Årsrapport 2019

TEDDY - Omgivningsfaktorer för utveckling av autoimmun (typ 1) diabetes och celiaki hos barn

Innehållsförteckning

1. **Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmun (typ 1) diabetes under 2019?**
2. **Vad har TEDDY kommit fram till om celiaki (glutenintolerans) under 2019?**
3. **TEDDY studiens organisation**

    Alla fyra deltagande länder

    Skåne
4. **Besök på TEDDY mottagningarna**
5. **Barn med autoantikroppar som drabbats av autoimmun (typ 1) diabetes**
6. **Barn som utvecklat tTG autoantikroppar (TGA) och senare drabbats av celiaki**
7. **Överlapp mellan autoimmun (typ 1) diabetes och celiaki**
8. **Insamling av data från forskningspersoner i TEDDY**
9. **TEDDY resultat ligger till grund för nya studier**

    Prevention av autoimmunitet med lactobacillus (PAL)

    Screening för Typ 1 Diabetes och celiaki risk (ASTR1D)

    Primary Oral Insulin Trial (POInT)

    Prevention Celiaki i Skåne (PreCiSe)
10. **TEDDY studiens hemsidor**
11. **TEDDY studiens medarbetare under 2019**
12. **TEDDY studiens publikationer under 2019**

Bilaga 1: TEDDY studiens finansiering och balansräkning

Bilaga 2: Bilaga 2. Förväntat och insamlat material under kvartal 4 år 2019 från de svenska forskningspersonerna i TEDDY.

Bilaga 3: TEDDY studiens publikationer

Ansvarig TEDDY Årsrapport: Docent Carina Törn

1. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmun (typ 1) diabetes under 2019?

Autoimmun (typ 1) diabetes är en sjukdom som utvecklas i två steg. I första stadiet förekommer autoantikroppar mot de insulinproducerande cellerna. I andra stadiet är den insulinproducerande förmågan nedsatt (Figur 1). I Sverige bär 23% av befolkningen på arvsanlag som gör det möjligt att drabbas av autoimmun diabetes. Arvsanlagen hör till HLA-regionen (HLA = human leukocyte antigen) på kromosom 6. HLA bestämmer på vilket sätt en person reagerar på infektioner av virus och bakterier.

I mer än 100 år har forskare misstänkt att virus kan vara involverade i utvecklandet av autoimmun diabetes. Hittills har ingen lyckats ta reda på om det förhåller sig så.

I TEDDY-studien lämnade familjerna in månatliga avföringsprover från barnen under de fyra första levnadsåren. Dessa prover gjorde det möjligt undersöka om det fanns ett samband mellan en virusinfektion och den första autoantikroppen.

Totalt analyserades 8 654 avföringsprov från 383 barn som före 6 års ålder utvecklat en första autoantikropp antingen mot insulin (IAA) eller GAD (GADA). Proven från dessa barn jämfördes med 383 matchade kontroller som inte utvecklat en autoantikropp. DNA sekvensen bestämdes hos alla virus som kunde hittas i varje avföringsprov.

En pågående virusinfektion i mag-tarmkanalen kan lätt upptäckas i avföringsprov.

Hypotesen var att en akut och snabbt övergående virusinfektion kunde framkalla den första autoantikroppen. Så blev det inte, istället gjordes helt andra upptäckter.

- Det fanns 621 olika virus i barnens bajsprov. De flesta virus var bakteriofager (virus som infekterar bakterier, 72%), virus som angriper människan (20%) och virus från kosten (8%).
- Över hälften (56%) av barnen hade ett eller flera av de virus som angriper människor vilket var väntat eftersom barn ofta är virusinfekterade.
- Enterovirus (ett virus som ofta orsakar mag-tarm symptom) fanns i avföringen hos 37% av barnen.
- Virus kunde upptäckas så länge som upp till ett år hos barn som utvecklat en första jämfört med barnen som var autoantikroppsnegativa.
- Barn som hade kvar Enterovirus B under en längre tid riskerade att utveckla IAA som första autoantikropp.
- Barn som hade kvar Mastadenovirus F under längre tid riskerade att utveckla GADA som första autoantikropp.

TEDDY’s upptäckt förmedlar en ny bild av hur virus kan starta den autoimmuna reaktionen mot betacellerna då det visade sig att barnen som hade kvar virus i avföringen under en längre tid hade en ökad risk för en första autoantikropp.

Vår förmåga att bedöma när barn som är positiva för autoantikroppar kommer att diagnosticeras med autoimmun (typ 1) diabetes är fortfarande begränsad. Under 2019 publicerades en artikel där olika riskfaktorer belysts. Studien innefattade TEDDY-barn med minst en autoantikropp vid 3 års ålder (363 barn). Med hjälp av regressionsanalys bedömdes 38 potentiella faktorer som skulle kunna bidra till att

säkrare fastställa förloppet fram till diabetesdiagnosen. Före 6 års ålder diagnosticerades 76 (21%) av de autoantikroppspositiva barnen med diabetes. Denna analysmodell kunde bättre än tidigare modeller förutsäga vilka barn som kommer att drabbas av autoimmun (typ 1) diabetes. Fem betydande, eller signifikanta, faktorer för förloppet fram till diabetesdiagnos kunde fastställas:

- Autoantikroppen IA-2A
- Långtidsblodsocker (HbA1c)
- BMI (Body mass index)
- En genvariant (SNP): CLEC16A
- Kombinationen av kroppens insulinnivåer vid fasta och antal autoantikroppar.

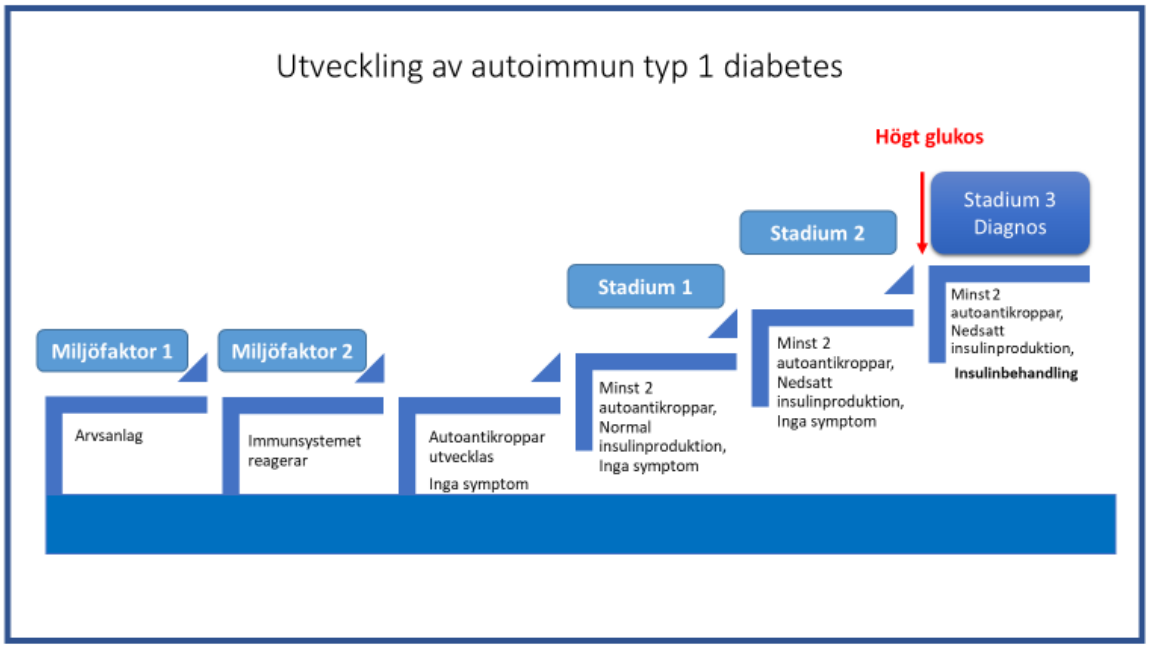
Faktaruta 1: Frågeställningar i TEDDY

- Den primära frågan som TEDDY försöker besvara är: Vad är det som gör att en del barn med en viss uppsättning av arvsanlag börjar utveckla autoantikroppar mot sina betaceller?
- Nästa fråga som bearbetas i TEDDY är: Varför utvecklas autoimmun (typ 1) diabetes hos barn som utvecklat två eller flera autoantikroppar?
- Vi vill även ta reda på varför sjukdomen fortskrider med olika hastighet hos barn med lika många autoantikroppar.

Faktaruta 2: TEDDY analyserar fyra olika autoantikroppar som biomarkörer för att betacellerna har attackerats av immunsystemet.

Autoantikropp	*Antigen*
IAA	insulin
GADA	glutaminsyradekarboxylas – ett enzym som gör GABA
IA-2A	ett protein av betydelse för insulinsekretion
ZnT8A	ett protein som transporterar zink inne i betacellen

Vid slutet av 2019 hade 11% (288/2525) av de svenska TEDDY-barnen utvecklat minst en autoantikropp riktad mot sina insulinproducerande celler. Därefter har 3,9% (99/2525) av de svenska TEDDY-barnen drabbats av autoimmun (typ 1) diabetes. I hela TEDDY studien (Sverige, Finland, Tyskland och USA) är det 9,7% (839/8667) som har utvecklat minst en autoantikropp och 4,3% (369/8667) som drabbats av autoimmun (typ 1) diabetes.



Figur 1. Utvecklingen av autoimmun (typ1) diabetes före diagnos indelas i två steg.

2. Vad har TEDDY kommit fram till om celiaki (glutenintolerans) under 2019?

I TEDDY mäter vi även autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (TGA) som är en biomarkör för celiaki (glutenintolerans). I Sverige har 23% (485/2120) av TEDDY-barnen utvecklat TGA. Dessa barn har en markant ökad risk att utveckla celiaki.

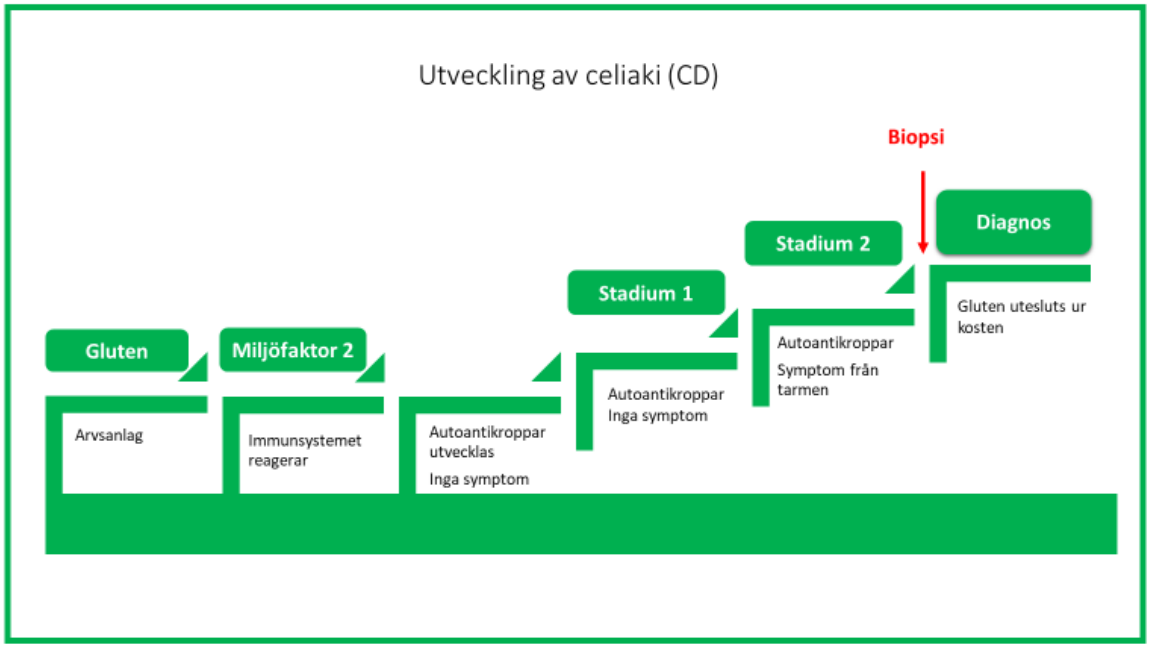
Totalt har 11% (237/2120) av barnen diagnosticerats med celiaki. Barnen som drabbats av celiaki fortsätter i TEDDY-studien och äter då glutenfri kost. TEDDY hoppas kunna besvara frågan ifall glutenfri kost kommer att påverka risken att utveckla autoantikroppar mot betacellerna.

