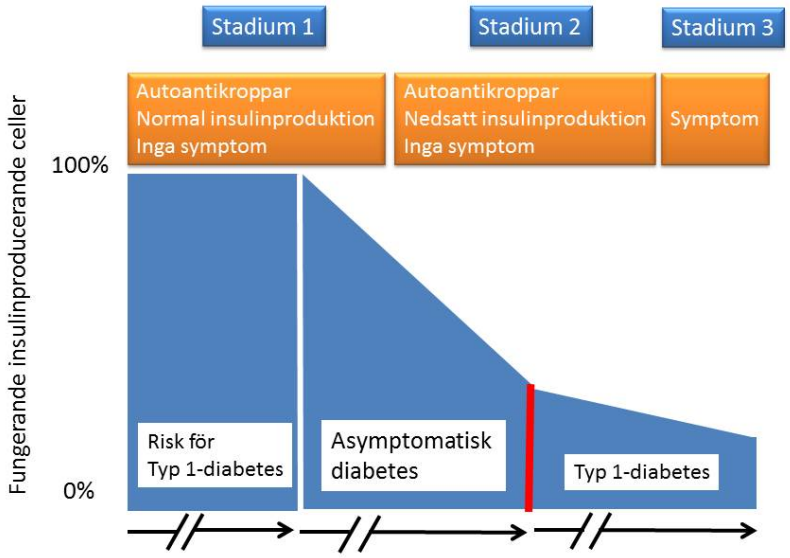
Sedan 2012 pågår en uppföljningsstudie av de barn som utvecklar typ 1-diabetes inom TEDDY (TEDDY-FOLLOW-UP). Totalt har 70 TEDDY-barn och 70 kontrollbarn gått med i TEDDY-FOLLOW-UP. I Sverige är det 27 TEDDY-barn och 27 kontrollbarn som deltar i studien. I TEDDY-FOLLOW-UP har det visat sig att TEDDY-barnen har högre C-peptid jämfört med kontrollbarnen vid de första besöken. 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

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.

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. Diagnos av diabetes markeras med vertikal röd linje.

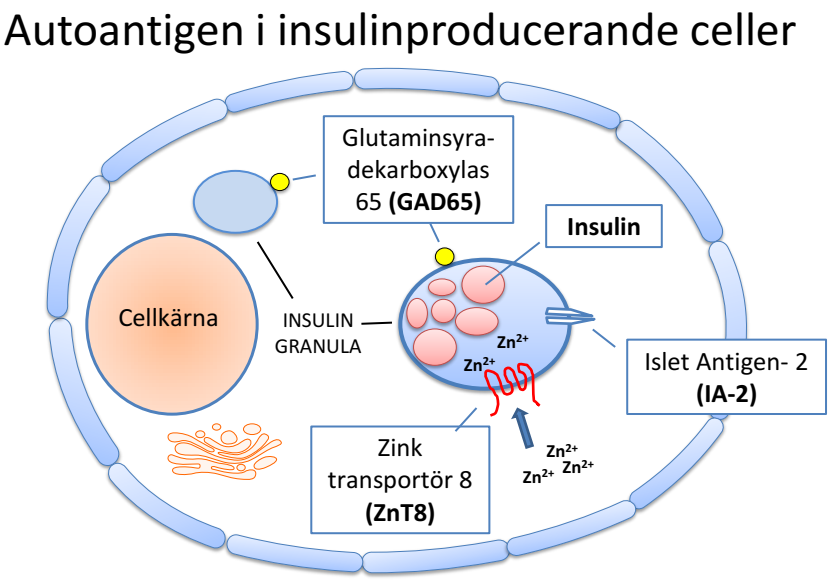
Typ 1-diabetes en sjukdom som utvecklas i två steg före diagnos:

- 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).

- I nästa stadium kan nedsatt insulinproduktion påvisa med en belastning där personen får dricka en glukoslösning och blodprov tas med jämna mellanrum för att mäta glukos och insulin i blodet.

- 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. *Autoantikroppar kan reagera med fyra olika autoantigen, som finns inuti de insulinproducerande cellerna.*

De autoantikroppar som analyseras i TEDDY är riktade mot fyra olika autoantigen (protein) som finns inne i pankreasöarnas betaceller. 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-2 autoantikroppar (IA-2A) och zinktransportör-8 autoantikroppar (ZnT8A) (Figur 2). 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

- I första steget aktiveras immunsystemet hos vissa personer vid intag av gluten (ett protein som finns i spannmålsprodukter, framför allt av vete). Av någon anledning börjar kroppens immunsystem att utveckla autoantikroppar (TGA) mot ett kroppseget enzym det sk tissue transglutaminase (tG), som finns i tunntarmens slemhinna. Vi mäter TGA i TEDDY och bestämmer vid vilken ålder barnen drabbas av TGA.

- I nästa steg uppträder symptom på glutenintolerans framför allt med diarréer. Vid en tunntarmsbiopsi kan man iaktta att slemhinnan i tunntarmen blivit

utplattad och infiltrerad av vita blodkroppar. Näringsupptaget försämras om tunntarmsslemhinnan är kraftigt påverkad.

Ifall gluten utesluts ur kosten så kommer tunntarmslemhinnan att normaliseras och näringsupptaget återgår till det normala. Vid övergång till glutenfri kost försvinner 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. TEDDY startades 2004 och har således pågått i mer 12 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
I den svenska delen av TEDDY-studien är det totalt 9,6% (243/2525) av barnen som har utvecklat en eller flera 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 3% (75/2525) av de svenska barnen har hittills utvecklat typ 1-diabetes och har därmed lämnat TEDDY enligt studiens protokoll.

Omkring 22% (458/2086) av de svenska TEDDY-barnen har utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tTG) och har därmed en ökad risk att utveckla celiaki.

Mer än 10% (215/2086) av de svenska TEDDY-barnen har diagnosticerats med celiaki. Barnen som har utvecklat celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien.

Omkring 32% (815/2525) av TEDDY-barnen har av olika anledningar avbrutit sitt deltagande i studien (2016).