Den vanligaste HLA-genotypen bland de som utvecklat celiaki är DR3/3 (49%; 246/498). Det betyder att dessa barn har en dubbel uppsättning av risk-genen DR3 eftersom de ärvt en DR3 från mamma och en DR3 från pappa. Detta är möjligt

eftersom DR3 är en vanligt förekommande gen i den svenska befolkningen. Celiaki förekommer oftare hos flickor än hos pojkar. I TEDDY är det 61% (306/498) flickor som drabbats av celiaki. Även utveckling av celiaki sker stegvis (Figur 2).

- I första steget aktiveras immunsystemet hos en del personer med vissa arvsanlag vid intag av gluten (ett äggviteämne som finns i spannmålsprodukter, framför allt av vete). Av ännu okänd anledning börjar kroppens immunsystem att utveckla autoantikroppar (TGA) mot ett kroppseget enzym som finns i tunntarmens slemhinna det sk tissue transglutaminase (tTG). Vi analyserar TGA i TEDDY.
- I andra steget uppträder symptom på glutenintolerans t ex diarréer. Vid en tunntarmsbiopsi kan man iaktta att slemhinnan i tunntarmen blivit utplattad och infiltrerad av vita blodkroppar. Om tunntarmsslemhinnan är kraftigt förändrad kan näringsupptaget påverkas.

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



Figur 2. Utvecklingen av celiaki sker i två steg före diagnos. Diagnosen ställs med hjälp av tunntarmsbiopsi.

Under 2019 publicerades en internationellt uppmärksammad artikel där sambandet mellan intaget av gluten och risken för att utveckla celiaki belystes.

I denna artikel fann man att :

- Ett högre glutenintag under de första 5 levandasåren ökade risken för att utveckla både tTGA (1206 barn) och celiaki (447 barn)

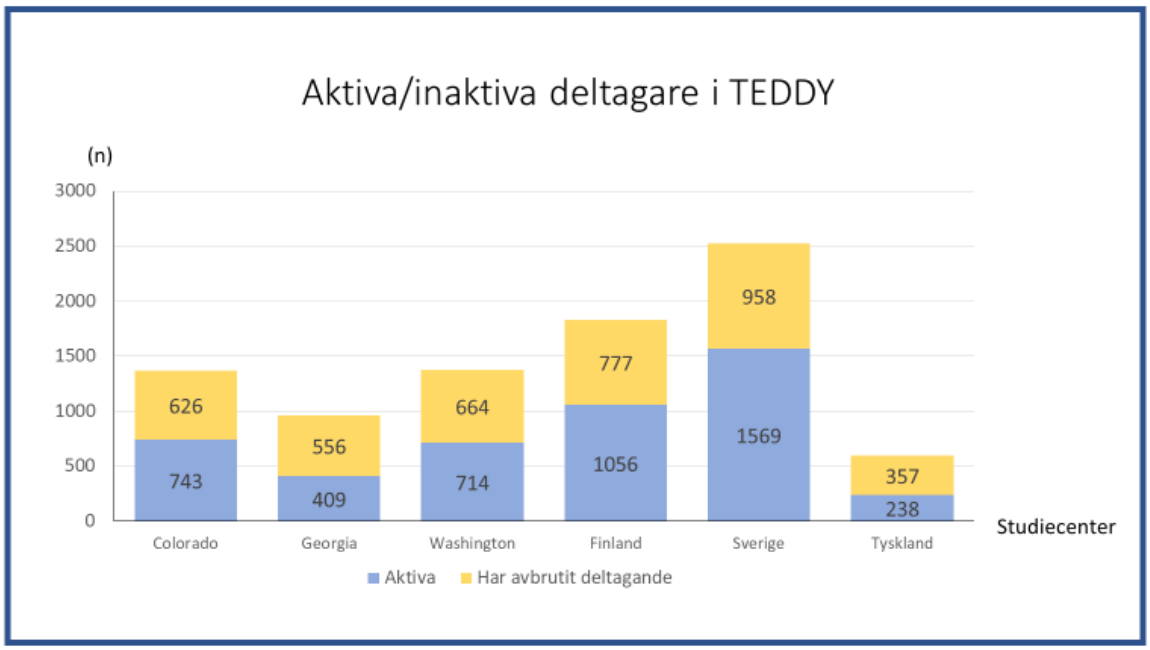
- Ju högre intag av gluten desto högre risk för celiaki. Den högsta risken sågs vid 2-års ålder och speciellt vid ett glutenintag över 2 gram per dag, vilket motsvarar 1 skiva vitt bröd (35 g) eller 1 portion kokt pasta (150 g).

Glutenintaget beräknades hos alla TEDDY-barn upp till 5 års ålder. Sammanlagt följdes 6650 barn från USA, Finland, Tyskland och Sverige varav 447 (7%) utvecklade celiaki. Barnens blodprov analyserades för transglutaminas autoantikroppar (tTGA) som är en biomarkör för celiaki. Glutenintaget beräknades med hjälp av 3-dagars matdagböcker från 6 månader upp till 5 års ålder.

3. TEDDY studiens organisation

Alla fyra deltagande länder

TEDDY 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 än 15 år. Från första september 2004 till och med sista februari 2010 undersöktes över 440 000 nyfödda barn för möjligt deltagande i TEDDY. Det var 8667 forskningspersoner med förhöjd ärftlig risk för autoimmun (typ 1 diabetes), varav 2525 från Sverige, som påbörjade ett deltagande i TEDDY. Dessa följs nu i TEDDYs uppföljningsdel som pågår tills dess att barnen fyller 15 år. Uppföljningsdelen beräknas pågå till början av 2025. Omkring 54% (4729/8667) av forskningspersonerna är fortfarande kvar i TEDDY vid utgången av 2019. I Sverige återfinns den högsta andelen familjer som stannat kvar i studien, 62% (1569/2525; Figur 3).



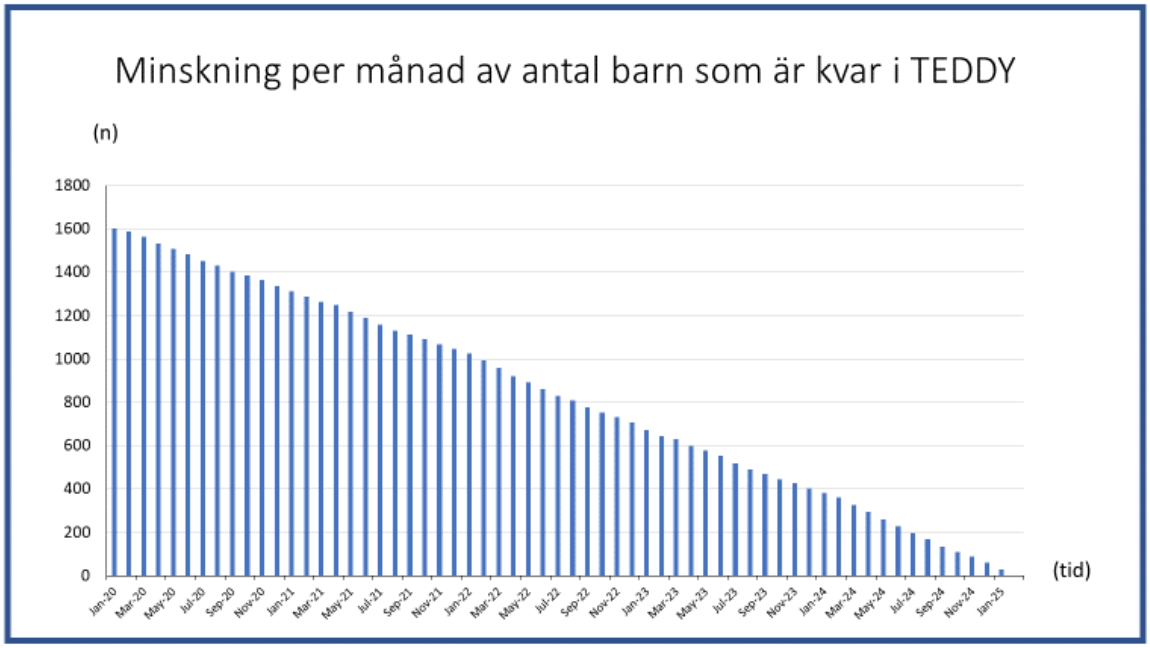
Figur 3. Andel forskningspersoner som aktivt deltog i TEDDY-studien under 2019 respektive de som avbrutit sitt deltagande till och med 2019.

Skåne

I den svenska delen av TEDDY är det totalt 11% (288/2525) av barnen som har utvecklat minst en autoantikropp mot sina betaceller. De barn som har utvecklat autoantikroppar har ytterligare förhöjd risk att utveckla autoimmun (typ 1) diabetes. Totalt 3,9% (99/2525) av de svenska barnen har utvecklat autoimmun diabetes (2019) och har därmed lämnat TEDDY enligt studiens protokoll.

Omkring 23% (485/2120) av de svenska TEDDY-barnen har utvecklat autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (tTG) och har därmed en ökad risk att utveckla celiaki. Hittills har mer än 11% (240/2120) av de svenska TEDDY-barnen diagnosticerats med celiaki. Barnen som har utvecklat celiaki fortsätter sitt deltagande i TEDDY.

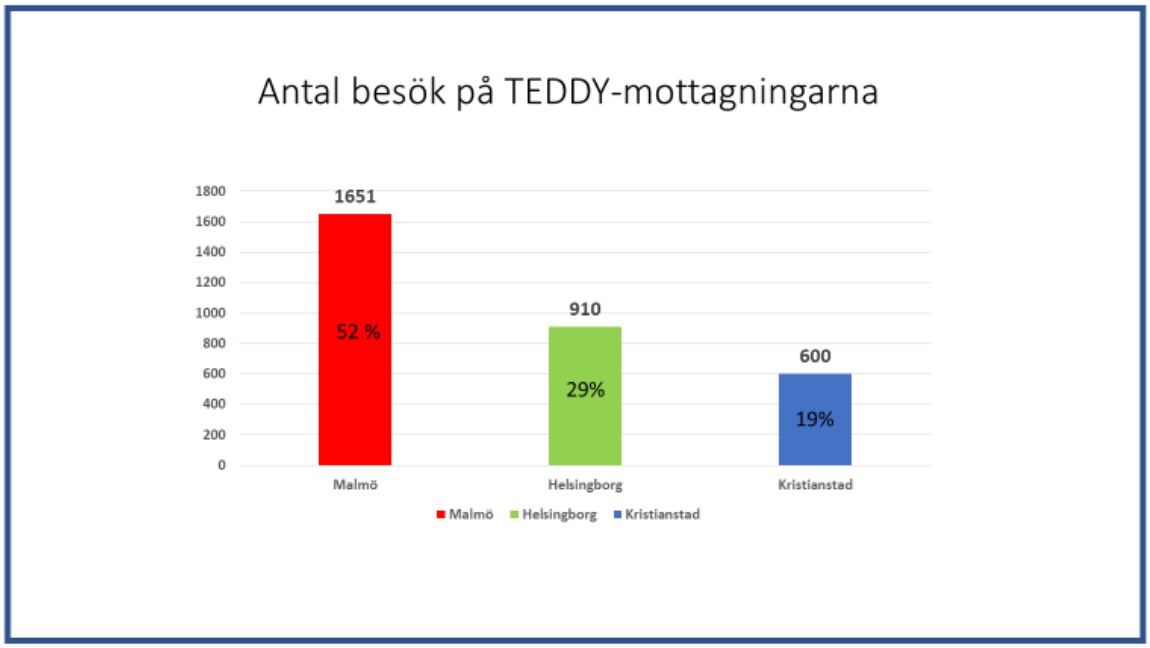
År 2019 var det sista året som alla studiedeltagare i kohorten (barn födda september 2004 – februari 2010) medverkade i TEDDY, eftersom 15-års-besöket är det sista besöket för forskningspersonerna. Under 2019 var det 128 autoantikroppsnegativa barn och 16 autoantikroppspositiva barn som lämnade TEDDY-studien i Sverige. Under 2020 kommer ytterligare 251 autoantikroppsnegativa barn och 33 autoantikroppspositiva barn att lämna TEDDY. Nedan visas prognosen för antalet TEDDY-barn i Sverige kommer att minska per månad från januari 2020 till februari 2025. TEDDY minskar med omkring 20-30 deltagare per månad (Figur 4).