6. TEDDY-studiens finansiering och balansräkning

Balansräkning för 2016.

Tabell 1. TEDDY studien inkomster och utgifter samt resultat under 2006-2016

Intäkter (tkr) **Samtliga från NIH**	**2006-2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Grundanslag LU	51376	11246	7751	12775
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	15755	0	0	0
Prestationsersättning SUS	96284	18743	14379	14894
Summa intäkter (tkr)	**163415**	**29989**	**22130**	**27669**
Kostnader (tkr)				
Personalkostnader – TEDDY prestation	94678	14053	13095	14563
Hyreskostnader (Malmö, Helsingborg, Kristianstad, Ystad, Simrishamn)	18516	3797	3725	3633
Reseersättning till föräldrar	5851	516	425	414
Driftskostnader	17946	5603	3214	2149
Reagener och läkemedel (bl a EMLA och plåster)	7145	601	136	139
Overhead Lunds universitet	3581	1002	1256	811
Overhead Region Skåne	9056	1894	1500	1914
Summa kostnader (tkr)	**156773**	**27466**	**23351**	**23623**

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).

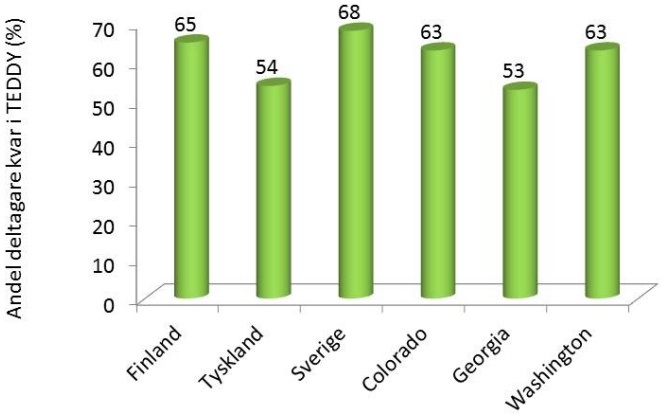
Grundanslaget under den innevarande 5-årsperioden (2013-06-05 - 2018-05-31) utgör USD 950 000 (ca 9,7 MSEK) per år dvs totalt; USD 5,700,000 (ca 48 MSEK) för hela innevarande 5-årsperiod.

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 - 2016. 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 3581 tkr 2006-2013, 1002 tkr 2014, 1215 tkr 2015 och 811 tkr för 2016. Lunds Universitet’s indirekta kostnader är 18%. I ett rektorsbeslut har Lunds Universitet beslutat att tillskjuta de 10% som inte täcks av NIH anslaget.

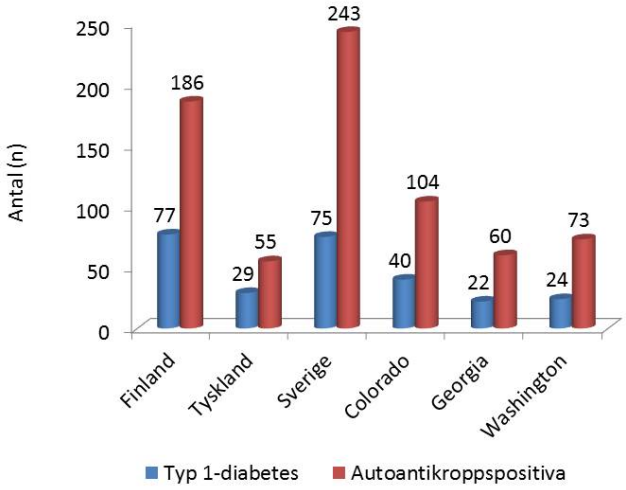
Region Skåne fakturerar TEDDY studien för löneadministration och andra administrativa kostnader, vilket belastat den prestationsbaserade ersättningen med 9056 tkr 2006-2013, 1894 tkr 2014, 1500 tkr 2015, och 1914 tkr 2016.

7. TEDDY uppföljningsdel

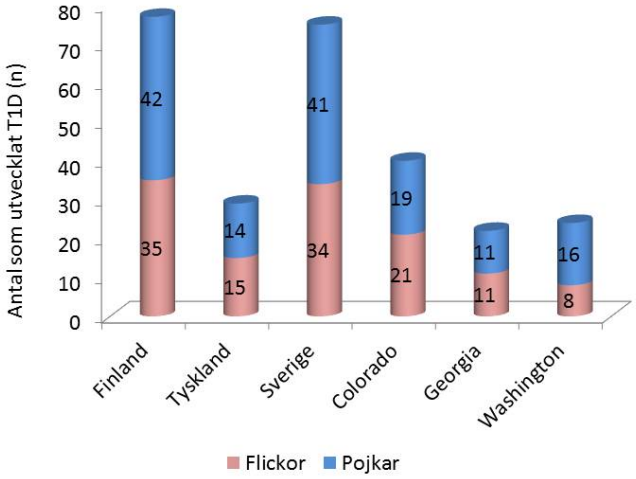


Figur 3. Andel av studiedeltagare som är kvar i TEDDY studien vid de sex olika kliniska centren. Sverige och Finland har lyckats behålla flest barn i studien.

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 2016 var 63% (5480/8667) av deltagarna kvar i studien (Figur 3). I Sverige och Finland är det en mindre andel av studiedeltagarna 32% (815/2525) respektive 35%(641/1833) jämfört med hela studien 37% (3187/8667) som har avbrutit sitt deltagande i TEDDY.



Figur 4. Antal barn som utvecklat autoantikroppar respektive typ 1-diabetes vid de sex olika TEDDY kliniska center.



Figur 5. Antal barn som drabbats av typ 1-diabetes vid de sex kliniska center. Det är en lätt övervikt för pojkar.

I Finland är det t o m 2016, 4,2% (77/1833) av barnen som har drabbats av typ 1-diabetes vilket är högre än i hela studien 3,1% (267/8667).

I Sverige har 3,0% (75/2525) av barnen drabbats av typ 1-diabetes (Figur 4). De allra flesta som drabbats av typ 1-diabetes i TEDDY 71,5% (191/267) har inte en nära släkting som har typ1-diabetes.

Fortfarande är det så att majoriteten (65%; 174/267) av de TEDDY-barn som drabbats av typ 1-diabetes har gjort detta före 6 års ålder. I hela TEDDY-studien var det något fler pojkar (54% (143/267) än flickor som drabbats av typ 1-diabetes. Ungefär samma fördelning var det i Sverige där 55% (41/75) av de som drabbats av typ 1-diabetes är pojkar. Vid det kliniska centret i Washington var det tydligast att fler pojkar 67% (16/24) än flickor drabbats av typ 1 diabetes (Figur 5).

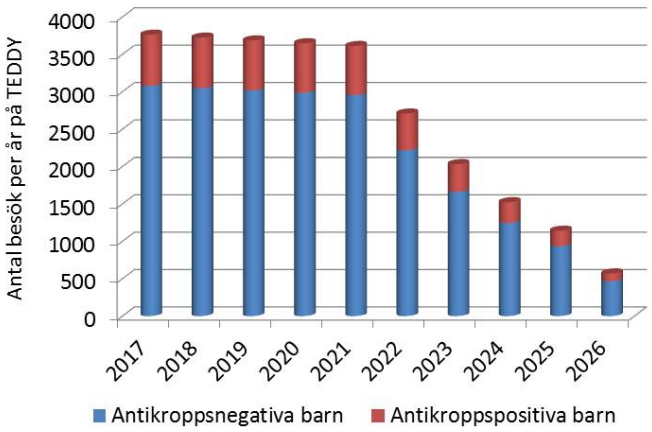
8. Besök på TEDDY-mottagningarna

I Skåne finns tre TEDDY-mottagningar: i Malmö där häften av barnen gjorde sina besök under 2016 (50%; 1673/3367), i Helsingborg där ungefär en tredjedel av barnen gjorde sina besök (28%; 934/3367) och i Kristianstad där ca en femtedel av de svenska TEDDY-barnen (22%; 760/3367) kommer på besök. Uträkningarna av antalet besök baseras på att det är lämnat ett prov för autoantikroppsanalys. Det tas ett prov för autoantikroppsanalys vid varje besök med få misslyckade provtagningar. Under 2016, ser det ut att vara en liten uppgång i antalet besök från 3343 (2015) till 3367 (2016). Denna ökning i antalet besök kan förklaras av att alla som någon gång varit med i TEDDYs uppföljningsdel men som sedan slutat sitt deltagande kontaktades under 2016 för att lämna endast ett autoantikroppsprov utan att delta i det övriga protokollet.

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 9 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 referenslaboratoriet i Bristol, Storbritannien där autoantikroppar (GADA, IAA, IA-2A och ZnT8A) mäts. Dessutom skickas samtidigt prover till NIDDK Repository i Germantown, Virginia, USA. Från NIDDK Repository skickas proverna vidare till olika laboratorier världen över för analys av olika parametrar. Vid utgången av 2016 hade vi i Sverige totalt skickat in 1.180.371 rör till biobanken i Germantown, MD, USA och till de olika Referenslaboratorierna!

Under november 2016 deltog samtliga forskningssjuksköterskor och fyra biomedicinska analytiker i ett TEDDY-utbildningsmöte i Washington DC, i USA. Med jämna mellanrum hålls dessa internationella möten för att studien ska hålla en hög kvalitet vid samtliga kliniska center. På dessa möten informeras om resultat från utförda undersökningar, förändringar i protokollet, harmonisering av provomhändertagande för att säkra att varje behandlar proverna på ett likartat sätt, nya provinsamlingar, mm. Genom dessa möten kan personalen vid de olika kliniska centren utbyta erfarenheter och diskutera hur man bäst utför olika moment när det gäller insamlingen av data och behandling av prover. De biomedicinska analytikerna gjorde ett studiebesök vid NIDDK Repository i Germantown dit alla prover som tas i TEDDY skickas. Detta studiebesök var mycket uppskattat av både de svenska biomedicinska analytikerna som de från övriga kliniker. Även personalen på NIDDK Repository tyckte att det var bra att få ett ansikte på den personal som man ofta har korrespondens med.



Figur 6. Beräknat antal besök på de tre TEDDY-mottagningarna fr o m år 2017 t o m år 2025.

År 2021 är det sista året som alla i kohorten medverkar i studien. Därefter minskar studien med i medeltal 207 antikroppsnegativa barn per år och 23 antikroppspositiva barn per år i Sverige. Prognosen för hur antalet besök på TEDDY-mottagningarna minskar illustreras i Figur 6. Prognosen tar i beaktande att 1% av studiedeltagarna varje år av olika anledningar avbryter sitt deltagande (Figur 6).