Figur 4. Prognos över hur antalet deltagare minskar i den svenska delen av TEDDY från januari 2020 till studiens slut februari 2025.

4. Besök på TEDDY mottagningarna

Under 2019 gjordes totalt 3161 besök på TEDDYs mottagningar i Skåne. Barnen gjorde sina besök i Malmö (52%; 1651/3163), i Helsingborg (29%; 910/3163) och i Kristianstad (19%; 600/3163; Figur 5). Sjuksköterskorna från Malmö tog även emot besök i Ystad och sjuksköterskorna från Kristianstad i Simrishamn.

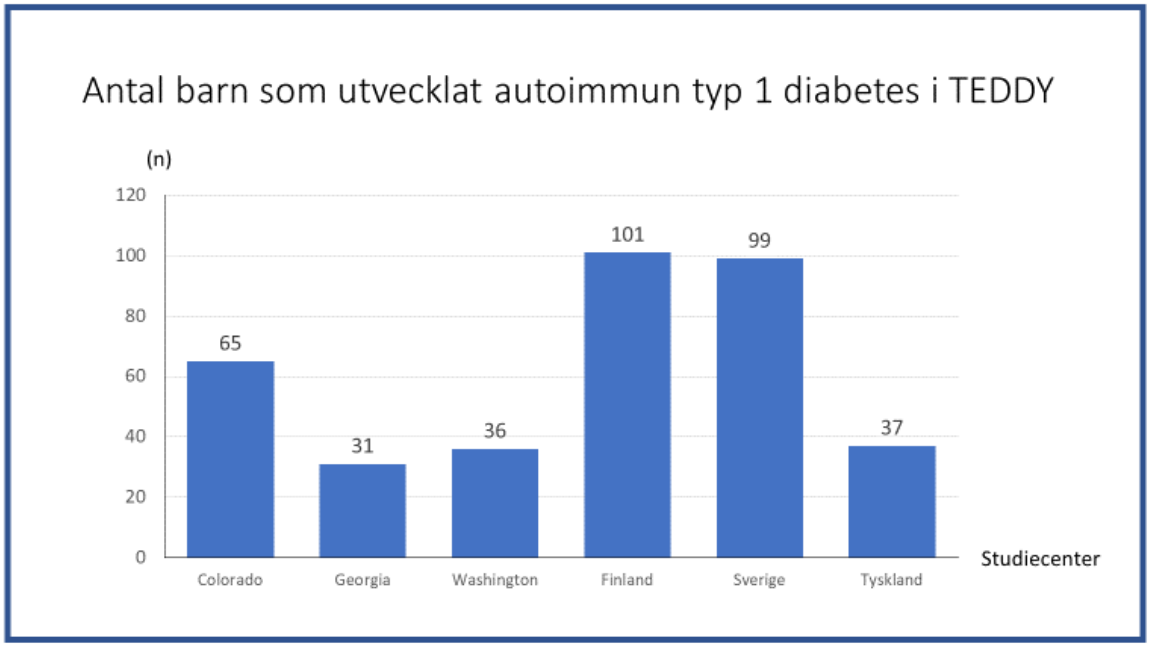


Figur 5. Antalet besök på respektive mottagning.

5. Barn med autoantikroppar som drabbats av autoimmun (typ 1) diabetes

I genomsnitt har någon autoantikropp riktad mot betaceller kunnat påvisas hos 9,7% (839/8667) av TEDDY-barnen. Minst 2 autoantikroppar vid två besök efter varandra har kunnat påvisas hos 5,6% (483/8667). Allra högst andel barn som har haft minst en autoantikropp någon gång återfinns i Sverige där 11,4% (288/2525) påvisats vara autoantikroppspositiva. Den lägsta andelen finns vid det kliniska centret i Washington där 6,8% (94/1378) någon gång varit positiva för en autoantikropp. I den finska delen av TEDDY har nästan lika många TEDDY-barn som i Sverige 11,0% (202/1832) utvecklat minst en autoantikropp mot sina betaceller.

De barn som har utvecklat autoantikroppar har ytterligare förhöjd risk att utveckla autoimmun diabetes jämfört med när de bara var bärare av arvsanlag som gav en ökad risk. I hela den internationella studien är det till och med 2019 totalt 4,3% (369/8667) som har drabbats av autoimmun diabetes. Den högsta andelen barn som har drabbats av autoimmun diabetes återfinns i Tyskland, 6,2% (37/595). Den högre andelen förklaras av att de tyska barnen till stor del kom från familjer där någon familjemedlem redan tidigare drabbats av autoimmun diabetes. Den lägsta andelen påträffas i Washington där 2,6% (36/1378) drabbats av autoimmun diabetes (Figur 6).
De flesta barn som drabbats av autoimmun diabetes i TEDDY kommer från den allmänna befolkningen 72% (267/369) och endast 28% (102/369) har en familjemedlem som har autoimmun (typ 1) diabetes. Det är något vanligare att pojkar drabbas av autoimmun diabetes 54% (198/369) än att flickor gör det 46% (171/369).

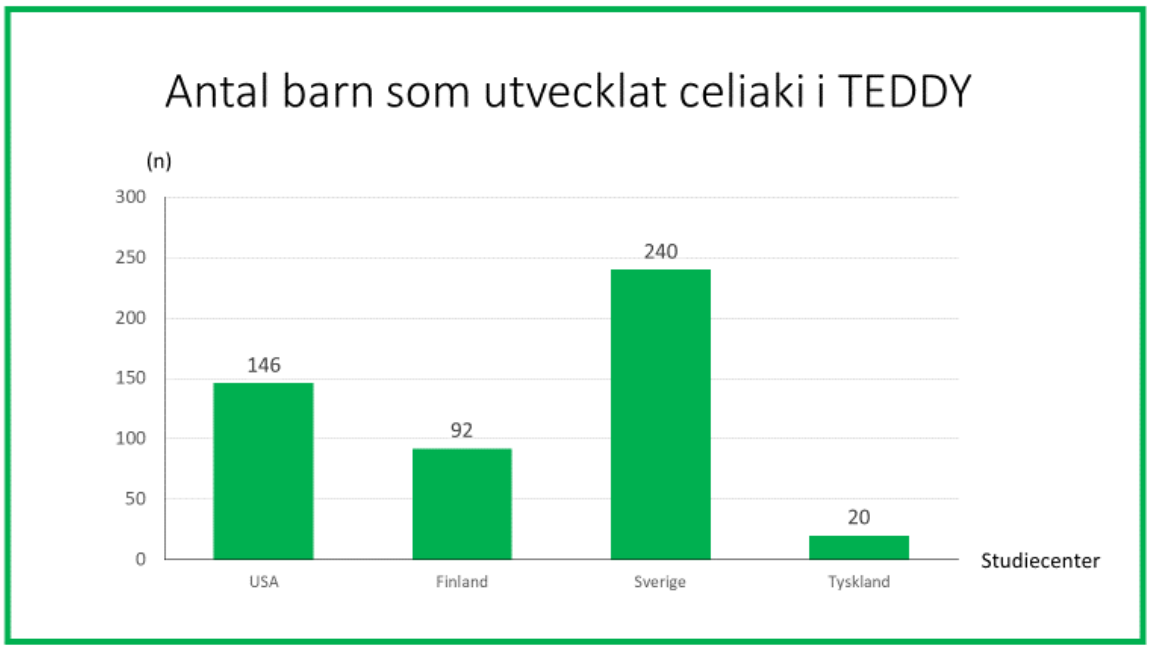


Figur 6. Antal TEDDY-barn som har utvecklat autoimmun (typ 1) diabetes vid de olika kliniska centren (totalt 369 barn).

6. Barn som utvecklat tTG autoantikroppar (TGA) och senare drabbats av celiaki

Totalt 22% (1526/6896) av TEDDY-barnen (där TGA har mätts) har någon gång varit positiva för TGA. Omkring 26% (541/2120) av de svenska TEDDY-barnen har varit positiva någon gång för TGA och 23% (485/2120) har haft TGA vid minst två på varandra följande besök vilket är den högsta andelen i hela den internationella studien. Lägst andel barn som har varit TGA-positiva minst två på varandra följande besök återfinns i Tyskland, 16% (72/437).

Mer än 11% (240/2120) av svenska TEDDY-barn har diagnosticerats med celiaki medan i Tyskland har endast 4,6% (20/437) diagnosticerats med celiaki (Figur 7). Totalt 7,2% (498/6896) har utvecklat celiaki i hela den internationella studien. Det är vanligare att flickor utvecklar celiaki 61% (306/498) än att pojkar gör det. Barnen som har utvecklat celiaki är fortfarande kvar i TEDDY-studien.



Figur 7. Antalet barn i TEDDY som utvecklat celiaki vid de olika kliniska centren.

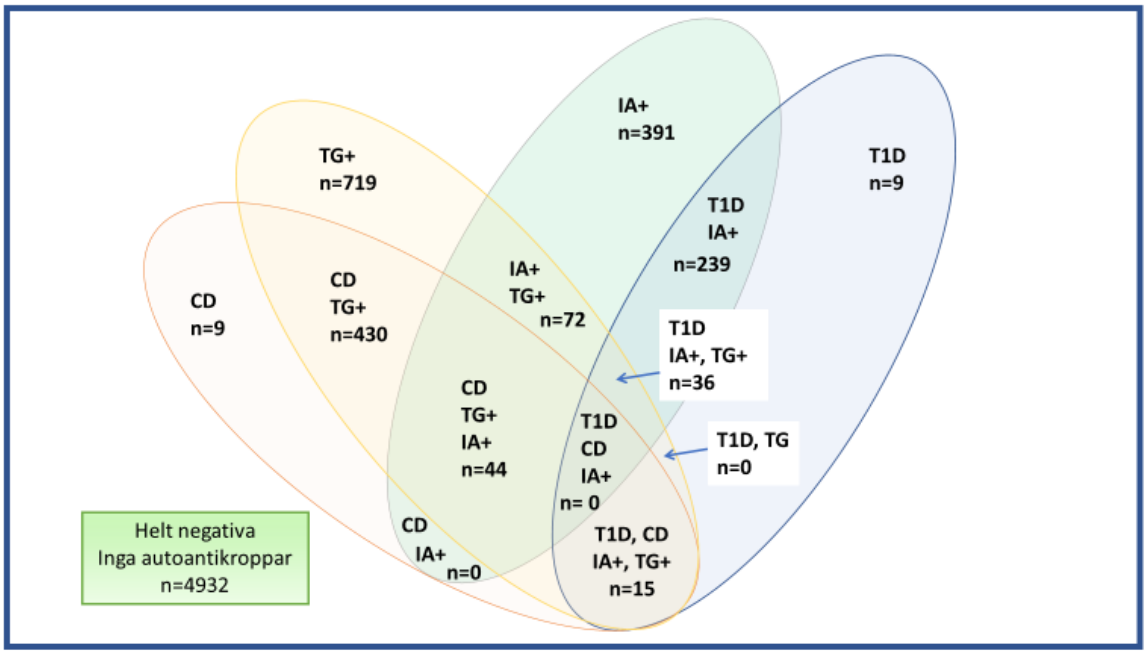
7. Överlapp mellan autoimmun (typ 1) diabetes och celiaki

Bland de fyra HLA-genotyper (DR3/4, DR4/4, DR4/8 och DR3/3) som ger ökad risk i den allmänna befolkningen för autoimmun (typ 1) diabetes ger DR3/4 den allra högsta risken. Detta är också den genotyp som är vanligast bland TEDDY-barnen, ca (39%; 3358/8676). Den genotyp som ger näst högst risk av högrisk-genotyperna (DR4/4) finns hos ca 20% (1701/8676) av TEDDY-barnen. Den näst vanligaste genotypen i TEDDY är DR3/3 som är den bland högrisk-genotyperna som ger lägst

risk för autoimmun (typ 1) diabetes. DR3/3 finns hos 21% (1813/8676) av TEDDY-barnen. Resterande 17% (1493/8675) är bärare av genotypen DR4/8. Ett fåtal andra genotyper inkluderades också hos de som är förstagradssläktingar till en person som har typ 1 diabetes. Den vanligaste HLA-genotypen bland de som utvecklat celiaki är DR3/3 (49%; 246/498). Det betyder att dessa barn har en dubbel uppsättning av risk-genen DR3 eftersom de ärvt en DR3 från mamma och en DR3 från pappa. Detta är möjligt eftersom DR3 är en vanligt förekommande gen i den svenska befolkningen.

Att celiaki och autoimmun (typ 1) diabetes har ett visst samband vet man sedan tidigare genom att omkring 10% av nyligen diagnosticerade patienter med autoimmun (typ 1) diabetes även drabbas av celiaki. Bland de 6896 barn i TEDDY där vi har en komplett bild av hur autoimmuniteten ser ut så är 72% (4932/6896) helt autoantikroppsnegativa. Omkring 12 % (797/6896) av TEDDY-barnen har någon autoantikropp som riktar sig mot betacellerna och hela 19% (1316/6896) har TGA.

Överlapp mellan de båda typerna av autoimmunitet finns hos 2,4% (167/6896). Endast 9 barn har drabbats av autoimmun (typ 1) diabetes utan att förekomst av autoantikroppar riktade mot de betacellerna kunnat påvisas. Endast 9 barn har utvecklat celiaki utan att TGA kunnat mätas (Figur 8).



Figur 8. Överlapp mellan autoimmunitet mot betacellerna (Islet autoimmunity: IA) och autoimmunitet mot vävnadstransglutaminas (tissue transglutaminase: tTG).

8. Insamling av data från forskningspersoner i TEDDY

Vi vill ta reda på så mycket som möjligt av de olika miljöfaktorer barnen påverkas av. Därför insamlas stora mängder data i TEDDY. Förutom intervjuer med frågeformulär

tas blodprov vid varje besök. Dessutom samlas det in urin, tånaglar, näsprov, en tappad mjölktand och avföringsprov. Familjen registrerar också vad barnet äter under 3 dagar, vid två tillfällen per år. De svenska familjerna är flitiga med att bidra med biometriska data (längd och vikt) och att lämna olika sorters blodprover. Vi får in mer än 80% av det förväntade antalet av dessa data! Se Bilaga 2.

9. TEDDY resultat ligger till grund för nya studier

Prevention av autoimmunitet med Lactobacillus (PAL)

Under hösten 2019 startades en ny studie där vi vill inkludera 200 forskningspersoner i åldern 10-20 år med ett förstadium till endera celiaki, typ 1 diabetes och/eller tyroeoidit (inflammation i sköldkörteln). Den primära frågeställningen är: Kommer tillförseln av *Lactobacillus paracasei* och *Lactobacillus plantarum* jämfört med placebo att påverka nivåerna av olika vita blodkroppar? Kommer nivåerna av olika vita blodkoppar såsom regulatoriska T-celler att öka, respektive nivåerna av B-celler och/eller NK-celler hos barn och ungdomar att minska hos dessa ungdomar med ett förstadium till endera celiaki, typ 1 diabetes och/eller tyroeoidit?
Forskningspersoner som är positiva för någon av de autoantikroppar som analyseras i TEDDY (TGA, TPOAb, IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A) kan lämna blodprov för ett screeningtest i PAL. Om kravet på medverkan i studien uppfylles så kommer forskningspersonen att få antingen *Lactobacillus paracasei* och *Lactobacillus plantarum* eller placebo. Totalt kommer varje enskild forskningsperson att göra 5 besök under ett år. I samband med besöken lämnas blodprover, saliv-prover och avföringsprover.
Vår hypotes är att *Lactobacillus* kan reglera den autoimmuna processen i tunntarmsslemhinnan genom att stimulera regulatoriska T-celler så att den autoimmuna processen dämpas men även genom att påverka genomsläppligheten i tunntarmsslemhinnan av antigen som stimulerar specifika T-celler. Vid slutet av 2019 hade totalt 37 barn lämnat screeningprov för deltagande i PAL och totalt 10 barn har inkluderats i den randomiserade studien.

ASTR1D

Screening för Typ 1 Diabetes och celiaki risk (ASTR1D)

Autoimmun diabetes (typ 1 diabetes) är en relativt vanlig metabol sjukdom bland barn och unga. Sjukdomen orsakas av brist på insulin. Insulin är ett livsviktigt hormon som har till uppgift att transportera glukos (socker) från blodet in till kroppens celler. Barn som drabbas av autoimmun diabetes måste under resten av sitt liv behandlas med insulin. Autoimmun diabetes upptäcks ofta inte förrän individen uppvisar allvarliga och ibland livshotande symptom. Se figur 1 som illustrerar hur sjukdomen utvecklas efter att ha initierats vid unga år. Men om barn med autoimmun diabetes upptäcks tidigt kan allvarliga akuta komplikationer undvikas. Barn som insjuknar i

autoimmun diabetes bär vanligen på gener som innebär en förhöjd risk att drabbas. De flesta barn som drabbas av sjukdomen har ingen nära släkting med autoimmun diabetes.
I ASTR1D genomför vi ett screeningtest för att upptäcka om nyfödda barn bär på genvariationer som innebär en förhöjd risk att drabbas av autoimmun diabetes. Bland barn som föds i Sverige är det 1,2 procent, eller 12 av 1000 som har denna risk. Screeningtestet tas ifrån navelsträngsblodet i samband med förlossningen, eller lämnas på någon av de tre mottagningarna i TEDDY under barnets första levnadsveckor.
Screeningtestet i ASTR1D identifierar även barn som har förhöjd risk att drabbas av celiaki (glutenintolerans). I början av 2020 hade totalt 7424 barn lämnat blodprov för undersökning av den ärftliga risken för att drabbas av autoimmun diabetes. Totalt 174 barn har hittills visat sig ha ökad risk för att utveckla autoimmun diabetes och 124 barn har hittills haft förhöjd risk för celiaki (glutenintolerans).

Primary Oral Insulin Trial (POInT)

Genom resultat från TEDDY så vet vi numera vilka barn som har mer än 10% ökad ärftlig risk att utveckla insulinautoantikroppar (IAA) före 6 års ålder. De barn som utvecklar IAA har sedan ytterligare ökad risk att utveckla autoimmun (typ 1) diabetes. Risken ökar ytterligare om en andra autoantikropp utvecklas. Baserat på dessa resultat pågår en ny internationell studie (Tyskland, Storbritannien, Polen, Sverige och Belgien) där arvsanlagen inom HLA och även mindre genetiska variationer sk single nucleotide polymorphisms (SNPs) används för att räkna ut ett så kallat ”risk-score”.
Sedan våren 2018 tillfrågar vi familjer som väntar barn ifall de vill vara med i ASTR1D (Autoimmun Screening för Typ 1 Diabetes) där vi undersöker om deras nyfödda barn har en förhöjd ärftlig risk för att utveckla IAA. Ifall barnet har en ökad risk att utveckla IAA så tillfrågas familjen om deltagande i Primary Oral Insulin Trial (POInT) som är en kontrollerad randomiserad preventionsstudie i syfte att fördröja eller förhindra att barnen utvecklar IAA. Totalt 1040 barn i de fem olika länderna kommer att randomiseras till behandling med oralt insulin (insulinpulver som intas genom munnen) eller placebo.
Hypotesen är att insulin som presenteras för immunsystemet via munhålan gör att tolerans utvecklas. Oralt insulin som sväljs ner bryts ned i magsäcken och påverkar inte blodsockernivåerna. I Sverige räknar vi med att inkludera 400 barn i POInT. Totalt görs 8 besök på mottagningen under barnets tre första levnadsår. Under dessa tre första år får barnet dagligen antingen oralt insulin eller placebo. Därefter följs barnen upp till maximalt 7,5 års ålder. De barn som går med tidigt i studien har längre uppföljningstid jämfört med de barn som går med sent i studien. I början av

april 2020 hade totalt 100 barn i Sverige (1,3%; 100/7424) påbörjat deltagande i POInT.

Prevention Celiaki i Skåne (PreCiSe)

Celiaki är en autoimmun sjukdom där kroppens immunförsvar reagerar på gluten vilket ger upphov till att tunntarmens slemhinna (även kallad tarmluddet) blir inflammerad och stöts bort. Barn med celiaki behöver äta en livslång glutenfri kost. Obehandlad celiaki kan hos barn bland annat leda till undernäring och långsam tillväxt. Celiaki upptäcks oftast inte förrän individen uppvisar symptom.
Genom screening kan celiaki upptäckas i ett tidigt skede och behandling påbörjas innan komplikationer till sjukdomen uppstår. Syftet med PreCiSe är att undersöka om probiotika respektive glutenfri kost under de tre första levnadsåren kan förhindra senare uppkomst av celiaki. I början av april 2020 hade totalt 40 barn påbörjat deltagande i PreCise.

10. TEDDY studiens hemsidor

Det går att läsa om TEDDY studien på dessa webbsidor:
https://teddy.epi.usf.edu/ (engelska och svenska)
https://www.teddy.lu.se (svenska)

11. TEDDY studiens medarbetare under 2019

Forskningssjuksköterskor
Jessica Melin, Malmö
Maria Ask, Malmö
Annika Björne Fors, Malmö
Caroline Nilsson, Malmö
Anette Sjöberg, Malmö
Åsa Wimar, Malmö
Helene Engqvist, Helsingborg
Karin Ottosson, Helsingborg
Malin Svensson, Helsingborg
Ulrika Ulvenhag, Helsingborg
Anne Wallin, Helsingborg, Kristianstad
Susanne Dahlberg, Kristianstad
Monika Hansen, Kristianstad
Birgitta Sjöberg, Kristianstad

Laboratorier
Carina Törn, Malmö
Rasmus Bennet, Malmö
Marielle Lindström, Malmö
Maria Markan, Malmö
Zeliha Mestan, Malmö
Kobra Rahmati, Malmö
Falastin Salami, Malmö
Evelyn Tekum-Amboh, Malmö

Fredrik Johansen, Helsingborg

Lina Fransson, Kristianstad

Kostgrupp

Carin Andrén Aronsson, Malmö
Hanna Jisser, Malmö
Maria Månsson Martinez, Malmö
Emelie Ericson Hallström, Kristianstad

Administration

Thomas Gard, Malmö

TEDDY Forskargrupp

Åke Lernmark, Malmö
Daniel Agardh, Malmö
Carin Andrén Aronsson, Malmö
Corrado Cilio, Malmö
Helena Elding Larsson, Malmö
Markus Lundgren, Kristianstad
Carina Törn, Malmö

TEDDY Data koordinator

Anita Ramelius, Malmö

TEDDY doktorander
Elin Hård af Segerstad
Jessica Melin
Falastin Salami

12 . TEDDY studiens publikationer under 2019

Samtliga publikationer finns tillgängliga som pdf utan kostnad. Sök på: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed .

TEDDYs hemsida (https://www.teddy.lu.se/vad-har-teddy-kommit-fram-till) har korta referat på svenska av varje publicerad rapport.