9. TEDDY barn med autoantikroppar och senare diabetes

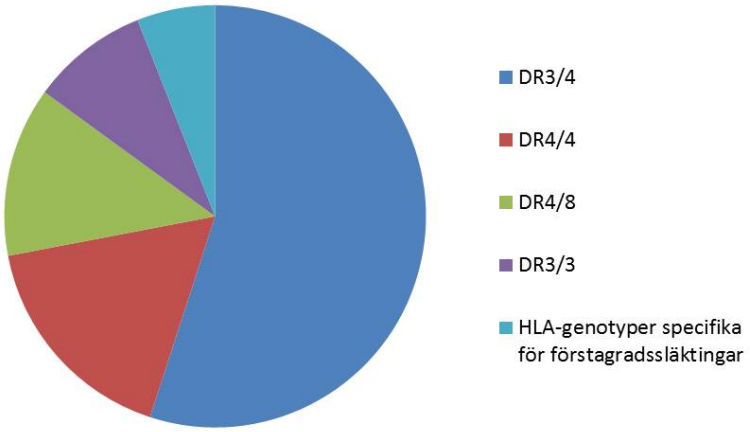
Bland de fyra HLA-genotyper (DR3/4-DQ2/8, DR4/4-DQ8/8, DR4/8-DQ8/4 och DR3/3-DQ2/8) som ger ökad risk i den allmänna befolkningen är det DR3/4-DQ2/8 som ger den allra högsta risken. Detta är också den genotyp som är den vanligaste bland TEDDY-barnen då den förekommer hos ca 39% (2915/7475) med bekräftade genotyper. Den genotyp som ger näst högst risk av högrisk-genotyperna (DR4/4-DQ8/8) finns hos ca 20% (1468/7475) av TEDDY-barnen. Den näst vanligaste genotypen i TEDDY är DR3/3-DQ2/2 som är den bland högrisk-genotyperna som ger lägst risk för typ 1 diabetes. DR3/3-DQ2/2 finns hos ca 21% av TEDDY-barnen. Resterande 17% (1293/7475) är bärare av genotypen DR4/8-DQ8/4. 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 barnens första levnadsår. IAA var den autoantikropp som var vanligast när autoimmunitet detekterades under barnets första två levnadsår. Denna autoantikropp var också vanligast förekommande hos de barn som har HLA genotypen DR4/4-DQ8/8. I takt med att barnen blev äldre blev det vanligare att GADA var den första autoantikroppen som kunde iakttas. GADA som första autoantikropp var vanligare hos de barn som bar genotypen DR3/3-DQ2/2. GADA som första autoantikropp uppträdde senare hos de barn som bar någon av genotyperna DR3/4-DQ2/8 eller DR4/8-DQ8/4.

Incidensen av IAA som första autoantikropp minskade med stigande ålder. Incidensen av GADA som första autoantikropp nådde en platå som ligger fast även hos TEDDY barn som var 10-12 år gamla. Flera barn hade både IAA och GADA men det var ovanligt att IA-2A var den första autoantikroppen.

En utmaning i TEDDY är att förklara varför IAA var den första autoantikroppen hos barn med HLA DR4-DQ8 och varför GADA var den första autoantikroppen hos barn med DR3-DQ2. Vilken eller vilka omgivningsfaktorer har barnen utsatts för som förklarar varför ett TEDDY barn får en första autoantikropp.

Kostgruppen registrerar data från de matdagböcker, som föräldrarna för över barnens kost under 3 dagar mellan varje TEDDY besök. Näringsvärdet på den mat barnen äter beräknas, lagras i TEDDY's databas och användes för att undersöka om näringsvärdet är av betydelse för både utveckling av autoantikroppar och för diagnos av typ 1-diabetes.



Figur 7. HLA-genotyper hos de 267 barn som hittills drabbats av typ 1-diabetes. Genotypen DR3/4-DQ2/8 är känt sedan tidigare att ökan risken för en tidig diagnos av typ 1-diabetes.

De flesta (55%; 141/267) som drabbats av typ 1-diabetes hittills i TEDDY (2016) är bärare av genotypen HLA-DR3/4-DQ2/8. Den näst vanligaste genotypen (16%; 44/267) bland de som utvecklat typ 1-diabetes är DR4/4-DQ8/8, följt av DR4/8-DQ8/4 (13%; 30/267) och DR3/3-DQ2/2 (9%; 24/267). Resterande 6% (17/267) 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 (Figur 7). 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 drabbas av typ 1-diabetes.

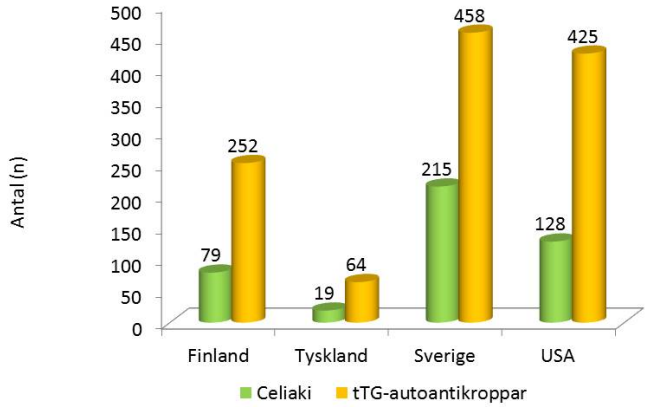
Risken för att drabbas av typ 1-diabetes inom 10 år efter det att första autoantikroppen upptäckts var högre ju fler autoantikroppar barnet hade. För de barn som hade två eller flera autoantikroppar var risken 70% jämfört med 15% om barnet har en autoantikropp.

Fram till och med 2016 var det 267 barn som drabbats av typ 1-diabetes i hela studien och i Sverige var det 75 barn. De flesta 72% (191/267) som drabbats av typ 1-diabetes har ingen nära släkting med typ 1-diabetes. Typ 1-diabetes är något vanligare förekommande hos pojkar än hos flickor, hittills är 54% (143/267) pojkar av de som drabbats av typ 1-diabetes i TEDDY.

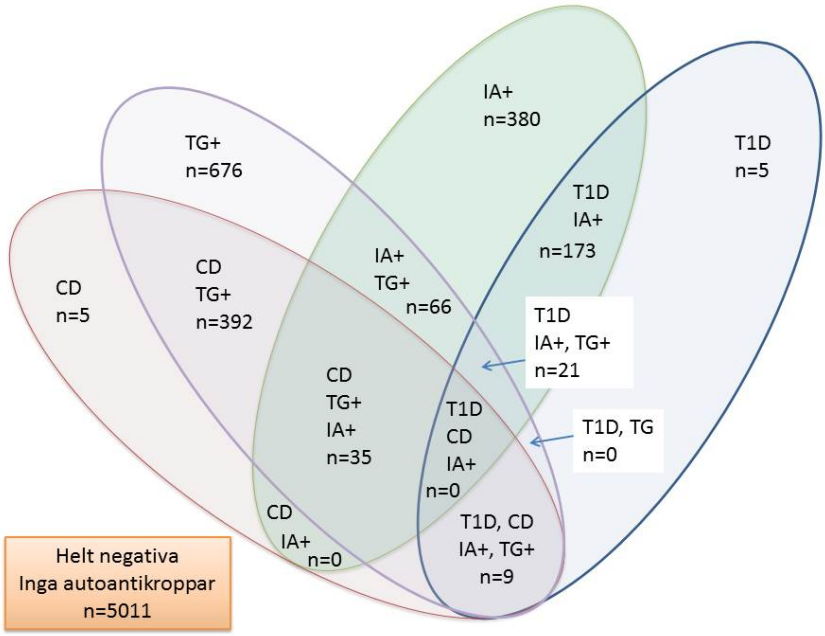
10. TEDDY barn som utvecklat tTG autoantikroppar (TGA) och celiaki

De flesta (49%; 218/441) som drabbats av celiaki har HLA-genotypen DR3/3-DQ2/2 dvs dessa individer bär dubbel uppsättning av risk-generna DR3-DQ2. Den genotyp som gav näst högst risk för att drabbas av celiaki var DR3/X – DQ2/X, dvs dessa individer bar endast en uppsättning av DR3-DQ2 i kombination med någon annan DR-DQ-typ. Även genotypen DR4/4-DQ8/8 var vanligt förkommande bland de som utvecklat celiaki då den förekom hos 14%

(62/441). Barnen som hade DR3/3-DQ2/2 utvecklade celiaki tidigare än barn som hade andra genotyper. Bland de som drabbats av celiaki hittills i TEDDY kommer de flesta från Sverige 49% (215/441; Figur 8). Celiaki förekommer oftare hos flickor, 64% (281/441) än hos pojkar. I hela studien är det nästan 18% (1199/6773) som har utvecklat TGA och i Sverige är det drygt 22% (458/2086). Mer än 10% (215/2086) av de svenska TEDDY-barnen har diagnosticerats med celiaki. Barnen som har drabbats av celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien. De behandlas med glutenfri kost.



Figur 8. Antal barn som utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tTG) (TGA) respektive antal barn som drabbats av celiaki. Sverige har de flesta barn både med TGA och celiaki.

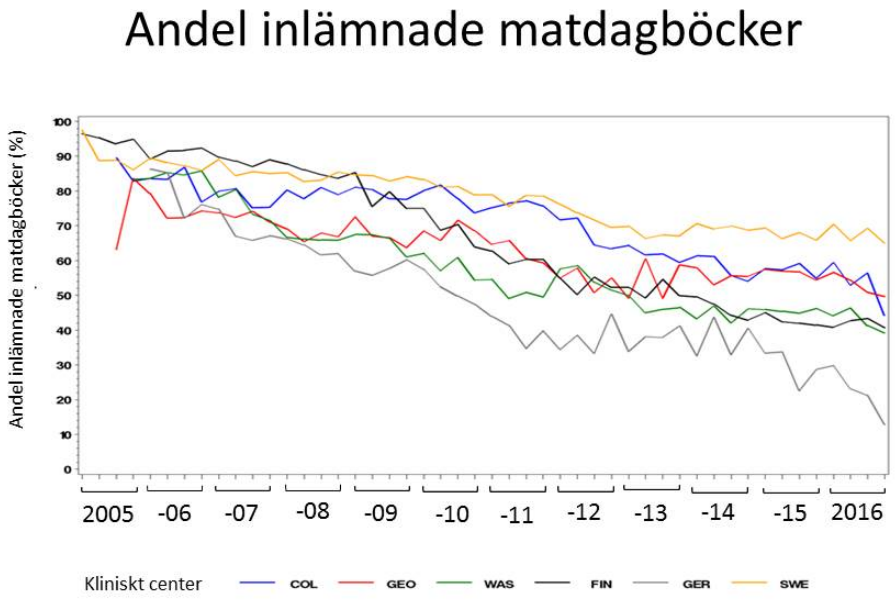


Figur 9. Illustration av hur typ 1-diabetes överlappar med celiaki. CD är celiaki (celiac disease), T1D är typ 1-diabetes; IA är ö-cellsautoimmunitet (islet autoimmunity) och TG är vävnadstransglutaminas (tissue transglutaminase) autoimmunitet.

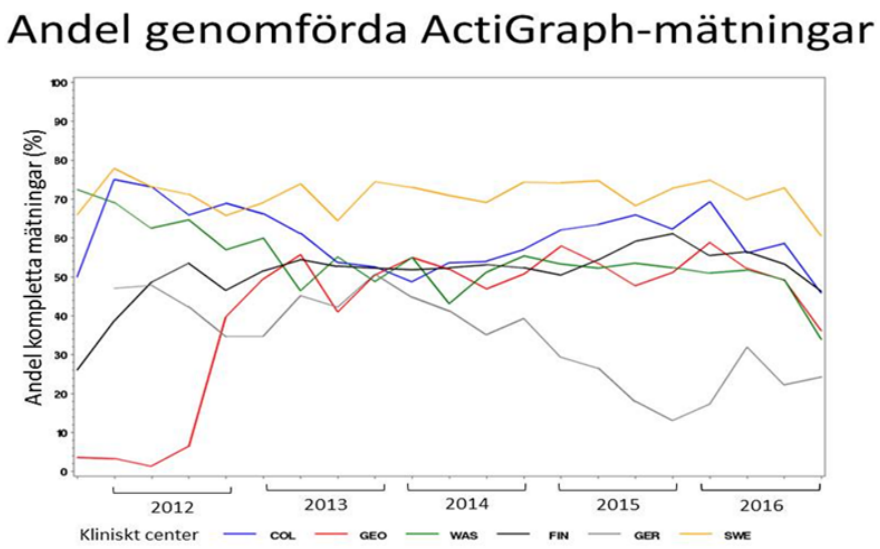
Celiaki och typ 1-diabetes har ett visst samband eftersom det tidigare har påvisats att omkring 10% av typ 1-diabetes patienter också drabbas av celiaki. I de flesta fal förekommer en riktad autoimmunitet mot vävnadstransglutaminas (TGA) som föregår celiaki eller så förekommer det en autoimmunitet som riktar sig mot insulin, GAD65, IA-2 eller ZnT8 som föregår typ 1-diabetes. Av återstående 6773 barn i TEDDY är 74% (5011/6773) autoantikroppsnegativa. Totalt 10,1 % (684/6773) av TEDDY-barnen har en eller flera autoantikroppar mot betacellernas autoantigen. Hela 17,7% (1199/6773) har TGA. Överlapp mellan de två olika typerna av autoimmunitet (TGA och IA) finns dock bara hos 1,9% (131/6773). Endast 5 barn har drabbats av 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 9).