1. **Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children.** Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, Vehik K, Clasen J, Sosenko J, Hagopian WA, She JX, Steck AK, Rewers M, Simell O, Toppari J, Veijola R, Ziegler AG, Krischer JP, Akolkar B, Haller MJ, TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2019 May;20(3):263-270. doi: 10.1111/pedi.12812. Epub 2019 Jan 29. (PubMed ID: 30628751; PubMed Central ID: PMC6456374)

2. **Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families.** Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, Krischer JP, Vehik K, Knoop J, Winker C, Toppari J, Lernmark Å, Rewers MJ, Steck AK, She JX, Akolkar B, Robertson CC, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Bonifacio E, Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2019 Apr;68(4):847-857. doi: 10.2337/db18-0882. Epub 2019 Jan 17. (PubMed ID: 30655385; PubMed Central ID: PMC6425872)

3. **The Association between Stressful Life Events and Respiratory Infections During the First Four Years of Life: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study.** Roth R, Lynch K, Hyöty H, Lönnrot M, Driscoll KA, Bennett Johnson S, and the TEDDY Study Group. *Stress and Health*. Epub 2019 Feb 15. doi: 10.1002/smi.2861. (PubMed ID: 30768831; NIHMS ID: 1011666)

4. **Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-year TEDDY Study Progress Report.** Krischer JP, Liu X, Vehik K, Akolkar B, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Lernmark Å, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. Epub 2019 Apr 9. doi: 10.2337/dc18-2282. (PubMed ID: 30967432; NIHMS in progress)

5. **Nested case-control data analysis using weighted conditional logistic regression in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: A novel approach**.Lee HS, Lynch KF, Krischer JP; TEDDY Study Group. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Jan;36(1):e3204. doi: 10.1002/dmrr.3204. Epub 2019 Jul 31.PMID: 31322810

6. **Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk.** Andrén Aronsson C, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, Liu E, Kurppa K, Bingley PJ, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian WA, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. JAMA. 2019 Aug 13;322(6):514-523. doi: 10.1001/jama.2019.10329.PMID: 31408136

7. **The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children.** Frank NM, Lynch KF, Uusitalo U, Yang J, Lönnrot M, Virtanen SM, Hyöty H, Norris JM; TEDDY Study Group.BMC Pediatr. 2019 Sep 18;19(1):339. doi: 10.1186/s12887-019-1693-2.PMID: 31533753

8. **Metabolite-related dietary patterns and the development of islet autoimmunity.**Johnson RK, Vanderlinden L, DeFelice BC, Kechris K, Uusitalo U, Fiehn O, Sontag M, Crume T, Beyerlein A, Lernmark Å, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian W, Rewers M, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM; TEDDY Study Group.Sci Rep. 2019 Oct 15;9(1):14819. doi: 10.1038/s41598-019-51251-4.

9. **Plasma ascorbic acid and the risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TEDDY study**. Mattila M, Erlund I, Lee HS, Niinistö S, Uusitalo U, Andrén Aronsson C, Hummel S, Parikh H, Rich SS, Hagopian W, Toppari J, Lernmark Å, Ziegler AG, Rewers M, Krischer JP, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Diabetologia. 2020 Feb;63(2):278-286. doi: 10.1007/s00125-019-05028-z. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728565

10. **Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study.** Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K, Liu E, Koletzko S, Rewers M, Hagopian W, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Petrosino JF, Lloyd RE, Agardh D; TEDDY Study Group. Gut. 2019 Nov 19. pii: gutjnl-2019-319809. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319809. [Epub ahead of print] PMID:31744911

11. **Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes.** Vehik K, Lynch KF, Wong MC, Tian X, Ross MC, Gibbs RA, Ajami NJ, Petrosino JF, Rewers M, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Lernmark A, Akolkar B, Hagopian WA, Schatz DA, Krischer JP, Hyöty H, Lloyd RE; TEDDY Study Group.Nat Med. 2019 Dec;25(12):1865-1872. doi: 10.1038/s41591-019-0667-0. Epub 2019 Dec 2. PMID:31792456

12. **Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study.** Liu X, Vehik K, Huang Y, Elding Larsson H, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Rewers M, Hagopian WA, Akolkar B, Krischer JP; TEDDY Study Group. Diabetes Care. 2020 Mar;43(3):556-562. doi: 10.2337/dc19-1670. Epub 2020 Jan 2 PMID: 31896601

13. **Longitudinal Metabolome-Wide Signals Prior to the Appearance of a First Islet Autoantibody in Children Participating in the TEDDY Study.** Li Q, Parikh H, Butterworth MD, Lernmark Å, Hagopian W, Rewers M, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Fiehn O, Fan S, Krischer JP; TEDDY Study Group. Diabetes. 2020 Mar;69(3):465-476. doi: 10.2337/db19-0756. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029481

Bilaga 1. TEDDY-studiens finansiering och balansräkning

Bilaga 1. TEDDY-studiens finansiering och balansräkning

Balansräkning för 2019.

Tabell 1. TEDDY studien inkomster och utgifter samt resultat under 2006-2019.

Intäkter (tkr) **Samtliga från NIH**	**2006-2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**
Grundanslag LU	70373	12775	4 885	10 412	11 032
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	15755	0	0	0	0
Prestationsersättning SUS	129406	14894	17564	16 587	13 536
Summa intäkter (tkr)	215534	**27669**	**22 449**	**26 999**	**24 568**
Kostnader (tkr)					
Personalkostnader – TEDDY prestation	121826	14563	14 676	15 143	14 624
Hyreskostnader (Malmö, Helsingborg, Kristianstad, Ystad, Simrishamn)	26038	3633	3784	3 487	3 405
Reseersättning till föräldrar	6792	414	391	356	344
Driftskostnader	26763	2149	4221	2 425	1 825
Reagener och läkemedel (bl a EMLA och plåster)	7882	139	112	74	61
Overhead Lunds universitet	5839	811	1307	1 252	1 704
Overhead Region Skåne	12450	1914	1 756	2 128	2 198
Summa kostnader (tkr)	207590	**23623**	**26 247**	**24 865**	**24 161**

TEDDY-studien finansieras av National Institutes of Health (NIH) fram till 2023. 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 utgjorde $1.086.362 under 2019 och minskar till $1.029.186 under 2020. Därefter återstår ytterligare två år, 2021 ($ 972 009) och 2022 ($847 230) under den innevarande 5-årsperioden (2018-06-01 - 2023-05-31). Det är i dagsläget oklart hur TEDDY kommer att finansieras de sista åren.
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 - 2019. 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 6650 tkr 2006-2016, 1307 tkr för 2017, 1252 tkr för 2018 och 1704 tkr för 2019.

Region Skåne fakturerar TEDDY-studien för löneadministration och andra administrativa kostnader, vilket belastat den prestationsbaserade ersättningen med 14364 tkr 2006-2016, 1756 tkr 2017, 2128 tkr för 2018, och 2198 tkr för 2019.

Bilaga 2. Förväntat och insamlat material under kvartal 4 år 2019 från de svenska forskningspersonerna i TEDDY.

Insamlingsmaterial	Förväntat	Lämnat material	(%)
Kostdatabok	233	44	19
Data från aktivitetsmätare	139	28	20
Biometriska data (längd och vikt)	252	212	84
HbA1c	60	42	70
Näsprov	252	209	83
OGTT	26	19	73
Plasmaprov	252	194	77
Serumprov	253	205	81
Tånaglar	60	50	83
Urinprov	233	137	59
Kranvattensprov	61	51	84
mRNAprov	252	191	76

Bilaga 3: TEDDY studiens publikationer till och med 2019

TEDDY Publications

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 Oct;1079:320-6. doi: 10.1196/annals.1375.049 (PubMed ID: 17130573)

2. **Environmental Factors in the Development of Type 1 Diabetes**. Peng H, Hagopian W. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 2006 Sep;7(3):149-62. doi: 10.1007/s11154-006-9024-y (PubMed ID: 17203405)

3. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: Study Design**. The TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2007 Oct;8(5):286-98. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00269.x (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 Oct;9(5):460-72. doi: 10.1089/dia.2007.0229 (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 Jan;77(1):58-67. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2006.12.003 Epub 2007 Feb 7. (PubMed ID: 17289429, PubMed Central ID: PMC2259273)

6. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study**. TEDDY Study Group. *Annals of the New York Academy of Science. Volume: Immunology of Diabetes V*. 2008 Dec;1150:1-13. doi: 10.1196/annals.1447.062 (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.* 2010 Aug;34(4):651-7. doi: 10.1007/s10916-009-9278-5. Epub 2009 Apr 3. (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 Jul 1;4(4):929-41. doi: 10.1177/193229681000400424 (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. doi: 10.1210/jc.2010-0293. Epub 2010 May 5. (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 H-S, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T, for the TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2011 May;12(3 Pt 1):165-71. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00686.x. Epub 2010 Oct 28. (PubMed ID: 21029290; PubMed Central ID: PMC3032020)

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 Aug;37(1):3-7. doi: 10.1016/j.jaut.2011.02.004. Epub 2011 Mar 3. (PubMed ID: 21376535; PubMed Central ID: PMC3110538)

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 HS, Larsson H, Winkler C, McLeod W, Lynch K, Simell O, Ziegler A, Schatz D, Hagopian W, Rewers M, She JX, Krischer JP, Akolkar B, Lernmark Å for the TEDDY Study Group. *Journal of Perinatology*. 2011 Dec;31(12):764-9. doi: 10.1038/jp.2011.26. Epub 2011 Apr 28. (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. *Pediatric Diabetes*. 2011 Dec;12(8):733-43. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00774.x. Epub 2011 May 12. (PubMed ID: 21564455; PubMed Central ID: PMC3315186)

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 Jul;32(4):517-23. doi: 10.1016/j.cct.2011.03.009. Epub 2011 Mar 17. (PubMed ID: 21419878; PubMed Central ID: PMC3118988)

15. **Infant and Childhood Diet and Type 1 Diabetes Risk: Recent Advances and Prospects**. Norris JM. *Current Diabetes Reports*. 2010 Oct;10(5):345-9. doi: 10.1007/s11892-010-0131-5 (PubMed ID: 20640941)

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 Jun;24(4-5):494-505. doi: 10.1016/j.jfca.2011.01.012 (PubMed ID: 22058606; PubMed Central ID: PMC3205351)

17. **Reduced Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Young Children Participating in Longitudinal Follow-up.** Larsson HE, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, Knip M, Veijola R, Lindblad B, Samuelsson U, Holl R, Haller MJ, 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):2347-52. doi: 10.2337/dc11-1026. Epub 2011 Oct 4. (PubMed ID: 21972409; PubMed Central ID: PMC3198296)

18. **Effectiveness of an Informational Video Method to Improve Enrollment and Retention of a Pediatric Cohort.** Gesualdo P, Ide L, Rewers M, Baxter J. *Contemporary Clinical Trials.* 2012 Mar;33(2):273-8. doi: 10.1016/j.cct.2011.11.010. Epub 2011 Nov 12. (PubMed ID: 22101229; PubMed Central ID: PMC3268864)

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):633-40. doi: 10.1016/j.cct.2012.03.009. Epub 2012 Mar 29. (PubMed ID: 22484339; PubMed Central ID: PMC3686560)

20. **Performance of HbA1c as an Early Diagnostic Indicator of Type 1 Diabetes in Children and Youth.** Vehik K, Cuthbertson D, Boulware D, Beam CA, Rodriguez H, Legault L, Hyytinen M, Rewers MJ, Schatz DA, Krischer JP, and the TEDDY, TRIGR, Diabetes Prevention Trial–Type 1, and Type 1 Diabetes TrialNet Natural History Study Groups. *Diabetes Care.* 2012 Sep;35(9):1821-5. doi: 10.2337/dc12-0111. Epub 2012 Jun 14. (PubMed ID: 22699293; PubMed Central ID: PMC3425003)

21. **Reasons for staying as a participant in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) longitudinal study.** Lernmark B, Lynch K, Ballard L, Baxter J, Roth R, Simell T, Johnson S, and the TEDDY Study Group. *Journal of Clinical Trials*. Epub 2012 Jun 11; 2(2). doi: 10.4172/2167-0870.1000114 (PubMed ID: 23894727; PubMed Central ID: PMC3723141)

22. **Detection of Lactobacilli in monthly mail-in stool samples from 3-18 months old infants at genetic risk for type 1 diabetes.** Salami F, Ländin M, Hyöty H, Vaziri-Sani F, Aronsson CA, Vehik K, Delli AJ, Hagopian WA, Rewers M, Ziegler AG, Simell O, Akolkar B, Krischer JP, She JX, Lernmark A, and TEDDY Study Group. *International Journal of Prebiotics and Probiotics*. 2012 Aug;7(3-4):135-144. (PubMed ID: 25045339; PubMed Central ID: PMC4101081)

23. **Use of dietary supplements in pregnant women in relation to sociodemographic factors - a report from the TEDDY-study.** Aronsson CA, Vehik K, Yang J, Uusitalo U, Hay K, Joslowski G, Riikonen A, Ballard L, Virtanen SM, Norris JM, on the behalf of the TEDDY Study Group. *Public Health Nutrition*. 2013 Aug;16(8):1390-402. doi: 10.1017/S1368980013000293. Epub 2013 Mar 4. (PubMed ID: 23452986; PubMed Central ID: PMC4112516)