11. Datainsamling från TEDDY-barnen

Ända sedan barnen började i TEDDY har familjerna fört noggranna matdagböcker över den kost som barnen äter. Kostregistreringarna har utförts under tre på varandra följande dygn, två gånger per år. De svenska TEDDY familjerna och familjerna i Colorado, USA har varit flitigast att föra kostdagbok (Figur 10).



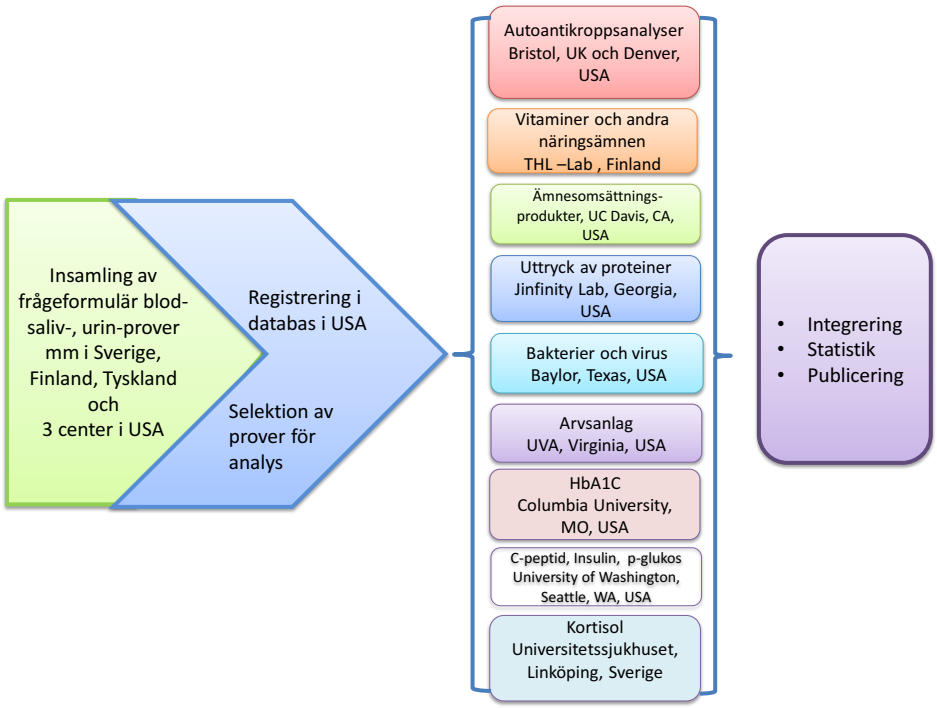
Figur 10. Andel inlämnade matdagböcker varje kvartal av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY från 2005 t o m 2016.



Figur 11. Andel genomförda Actigraph-mätningar varje kvartal av de förväntade vid de olika internationella centren i TEDDY från 2012 till och med 2016.

Under 2012 började data på TEDDY-barnens fysiska aktivitet att samlas in. Barnen bär en liten mätare (Actigraph) på sig under 7 dygn. Mätaren registrerar barnets fysiska aktivitet. De svenska TEDDY-barnen och barnen vid centret i Colorado, USA är flitigast att använda aktivitetsmätaren (Figur 11).
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 omkring 80% av det förväntade antalet plasmaprover.

Sedan 2016 analyseras tyreoperoxidasautoantikroppar (TPOAb) och tyreoglobulin autoantikroppar (ThglAb) från TEDDY-barnen. Dessa autoantikroppar riktar sig mot de två olika autoantigenerna i sköldkörteln. TPOAb och ThglAb mäts hos alla TEDDY-barn vid 8-årsbesöket eller vid närmaste besök ifall barnet var äldre än 8 år under 2016. TPOAb kommer även att mätas vid 14-årsbesöket. Förekomst av TPOAb tyder ofta på att det föreligger en inflammation i sköldkörteln vilket minskar funktionen hos sköldkörteln. I de fall då TPOAb-värdena är förhöjda mäts även tyreoideastimulerande hormon (TSH). TSH bildas i hypofysen och har som uppgift att stimulera sköldkörtelns funktion.
Sköldkörtelns viktigaste funktion är att reglera kroppens ämnesomsättning. Regleringen sker genom att sköldkörteln bildar hormonerna trijodtyronin (T3) och tyroxin (T4). Tyreoglobulin är ett förstadium till T3 och T4. Det är mindre vanligt med ThglAb men de kan förekomma som tecken på en autoimmun reaktion i sköldkörteln. Totalt har hittills TPOAb eller Thgl-Ab påvisats hos ca 7,5% av de svenska TEDDY-barnen.