24. **Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals.** Nokoff N, Rewers M. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013 Apr;1281:1-15. doi: 10.1111/nyas.12021. Epub 2013 Jan 29. (PubMed ID: 23360422; PubMed Central ID: PMC3715099)

25. **The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes.** Eringsmark Regnéll S, Lernmark A. *Diabetic Medicine*. 2013 Feb;30(2):155-60. doi: 10.1111/dme.12099 (PubMed ID: 23252770; PubMed Central ID: PMC3552102)

26. **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 J, Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. 2013 Aug;56(8):1705-11. doi: 10.1007/s00125-013-2924-y. Epub 2013 May 9. (PubMed ID: 23657799; PubMed Central ID: PMC4019381)

27. **Methods, Quality Control and Specimen Management in an International Multi-Center Investigation of Type 1 Diabetes: TEDDY.** Vehik K, Fiske SW, Logan CA, Agardh D, Cilio CM, Hagopian W, Simell O, Roivainen M, She JX, Briese T, Oikarinen S, Hyoty H, Ziegler AG, Rewers M, Lernmark A, Akolkar B, Krischer J, Burkhardt BR, and the TEDDY Study Group. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2013 Oct;29(7):557-67. doi: 10.1002/dmrr.2427 (PubMed ID: 23674484; PubMed Central ID: PMC3992860)

28. **Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease.** Larsson HE, Vehik K, Gesualdo P, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Lernmark A, Rewers M, Simell O, She JX, Ziegler AG, Rewers M, and the TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2014 Mar;15(2):118-26. doi: 10.1111/pedi.12066. Epub 2013 Aug 27. (PubMed ID: 24034790; PubMed Central ID: PMC3866211)

29. **Age at first introduction to complementary foods is associated with sociodemographic factors in children with increased genetic risk of developing type 1 diabetes.** Aronsson CA, Uusitalo U, Vehik K, Yang J, Silvis K, Hummel S, Virtanen SM, Norris JM, and the TEDDY Study Group. *Maternal and Child Nutrition*. 2015 Oct;11(4):803-14. doi: 10.1111/mcn.12084. Epub 2013 Sep 13. (PubMed ID: 24034553; PubMed Central ID: PMC4122645)

30. **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, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):325-31. doi: 10.2337/dc13-0449. Epub 2013 Sep 16. (PubMed ID: 24041684; PubMed Central ID: PMC3898752)

31. **Infant feeding patterns in families with a diabetes history - 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, and the TEDDY Study Group. *Public Health Nutrition*. 2014 Dec;17(12):2853-62. doi: 10.1017/S1368980013003054. Epub 2013 Nov 26. (PubMed ID: 24477208; PubMed Central ID: PMC4162845)

32. **Two Applications of Permutation Tests in Biostatistics.** Leon-Novelo L, Kemppainen KM, Ardissone A, Davis-Richardson A, Fagen J, Gano K, Triplett EW, and TEDDY Study Group. *Boletín de la Sociedad Matemática Mexicana*. 2013 Oct 1; 19(2): 255–266. (PubMed ID: 25221355; PubMed Central ID: PMC4159102)

33. **Biomarker discovery study design for type 1 diabetes in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study.** Lee HS, Burkhardt B, McLeod W, Smith S, Eberhard C, Lynch K, Hadley D, Rewers M, Simell O, She JX, Hagopian W, Lernmark A, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer J, and the TEDDY Study Group. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014 Jul;30(5):424-34. doi: 10.1002/dmrr.2510 (PubMed ID: 24339168; PubMed Central ID: PMC4058423)

34. **At High Risk for Early Withdrawal: Using a Cumulative Risk Model to Increase Retention in the First Year of the TEDDY Study.** Johnson SB, Lynch KF, Lee HS, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T, Smith L, and the TEDDY Study Group. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014 Jun;67(6):609-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.01.004. Epub 2014 Apr 13. (PubMed ID: 24725640; PubMed Central ID: PMC4159066)

35. **Prevalence of Obesity was Related to HLA-DQ in 2-4 Year Old Children at Genetic Risk for Type 1 Diabetes.** Yang J, Lernmark A, Uusitalo U, Lynch KF, Veijola R, Winkler C, Larsson HE, Rewers MJ, She JX, Ziegler AG, Simell OG, Hagopian W, Krischer JP, Vehik K, and the TEDDY Study Group. *International Journal of Obesity.* 2014 Dec;38(12):1491-6. doi: 10.1038/ijo.2014.55. Epub 2014 Apr 3. (PubMed ID: 24694666; PubMed Central ID: PMC4185013)

36. **Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country.** Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian W, Koletzko S, Rewers M, Eisenbarth G, Bingley P, Bonifacio E, Simell V, Agardh D, for the TEDDY Study Group. *New England Journal of Medicine.* 2014 Jul 3;371(1):42-9. doi: 10.1056/NEJMoa1313977 (PubMed ID: 24988556; PubMed Central ID: PMC4163840)

37. **Maternal anxiety about a child's diabetes risk in the TEDDY study: the potential role of life stress, postpartum depression, and risk perception.** Roth R, Lynch K, Ballard L, Lernmark B, Baxter J, Simell T, Smith L, Johnson SB, and the TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2015 Jun;16(4):287-98. doi: 10.1111/pedi.12168. Epub 2014 Aug 1. (PubMed ID: 25082392; PubMed Central ID: PMC4312746)

38. **Malawi Polyomavirus Is a Prevalent Human Virus That Interacts with Known Tumor Suppressors.** Berrios C, Jung J, Primi B, Wang M, Pedamallu C, Duke F, Marcelus C, Cheng J,

Garcea RL, Meyerson M, DeCaprio JA, and the TEDDY Study Group. *Journal of Virology*. 2015 Jan;89(1):857-62. doi: 10.1128/JVI.02328-14. Epub 2014 Oct 15. (PubMed ID: 25320321; PubMed Central ID: PMC4301141)

39. **Role of Type 1 diabetes associated SNPs on risk of autoantibody positivity in the TEDDY Study.** Törn C, Hadley D, Lee HS, Hagopian W, Lernmark A, Simell O, Rewers M, Ziegler AG, Schatz D, Akolkar B, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Toppari J, Mykkanen J, Ilonen J, Rich S, She JX, Steck A, Krischer J, and the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2015 May;64(5):1818-29. doi: 10.2337/db14-1497. Epub 2014 Nov 24. (PubMed ID: 25422107; PubMed Central ID: PMC4407865)

40. **Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes.** Kemppainen KM, Ardissone A, Davis-Richardson A, Fagen J, Gano K, Leon-Novelo L, Vehik K, Casella G, Simell O, Ziegler AG, Rewers MJ, Lernmark A, Hagopian W, She JX, Krischer JP, Akolkar B, Schatz D, Atkinson M, Triplett EW, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):329-32. doi: 10.2337/dc14-0850. Epub 2014 Dec 17. (PubMed ID: 25519450; PubMed Central ID: PMC4302256)

41. **Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease.** Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, Hummel M, Rewers M, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D, for the TEDDY Study Group. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):239-45. doi: 10.1542/peds.2014-1787. Epub 2015 Jan 19. (PubMed ID: 25601977; PubMed Central ID: PMC4306795)

42. **Predictors of Progression from the Appearance Of Islet Autoantibodies To Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY).** Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, She J, Simell O, Akolkar B, Krischer J, Schatz D, Rewers M, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):808-13. doi: 10.2337/dc14-2426. Epub 2015 Feb 9. (PubMed ID: 25665818; PubMed Central ID: PMC4407751)

43. **The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study.** Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark A, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar BA, Bonifacio E, and the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):980-7. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y. Epub 2015 Feb 10. (PubMed ID: 25660258; PubMed Central ID: PMC4393776)

44. **Clinical Features of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort at Genetic Risk: TEDDY study.** Agardh D, Lee HS, Kurppa K, Simell V, Aronsson CA, Jörneus O, Hummel M, Liu E, Koletzko S, for the TEDDY Study Group. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):627-34. doi: 10.1542/peds.2014-3675. Epub 2015 Mar 2. (PubMed ID: 25733751; PubMed Central ID: PMC4379464)

45. **A method for reporting and classifying acute infectious diseases in a prospective study of young children: TEDDY.** Lönnrot M, Lynch K, Larsson HE, Lernmark A, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Hyöty H, and the TEDDY Study Group. *BMC Pediatrics*. 2015 Mar 20;15:24. doi: 10.1186/s12887-015-0333-8. (PubMed ID: 25884839; PubMed Central ID: PMC4377063)

46. **HLA-DPB1*04:01 protects genetically susceptible children from celiac disease autoimmunity in the TEDDY study.** Hadley D, Hagopian W, Liu E, She JX, Simell O, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP, Rewers M, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, Bugawan TL, Rich SS, Erlich H, Agardh D, and the TEDDY Study Group. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Jun;110(6):915-20. doi: 10.1038/ajg.2015.150. Epub 2015 May 26. (PubMed ID: 26010309; PubMed Central ID: PMC4487515)

47. **Factors associated with longitudinal food record compliance in a pediatric cohort study.** Yang J, Lynch KF, Uusitalo UM, Foterek K, Hummel S, Silvis K, Aronsson CA, Riikonen A, Rewers M, She JX, Ziegler AG, Simell OG, Hagopian WA, Lernmark A, Akolkar B, Krischer JP, Norris JM, Virtanen SM, Johnson SB, and the TEDDY Study Group. *Public Health Nutrition*. 2015 Jun:1-10. doi: 10.1017/S1368980015001883. Epub 2015 Jun 19. (PubMed ID: 26088478; PubMed Central ID: PMC4684805)

48. **Dietary intake of soluble fiber and risk of islet autoimmunity by 5 years of age: Results from the TEDDY study.** Beyerlein A, Liu X; Uusitalo UM, Harsunen M, Norris JM, Foterek K, Virtanen SM, Rewers MJ, She JX, Simell O, Lernmark A, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP, Hummel S, and the TEDDY Study Group. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015 Aug;102(2):345-52. doi: 10.3945/ajcn.115.108159. Epub 2015 Jul 8. (PubMed ID: 26156735; PubMed Central ID: PMC4515865)

49. **Predicting Later Study Withdrawal in Participants Active in a Longitudinal Birth Cohort Study for 1 Year: The TEDDY Study.** Johnson SB, Lynch KF, Baxter J, Lernmark B, Roth R, Simell T, Smith L, and the TEDDY Study Group. *Journal of Pediatric Psychology*. 2016 Apr;41(3):373-83. doi: 10.1093/jpepsy/jsv092. Epub 2015 Sept 27. (PubMed ID: 26412232; PubMed Central ID: PMC5013835)

50. **Gluten consumption during late pregnancy and risk of celiac disease in the offspring.** Uusitalo U, Lee HS, Aronsson CA, Yang J, Virtanen SM, Norris JM, and Agardh D on behalf of the TEDDY Study Group. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015 Nov;102(5):1216-21. doi: 10.3945/ajcn.115.108159. Epub 2015 Oct 7. (PubMed ID: 26447157; PubMed Central ID: PMC4625598)

51. **Participant Experiences in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: Common Reasons for Withdrawing.** Lernmark B, Lynch K, Baxter J, Roth R, Simell T, Smith L, Swartling U, Johnson S, and the TEDDY Study Group. *Journal of Diabetes Research*. 2016:1-13. doi: 10.1155/2016/2720650. Epub 2015 Nov 22. (PubMed ID: 26682228; PubMed Central ID: PMC4670659)

52. **Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study.** Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, Lernmark A, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Norris JM, Virtanen SM, and the TEDDY Study Group. *JAMA Pediatrics*. 2016 Jan 1;170(1):20-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2757. Epub 2015 Nov 9. (PubMed ID: 26552054; PubMed Central ID: PMC4803028)

53. **Effects of Gluten Intake on Risk of Celiac Disease: A Case-Control Study on a Swedish Birth Cohort.** Aronsson CA, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, Liu E, Lernmark A, Norris JM, and Agardh D on behalf of the TEDDY Study Group. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;14(3):403-9.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.030. Epub 2015 Nov 25. (PubMed ID: 26453955; PubMed Central ID: PMC4897964)

54. **Growth and risk for islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes in early childhood: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study.** Larsson HE, Vehik K, Haller MJ, Liu X, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Lernmark Å, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Rewers M, for the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):1988-95. doi: 10.2337/db15-1180. Epub 2016 Mar 18. (PubMed ID: 26993064; PubMed Central ID: PMC4915577)

55. **Identification of Non-HLA Genes Associated with Celiac Disease and Country-Specific Differences in a Large, International Pediatric Cohort.** Sharma A, Liu X, Hadley D, Hagopian W, Liu E, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, Simell V, Rewers M, Ziegler AG, Lernmark Å, Simell O, Toppari J, Krischer JP, Akolkar B, Rich SS, Agardh D, She JX, and the TEDDY Study Group.

PLoS One. 2016 Mar 25;11(3):e0152476. doi: 10.1371/journal.pone.0152476. (PubMed ID: 27015091; PubMed Central ID: PMC4807782)

56. **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.** Swartling U, Lynch K, Smith L, Johnson SB, and the TEDDY Study Group. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2016 Apr;11(2):106-14. doi: 10.1177/1556264616648589. Epub 2016 May 30. (PubMed ID: 27241873; PubMed Central ID: PMC4917467)

57. **Complement gene variants in subjects that develop autoantibodies to beta cell specific antigens and type 1 diabetes in the TEDDY Study.** 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, and the TEDDY Study Group. *Scientific Reports.* 2016 Jun 16;6:27887. doi: 10.1038/srep27887. (PubMed ID: 27306948; PubMed Central ID: PMC4910045)

58. **Reversion of β-Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study.** 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, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care.* 2016 Sep;39(9):1535-42. doi: 10.2337/dc16-0181. Epub 2016 Jun 16. (PubMed ID: 27311490; PubMed Central ID: PMC5001144)

59. **Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy.** Lernmark Å. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jul;17(Suppl 22):65-72. doi: 10.1111/pedi.12390. (PubMed ID: 27411439; PubMed Central ID: PMC5473290)

60. **A Swedish approach to the prevention of type 1 diabetes.** Larsson HE. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jul;17(Suppl 22):73-7. doi: 10.1111/pedi.12325. (PubMed ID: 27411440; PubMed Central ID: PMC5556697)

61. **A Comparison of Rule-based Analysis with Regression Methods in Understanding the Risk Factors for Study Withdrawal in a Pediatric Study.** Haghighi M, Johnson SB, Qian X, Lynch KF, Vehik K, Huang S, and the TEDDY Study Group. *Scientific Reports.* 2016 Aug 26;6:30828. doi: 10.1038/srep30828. (PubMed ID: 27561809; PubMed Central ID: PMC5000469)

62. **Factors that Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity Following a Gastrointestinal Infection in Early Life.** Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, Koletzko S, Hagopian W, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Lernmark Å, Hyöty H, Triplett EW, Agardh D, on behalf of the TEDDY Study Group. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 May;15(5):694-702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033. Epub 2016 Nov 10. (PubMed ID: 27840181; PubMed Central ID: PMC5576726)

63. **First Infant Formula Type and Risk of Islet Autoimmunity in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study.** Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, Uusitalo U, Aronsson CA, Yang J, Riikonen A, Lernmark Å, Rewers MJ, Hagopian WA, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):398-404. doi: 10.2337/dc16-1624. Epub 2017 Jan 17. (PubMed ID: 28096222; PubMed Central ID: PMC5319477)

64. **Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls.** Steck A, Larsson HE, Liu X, Veijola R, Toppari J, Hagopian W, Haller M, Ahmed S, Akolkar B, Lernmark Å, Rewers M, Krischer J, and the TEDDY Study Group. *Pediatr Diabetes*. 2017 Dec;18(8):794-802. doi: 10.1111/pedi.12485. Epub 2017 Jan 27. (PubMed ID: 28127835; PubMed Central ID: PMC5529265)

65. **Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children.** Smith LB, Lynch KF, Kurppa K, Koletzko S, Krischer J, Liu E, Johnson SB, Agardh D, and the TEDDY Study Group. *Pediatrics.* 2017 Mar;139(3). doi: 10.1542/peds.2016-2848. Epub 2017 Feb 20. (PubMed ID: 28219962; PubMed Central ID: PMC5330402)

66. **Maternal use of dietary supplements during pregnancy is not associated with coeliac disease in the offspring: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study.** Yang J, Tamura RN, Aronsson CA, Uusitalo UM, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian WA, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Norris JM, Virtanen SM, Agardh D, and the TEDDY Study Group. *British Journal of Nutrition.* 2017 Feb;117(3):466-472. doi: 10.1017/S0007114517000332. Epub 2017 Mar 2. (PubMed ID: 28249640; PubMed Central ID: PMC5477643)

67. **Genetics and its potential to improve type 1 diabetes care.** Rich SS. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2017 Aug;24(4):279-284. doi: 10.1097/MED.0000000000000347. (PubMed ID: 28509690; PubMed Central ID: PMC6107086)

68. **Analgesic antipyretic use among young children in the TEDDY study: No association with islet autoimmunity.** Lundgren M, Steed LJ, Tamura R, Jonsdottir B, Gesualdo P, Crouch C, Sjöberg M, Hansson G, Hagopian WA, Ziegler AG, Rewers MJ, Lernmark Å, Toppari J, She JX, Akolkar B, Krischer JP, Haller MJ, Larsson HE, for the TEDDY Study Group. *BMC Pediatrics*. 2017 May 16;17(1):127. doi: 10.1186/s12887-017-0884-y. (PubMed ID: 28511706; PubMed Central ID: PMC5434629)

69. **The feasibility of salivary sample collection in an international pediatric cohort: The the TEDDY study.** Roth R, Baxter J, Vehik K, Hopkins D, Killian M, Gesualdo P, Melin J, Simell B, Strauss E, Lernmark Å, Johnson SB, and the TEDDY Study Group. *Developmental Psychobiology.* 2017 Jul;59(5):658-667. doi: 10.1002/dev.21523. Epub 2017 May 26. (PubMed ID: 28555778; PubMed Central ID: PMC5502734)

70. **Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by Six Years of Age: The TEDDY Study.** Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1194-1202. doi: 10.2337/dc17-0238. Epub 2017 Jun 23. (PubMed ID: 28646072; PubMed Central ID: PMC5566280)

71. **Intake of Energy and Protein is Associated with Overweight Risk at Age 5.5 Years: Results from the Prospective TEDDY Study.** Beyerlein A, Uusitalo UM, Virtanen SM, Vehik K, Yang J, Winkler C, Kersting M, Koletzko S, Schatz D, Aronsson CA, Larsson HE, Krischer JP, Ziegler AG, Norris JM, Hummel S, the TEDDY Study Group. *Obesity*. 2017 Aug;25(8):1435-1441. doi: 10.1002/oby.21897. Epub 2017 Jun 26. (PubMed ID: 28650578; PubMed Central ID: PMC5529234)

72. **My Child is Islet Autoantibody Positive: Impact on Parental Anxiety.** Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1167-1172. doi: 10.2337/dc17-0166. Epub 2017 Jun 29. (PubMed ID: 28663383; PubMed Central ID: PMC5566282)

73. **Cesarean Section on the Risk of Celiac Disease in the Offspring: The TEDDY Study.** Koletzko S, Lee HS, Beyerlein A, Aronsson CA, Hummel M, Liu E, Simell V, Kurppa K, Lernmark Å, Hagopian W, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Krischer J, Agardh D, for the TEDDY Study Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018 Mar;66(3):417-

424. doi: 10.1097/MPG.0000000000001682. Epub 2017 Jul 27. (PubMed ID: 28753178; PubMed Central ID: PMC5787038)

74. **Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study.** Lönnrot M, Lynch KF, Larsson HE, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, Burkhardt BR, Briese T, Hagopian WA, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Hyöty H, on behalf of the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1931-1940. doi: 10.1007/s00125-017-4365-5. Epub 2017 Aug 2. (PubMed ID: 28770319; PubMed Central ID: PMC5697762)

75. **Joint modeling of longitudinal autoantibody patterns and progression to type 1 diabetes: results from the TEDDY study.** Köhler M, Beyerlein A, Vehik K, Greven S, Umlauf N, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers M, She JX, Toppari J, Akolkar B, Krischer JP, Bonifacio E, Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *Acta Diabetologica*. 2017 Nov;54(11):1009-1017. doi: 10.1007/s00592-017-1033-7. Epub 2017 Aug 30. (PubMed ID: 28856522; PubMed Central ID: PMC5645259)

76. **Vitamin D and probiotics supplement use in young children with genetic risk for type 1 diabetes.** Yang J, Tamura RN, Uusitalo UM, Aronsson CA, Silvis K, Riikonen A, Frank N, Joslowski G, Winkler C, Norris JM, Virtanen SM, on behalf of the TEDDY Study Group. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017 Dec;71(12):1449-1454. doi: 10.1038/ejcn.2017.140. Epub 2017 Sep 13. (PubMed ID: 28901336; PubMed Central ID: PMC5718924)

77. **The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History to the Progression from Multiple Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report.** Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, and the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2017 Dec;66(12):3122-3129. doi: 10.2337/db17-0261. Epub 2017 Sep 13. (PubMed ID: 28903990; PubMed Central ID: PMC5697938)

78. **Gestational respiratory infections interacting with offspring HLA and CTLA-4 modifies incident β-cell autoantibodies.** Lynch KF, Lee HS, Törn C, Vehik K, Krischer JP, Larsson HE, Haller MJ, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Hyöty H, Bonifacio E, Lernmark Å, and the TEDDY Study Group. *Journal of Autoimmunity.* 2018 Jan;86:93-103. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.005. Epub 2017 Sep 21. (PubMed ID: 28941965; PubMed Central ID: PMC5747989)

79. **Pandemrix® vaccination is not associated with increased risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes in the TEDDY study children.** Larsson HE, Lynch KF, Lonnrot M, Haller MJ, Lernmark Å, Hagopian WA, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Rewers MJ, Hyöty H, for the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. 2018 Jan;61(1):193-202. doi: 10.1007/s00125-017-4448-3. Epub 2017 Oct 9. (PubMed ID: 28990147; PubMed Central ID: PMC5774660)

80. **Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity.** Hagopian W, Lee H-S, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG, Lernmark Å, Toppari J, Rich SS, Krischer JP, Erlich H, Akolkar B, Agardh D, and the TEDDY Study Group. *Pediatrics*. 2017 Nov;140(5). pii: e20171305. doi: 10.1542/peds.2017-1305. Epub 2017 Oct 10. (PubMed ID: 29018046; PubMed Central ID: PMC5654393)

81. **Association Between Early-Life Antibiotic Use and the Risk of Islet or Celiac Disease Autoimmunity.** Kemppainen KM, Vehik K, Lynch KF, Larsson HE, Canepa RJ, Simell V, Koletzko S, Liu E, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Rewers MJ, Lernmark Å, Hagopian WA, She J, Akolkar B, Schatz DA, Atkinson MA, Blaser MJ, Krischer JP, Hyöty H, Agardh D, Triplett EW, for

the TEDDY Study Group. *JAMA Pediatrics*. 2017 Dec 1;171(12):1217-1225. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2905. (PubMed ID: 29052687; PubMed Central ID: PMC5716863)

82. **Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity.** Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, Erlund I, Uusitalo U, Yang J, Lernmark Å, Simell O, Toppari J, Rewers M, Ziegler AG, She JX, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Rich SS, Sundvall J, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Hagopian W, for the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2018 Jan;67(1):146-154. doi: 10.2337/db17-0802. Epub 2017 Oct 23. (PubMed ID: 29061729; PubMed Central ID: PMC5741144)

83. **A new framework for prediction and variable selection for uncommon events in a large prospective cohort study.** Lee HS, Krischer JP. *Model Assisted Statistics & Applications*. 2017;12(3):227-237. doi: 10.3233/MAS-170397. Epub 2017 Aug 30. (PubMed ID: 29075164; PubMed Central ID: PMC5654558)