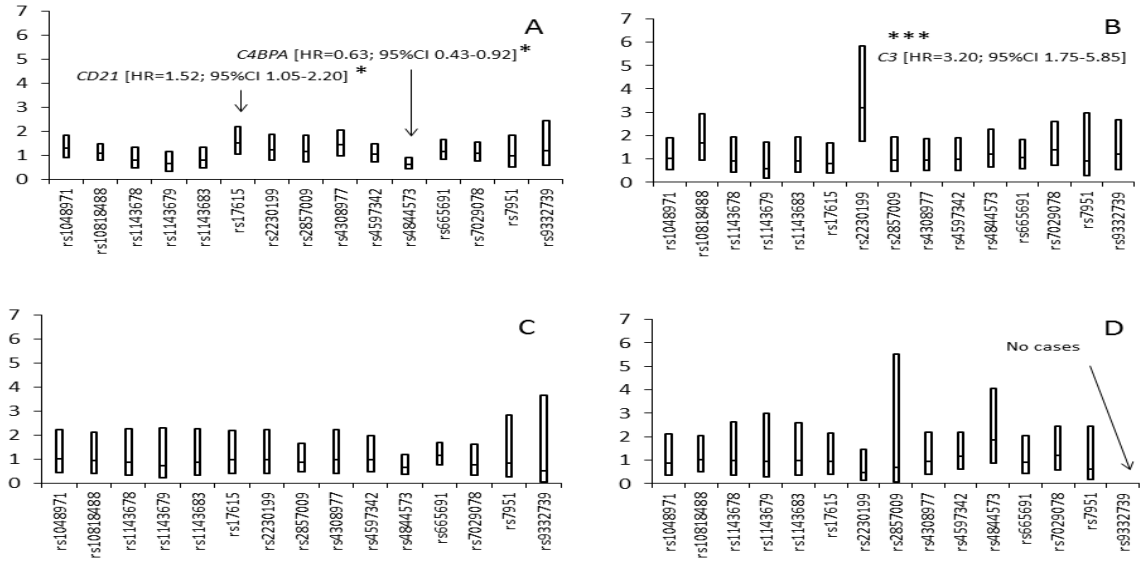
Figur 12. Flödesschema från frågeformulär och blodprover till databas, analys och publicering av TEDDY resultat. Frågeformulär och prover som samlas in vid de olika kliniska centren registreras i en gemensam databas. Prover selekteras för analys vid speciellt utvalda expertlaboratorier i hela världen. 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 att ta reda på varför vissa barn bildar autoantikroppar och varför vissa av dessa barn drabbas av typ 1-diabetes. Prover skickas till Charlottesville, Virginia (genetiska studier), Augusta, Georgia (genexpression), Richland, Washington (proteinstudier), UC Davis, Kalifornien (produkter från ämnesomsättningen; metabolomics), Baylor Institute, Houston, Texas (bakterier och virus i avföringen), Helsingfors, Finland (vitaminer och andra näringsämnen); långtidssocker HBA1c (Columbia, Missouri) Figur 12).

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 drabbats av 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.

14. Resultat från TEDDY studien

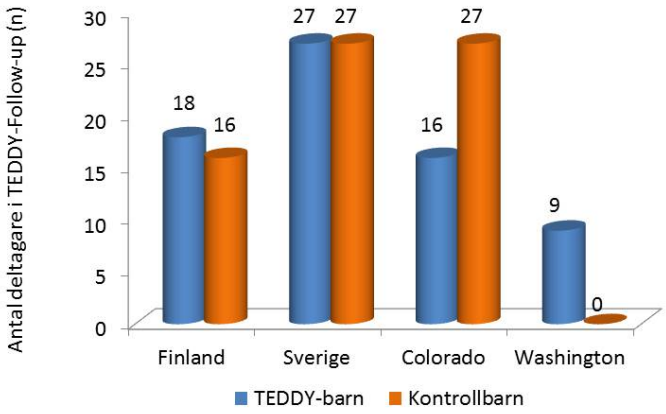
Under 2016 publicerades en artikel i Scientific Reports som belyser sambandet mellan olika arvsanlag för komplementfaktorer och utveckling av betacellsspecifika autoantikroppar och typ 1-diabetes.



Figur 13. Bland de barn som var bärare av genotypen HLA-DR4/4-DQ8/8 var den en SNP i C3 som uppvisade ett statistiskt säkerställt samband med utveckling av typ 1-diabetes.

- Komplementfaktorer tillhör det medfödda immunförsvaret. Det medfödda immunförsvaret påverkar hur vi hanterar bakterie- och virusangrepp. Komplementfaktorer har även samband med det adaptiva immunsystemet där olika antikroppar är involverade. Komplementfaktorer interagerar även med koagulationssystemet (dvs det system som styr blodets förmåga att levra sig).
- Single nucleotide polymorphisms (SNPs) är små variationer inom arvsanlagen som kan påverka hur dessa uttrycks och hur aktiva det uttrycktaproteinet blir.
- Femton SNPs inom arvsanlagen för komplementfaktorer analyserades i TEDDY-studien.
- Totalt följdes 5474 TEDDY-barn från tre månaders ålder, till uppkomsten av den första autoantikroppen (413 barn) och utveckling av typ 1-diabetes (115 barn).
- Tre SNPs associerades med uppkomst av autoantikroppar.
- Det fanns ett statistiskt säkerställt samband mellan en SNP-variant i ett arvsanlag kodande för en komplementfaktor och utveckling av typ 1-diabetes hos de barn som hade varianten DR4/4 inom HLA-systemet (HLA är människans igenkänningssystem för egen och icke-kroppsegen vävnad). DR4/4-DQ8/8 är en av de ärftliga varianter som ger högst risk för typ 1-diabetes (Figur 13).
- SNPs inom arvsanlag som kodar för komplementfaktorer kan bidra till uppkomsten av autoantikroppar och typ 1-diabetes.

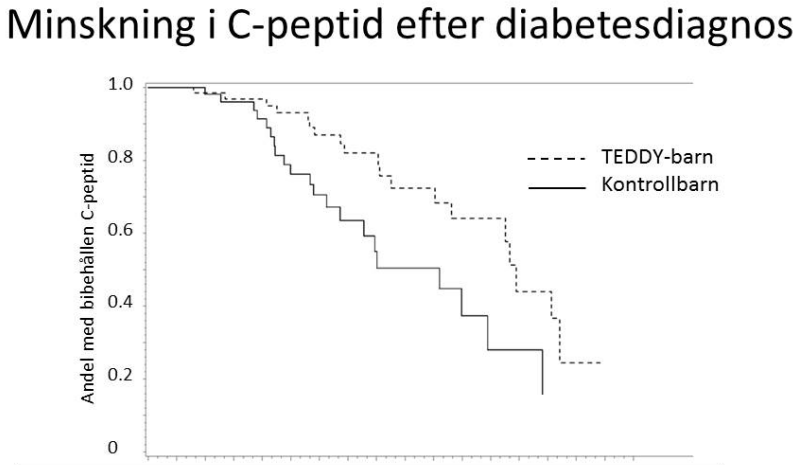
13. TEDDY FOLLOW-UP



Figur 14. Antal TEDDY-barn respektive kontrollbarn som deltar i studien TEDDY-FOLLOW-UP vid fyra TEDDY kliniska center. Kontrollbarnen har drabbats av diabetes men har inte deltagit i TEDDY studien. Kontrollbarnen representerar de barn som drabbas av typ 1-diabetes utan att ha varit förvarnade om ärftlig risk eller utveckling av autoantikroppar.

För barn som drabbats av typ 1-diabetes inom TEDDY fanns mellan 2012 och 2016 en möjlighet att gå med i studien JDRF-Follow-up (TEDDY-FOLLOW-UP). Till varje TEDDY-barn som gick med i TEDDY-FOLLOW-UP valdes ett annat barn som drabbats av typ 1-diabetes (men som inte varit med i TEDDY) i samma region och i samma ålder som TEDDY-barnet (kontrollbarn i Figur 14). Studien bekostas av Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) som är världens största fond som stödjer typ 1-diabetesforskning. JDRF startades över 40 år sedan 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. Före det att insulin insöndras till blodet så spjälkas C-peptid (Connecting peptide) av från proinsulin, ett förstadium till insulin. Vid insulinfrisättningen frisätts även C-peptid i samma mängd som insulin. C-peptid cirkulerar i blodbanan utan att konsumeras av kroppens celler och är därmed en utmärkt markör för den kvarvarande insulinproduktionen. Totalt har 70 TEDDY-barn och 70 kontrollbarn gått med i TEDDY-FOLLOW-UP (2016). I Sverige är det 27 TEDDY-barn och 27 kontrollbarn som deltar i studien.



Antal med risk	6 mån	12 mån	24 mån	36 mån	48 mån
Kontrollbarn	53	39	12	3	0
TEDDY-barn	61	54	26	11	0

Figur 15. C-peptidens försvinnande hos TEDDY-barn som drabbats av typ 1-diabetes jämfört med andra barn – kontrollbarn – som drabbats av typ 1-diabetes i samma ålder men inte varit med i TEDDY. TEDDY barnen behåller en egenproduktion av insulin under längre tid.

I TEDDY-FOLLOW-UP har det visat sig att TEDDY-barnen har högre C-peptid jämfört med kontrollbarnen initialt. 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. Intern och utomstående granskning av TEDDY studien

Ungefär vartannat år görs det en intern kontroll och revision av verksamheten vid varje kliniskt center. Det kliniska centret besöks av TEDDY studiens kvalitetskontrollkommitté, som inkluderar en handläggare från National Institute of Health (NIH) (Beena Akolkar) och huvudansvarig vid TEDDY-studiens Data Coordinating Center (DCC) i Tampa, Florida, USA; Jeffrey Krischer). TEDDY i Sverige granskades i maj 2016. Data som samlats kontrolleras om det har förts in på ett korrekt sätt i databasen. Journaler väljs ut och jämföres med den data som har registrerats i databasen. På laboratoriet kontrolleras att centrifuger har genomgått service, att temperaturen avläses på frysarna där proverna lagras innan de skickas iväg till NIDDK Repository och att provförsändelser sker regelbundet mm. Vid detta site visit 2016 hade laboratorie-personalen vid TEDDY-laboratoriet i Malmö spelat in en video för att visa att de olika laborativa momenten utförs på ett tillfredsställande sätt (Figur 16).

Figur 16. TEDDY's kvalitetskontrollkommitté på besök vid TEDDY laboratoriet i Malmö i maj 2016.

TEDDY-studien granskas dessutom 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 2016 har det inte inträffat någon allvarlig avvikelse som resulterat i sjukhusvistelse. Få mindre allvarliga avvikelser har inrapporterats.

EEC, liksom TEDDY studiens egna forskare, är mycket uppmärksamma på att en del familjer hoppar av studien. Totalt är 63% (5480/8667) av studiedeltagarna kvar i TEDDY. Ungefär 3% (267/8667) av studiedeltagarna har lämnat TEDDY till följd av att de drabbats av 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 nu 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)

http://diabetesportalen.se/

16. TEDDY studiens medarbetare under 2016

TEDDY forskningssjuksköterskor

Åsa Wimar, Malmö
Jessica Melin, Malmö
Gertie Hansson, Malmö
Annika Fors, Malmö
Maria Ask, Malmö
Monika Hansen, Malmö

Karin Ottosson, Helsingborg
Jenny Bremer, 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 Bennet, Malmö

Zeliha Mestan, Malmö
Maria Markan, Malmö
Falastin Salami, Malmö
Marielle Lindström, Malmö
Lina Fransson, Kristianstad
Fredrik Johansen, Helsingborg
Magdalena Delikat-Kulinski, Malmö

TEDDY kostgrupp

Carin Andrén Aronsson, Malmö
Maria Månsson Martinez, Malmö
Sara Sibthorpe, 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
Berglind Jonsdottir, Malmö

Data samordnare

Anita Ramelius, Malmö

Markus Lundgren, Kristianstad

Figure 17. Den svenska TEDDY forskargruppen på årlig TEDDY konferens 2016 i Tysons Corner, VA, USA.

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

55. Steck AK, Larsson HE, Liu X, Veijola R, Toppari J, Hagiopian WA, Haller MJ, Ahmed S, Akolkar B, Lernmark Å, Rewers MJ, Krischer JP; and the TEDDY Study Group.Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatrc Diabetes* 2017; Doi: 10.1111/pedi.12485.

56. Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, Uusitalo U, Andrén Aronsson C, Yang J, Riikonen A, Lernmark Å, Rewers MJ, Hagopian WA, She JX, Simell OG, Toppari J,Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM; TEDDY Study Group. First infant formula type and risk of islet autoimmunity in the Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) *Diabetes Care* 2017; 40: 398-404.doi 10.2337/dc16-1624