84. **Development of a harmonized food grouping system for between-country comparisons in the TEDDY Study.** Joslowski G, Yang J, Aronsson CA, Ahonen S, Butterworth M, Rautanen J, Norris JM, Virtanen SM, Uusitalo U, the TEDDY Study Group. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2017 Oct;63:79-88. doi: 10.1016/j.jfca.2017.07.037. Epub 2017 Jul 25. (PubMed ID: 29151672; PubMed Central ID: PMC5690566)

85. **Identification of non-HLA genes associated with development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in the prospective TEDDY cohort.** Sharma A, Liu X, Hadley D, Hagopian W, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, Törn C, Steck AK, Frohnert BI, Rewers M, Ziegler AG, Lernmark Å, Toppari J, Krischer JP, Akolkar B, Rich SS, She JX, for the TEDDY Study Group. *Journal of Autoimmunity*. 2018 May;89:90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.008. Epub 2018 Jan 5. (PubMed ID: 29310926; PubMed Central ID: PMC5902429)

86. **Early Infant Diet and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study.** Uusitalo U, Lee HS, Aronsson CA, Vehik K, Yang J, Hummel S, Silvis K, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):522-530. doi: 10.2337/dc17-1983. Epub 2018 Jan 17. (PubMed ID: 29343517; PubMed Central ID: PMC5829968)

87. **Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful?** Smith LB, Liu X, Johnson SB, Tamura R, Elding Larsson H, Ahmed S, Veijola R, Haller MJ, Akolkar B, Hagopian WA, Rewers MJ, Krischer J, Steck AK, and the TEDDY study group. *Pediatric Diabetes*. 2018 Aug;19(5):1025-1033. doi: 10.1111/pedi.12674. Epub 2018 May 2. (PubMed ID: 29577538; PubMed Central ID: PMC6030424)

88. **Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children.** Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, Winkler C, Vehik K, Weedon MN, Laimighofer M, Hattersley AT, Krumsiek J, Frohnert BI, Steck AK, Hagopian WA, Krischer JP, Lernmark Å, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Akolkar B, Oram RA, Rich SS, and Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *PLoS Medicine*. 2018 Apr 3;15(4):e1002548. doi: 10.1371/journal.pmed.1002548. (PubMed ID: 29614081; PubMed Central ID: PMC5882115)

89. **Quality Control Analysis in Real-time (QC-ART): A Tool for Real-time Quality Control Assessment of Mass Spectrometry-based Proteomics Data.** Stanfill BA, Nakayasu ES, Bramer LM, Thompson AM, Ansong CK, Clauss T, Gritsenko MA, Monroe ME, Moore RJ, Orton DJ, Piehowski PD, Schepmoes AA, Smith RD, Webb-Robertson BJ, Metz TO, TEDDY Study Group. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2018 Sep;17(9):1824-1836. doi: 10.1074/mcp.RA118.000648. Epub 2018 Apr 17. (PubMed ID: 29666158; PubMed Central ID: PMC6126382)

90. **Milk feeding and first complementary foods during the first year of life in the TEDDY study.** Riikonen A, Hadley D, Uusitalo U, Miller N, Koletzko S, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Norris JM, Virtanen SM, and the TEDDY Study Group. *Maternal & Child Nutrition*. 2018 Oct;14(4):e12611. doi: 10.1111/mcn.12611. Epub 2018 Apr 25. (PubMed ID: 29693777; PubMed Central ID: PMC6156929)

91. **Daily Intake of Milk Powder and Risk of Celiac Disease in Early Childhood: A Nested Case-Control Study.** Hård Af Segerstad EM, Lee HS, Andrén Aronsson C, Yang J, Uusitalo U, Sjöholm I, Rayner M, Kurppa K, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D, and the TEDDY Study Group. *Nutrients*. 2018 Apr 28;10(5). doi: 10.3390/nu10050550. (PubMed ID: 29710789; PubMed Central ID: PMC5986430)

92. **Reduction in White Blood Cell, Neutrophil and Red Blood Cell counts Related to Gender, HLA and Islet Autoantibodies in Swedish TEDDY Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes.** Salami F, Lee HS, Freyhult E, Larsson HE, Lernmark Å, Törn C, and the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2018 Nov;67(11):2329-2336. doi: 10.2337/db18-0355. Epub 2018 Aug 13. (PubMed ID: 30104249; PubMed Central ID: PMC6198343)

93. **Molecular epidemiology of enteroviruses in young children at increased risk of type 1 diabetes.** Sioofy-Khojine AB, Oikarinen S, Honkanen H, Huhtala H, Lehtonen JP, Briese T, Hyöty H, on behalf of the TEDDY Study Group. *PLoS One.* 2018 Sep 7;13(9):e0201959. doi: 10.1371/journal.pone.0201959. (PubMed ID: 30192755; PubMed Central ID: PMC6128458)

94. **Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy with Overweight in Offspring: Results from the Prospective TEDDY Study.** Pitchika A, Vehik K, Hummel S, Norris JM, Uusitalo UM, Yang J, Virtanen SM, Koletzko S, Aronsson CA, Ziegler AG, Beyerlein A, and the TEDDY Study Group. *Obesity.* 2018 Sep;26(9):1457-1466. doi: 10.1002/oby.22264. (PubMed ID: 30226003; PubMed Central ID: PMC6146413)

95. **Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study.** Beyerlein A, Bonifacio E, Vehik K, Hippich M, Winkler C, Frohnert BI, Steck AK, Hagopian WA, Krischer JP, Lernmark Å, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Akolkar B, Rich SS, Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *Journal of Medical Genetics.* 2018 Oct 4. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105532. (PubMed ID: 30287597; NIHMS ID: 1520789)

96. **Time-Resolved Autoantibody Profiling Facilitates Stratification of Preclinical Type 1 Diabetes in Children.** Endesfelder D, zu Castell W, Bonifacio E, Rewers M, Hagopian WA, She JX, Lernmark Å, Toppari J, Vehik K, Williams AJK, Yu L, Akolkar B, Krischer JP, Ziegler AG, Achenbach P, for the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):119-130. doi: 10.2337/db18-0594. Epub 2018 Oct 10. (PubMed ID: 30305370; PubMed Central ID: PMC6302536)

97. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update.** Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, Hagopian W, She JX, Schatz D, Ziegler AG, Toppari J, Akolkar B, Krischer JP, and the TEDDY Study Group. *Current Diabetes Reports*. 2018 Oct 4. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105532. (PubMed ID: 30353256; PubMed Central ID: PMC6415767)

98. **The human gut microbiome of early onset type 1 diabetes in the TEDDY study.** Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Stewart CJ, Ajami NJ, Petrosino JF, Gevers D, Lähdesmäki H, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. *Nature*. 2018 Oct;562(7728):589-594. doi: 10.1038/s41586-018-0620-2. Epub 2018 Oct 24. (PubMed ID: 30356183; PubMed Central ID: PMC6296767)

99. **Temporal Development of the Gut Microbiome 1 in Early Childhood - The TEDDY Study.** Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, Ross MC, Lloyd RE, Doddapaneni H, Metcalf GA, Muzny D, Gibbs RA, Vatanen T, Huttenhower C, Xavier RJ, Rewers M, Hagopian W, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Akolkar B, Lernmark A, Hyoty H, Vehik K, Krischer JP, and Petrosino JF. *Nature*. 2018 Oct;562(7728):583-588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x. Epub 2018 Oct 24. (PubMed ID: 30356187; PubMed Central ID: PMC6415775)

100. **Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study.** Silvis K, Aronsson CA, Liu X, Uusitalo U, Yang J, Tamura R, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler A, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2019 Feb;20(1):86-92. doi: 10.1111/pedi.12794. Epub 2018 Dec 9. (PubMed ID: 30411443; PubMed Central ID: PMC6341488)

101. **Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children.** Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, Vehik K, Clasen J, Sosenko J, Hagopian WA, She JX, Steck AK, Rewers M, Simell O, Toppari J, Veijola R, Ziegler AG, Krischer JP, Akolkar B, Haller MJ, TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2019 May;20(3):263-270. doi: 10.1111/pedi.12812. Epub 2019 Jan 29. (PubMed ID: 30628751; PubMed Central ID: PMC6456374)

102. **Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families.** Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, Krischer JP, Vehik K, Knoop J, Winker C, Toppari J, Lernmark Å, Rewers MJ, Steck AK, She JX, Akolkar B, Robertson CC, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Bonifacio E, Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2019 Apr;68(4):847-857. doi: 10.2337/db18-0882. Epub 2019 Jan 17. (PubMed ID: 30655385; PubMed Central ID: PMC6425872)

103. **The Association between Stressful Life Events and Respiratory Infections During the First Four Years of Life: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study.** Roth R, Lynch K, Hyöty H, Lönnrot M, Driscoll KA, Bennett Johnson S, and the TEDDY Study Group. *Stress and Health*. Epub 2019 Feb 15. doi: 10.1002/smi.2861. (PubMed ID: 30768831; NIHMS ID: 1011666)

104. **Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-year TEDDY Study Progress Report.** Krischer JP, Liu X, Vehik K, Akolkar B, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Lernmark Å, and the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. Epub 2019 Apr 9. doi: 10.2337/dc18-2282. (PubMed ID: 30967432; NIHMS in progress)

105. **Nested case-control data analysis using weighted conditional logistic regression in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: A novel approach**.Lee HS, Lynch KF, Krischer JP; TEDDY Study Group. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Jan;36(1):e3204. doi: 10.1002/dmrr.3204. Epub 2019 Jul 31.PMID: 31322810

106. **Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk.** Andrén Aronsson C, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, Liu E, Kurppa K, Bingley PJ, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian WA, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group.
JAMA. 2019 Aug 13;322(6):514-523. doi: 10.1001/jama.2019.10329.PMID: 31408136

107. **The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children.** Frank NM, Lynch KF, Uusitalo U, Yang J, Lönnrot M, Virtanen SM, Hyöty H, Norris JM; TEDDY Study Group.BMC Pediatr. 2019 Sep 18;19(1):339. doi: 10.1186/s12887-019-1693-2.PMID: 31533753

108. **Metabolite-related dietary patterns and the development of islet autoimmunity.** Johnson RK, Vanderlinden L, DeFelice BC, Kechris K, Uusitalo U, Fiehn O, Sontag M, Crume T, Beyerlein A, Lernmark Å, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian W, Rewers M, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM; TEDDY Study Group.Sci Rep. 2019 Oct 15;9(1):14819. doi: 10.1038/s41598-019-51251-4.

109. **Plasma ascorbic acid and the risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TEDDY study**. Mattila M, Erlund I, Lee HS, Niinistö S, Uusitalo U, Andrén Aronsson C, Hummel S, Parikh H, Rich SS, Hagopian W, Toppari J, Lernmark Å, Ziegler AG, Rewers M, Krischer JP, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Diabetologia. 2020 Feb;63(2):278-286. doi: 10.1007/s00125-019-05028-z. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728565

110. **Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study.** Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K, Liu E, Koletzko S, Rewers M, Hagopian W, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Petrosino JF, Lloyd RE, Agardh D; TEDDY Study Group. Gut. 2019 Nov 19. pii: gutjnl-2019-319809. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319809. [Epub ahead of print] PMID:31744911

111. **Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes**. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, Tian X, Ross MC, Gibbs RA, Ajami NJ, Petrosino JF, Rewers M, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Lernmark A, Akolkar B, Hagopian WA, Schatz DA, Krischer JP, Hyöty H, Lloyd RE; TEDDY Study Group.Nat Med. 2019 Dec;25(12):1865-1872. doi: 10.1038/s41591-019-0667-0. Epub 2019 Dec 2. PMID:31792456

112. **Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study.** Liu X, Vehik K, Huang Y, Elding Larsson H, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Rewers M, Hagopian WA, Akolkar B, Krischer JP; TEDDY Study Group. Diabetes Care. 2020 Mar;43(3):556-562. doi: 10.2337/dc19-1670. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31896601

113. **Longitudinal Metabolome-Wide Signals Prior to the Appearance of a First Islet Autoantibody in Children Participating in the TEDDY Study.** Li Q, Parikh H, Butterworth MD, Lernmark Å, Hagopian W, Rewers M, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Fiehn O, Fan S, Krischer JP; TEDDY Study Group. Diabetes. 2020 Mar;69(3):465-476. doi: 10.2337/db19-0756. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029481