

# Årsrapport 2020 – TEDDY i Covid-19's tid

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

# TEDDY



LUND UNIVERSITY  
Faculty of Medicine



## Innehållsförteckning

1. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmun (typ 1) diabetes under 2020?
2. Vad har TEDDY kommit fram till om celiaki (glutenintolerans) under 2020?
3. I vilket land är TEDDY-barnen mest aktiva?
4. TEDDY studiens pågående uppföljning.
5. Påverkade pandemin besöken på TEDDY mottagningarna?
6. Barn med autoantikroppar som drabbats av autoimmun (typ 1) diabetes
7. Barn med tTG autoantikroppar (TGA) och senare drabbats av celiaki.
8. TEDDY resultat ligger till grund för nya kliniska studier att förebygga autoimmun diabetes och celiaki.
9. TEDDY hemsidor
10. TEDDY studiens medarbetare under 2020
11. TEDDY studiens publikationer under 2020
12. Referenser

Bilaga 1: TEDDY studiens finansiering och balansräkning

### 1. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmun (typ 1) diabetes under 2020?

Autoimmun diabetes är en sjukdom som utvecklas i flera steg. Det första steget är att betacellerna i pankreasöarna utsätts för en autoimmun reaktion. En trigger, som kan vara ett virus, ger först upphov till en T lymfocyt-reaktion som på ett ännu okänt sätt involverar antigen i betacellerna. Den cellulära reaktionen involverar också B lymfocyter som ansvarar för att autoantikroppar bildas.

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 framför allt infektioner av virus och bakterier men även parasiter och för kroppen främmande ämnen.

I TEDDY användes autoantikroppar mot insulin (IAA), glutaminsyredekarboxylas 65 (GADA), insulinoma antigen-2 (IA-2A) och ZnT8 (ZnT8A) som biomarkörer för ö-cells autoimmunitet (Faktaruta 2). Europeiska Läkemedelsverket (EMA) har gett ett förhandsbesked att dessa autoantikroppar kan användas i kliniska studier att förebygga autoimmun diabetes. I TEDDY är utvecklingen av någon eller alla av dessa autoantikroppar det första målet att ta reda på hur autoimmun diabetes triggas (Faktaruta 1).

### Faktaruta 1: Frågeställningar i TEDDY

1. 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?
2. Nästa fråga som bearbetas i TEDDY är: Varför utvecklas autoimmun diabetes hos barn som utvecklat två eller flera autoantikroppar?
3. Vi vill även ta reda på varför sjukdomen fortskrider med olika hastighet hos barn med lika många autoantikroppar.

Redan 2015, efter det att de flesta TEDDY barn hade följts i sex år, kunde TEDDY rapportera att 549/8543 (6.5%) barn hade fått en första autoantikropp (1). Öväntat var först att 44% hade IAA som första autoantikropp. Incidenstoppen låg vid början av andra levnadsåret och barnen hade HLA-typen DR4-DQ8. Det andra öväntade fyndet var att 38% hade GADA som första autoantikropp. Incidensen började stiga under andra levnadsåret och nådde en plåtå vid 3–4 års ålder. Barnen hade HLA-typen DR3-DQ2 (1). Liknande resultat har rapporterats från Finland (2). I TEDDY var det 14% som hade både IAA och GADA. Ömögjligt att säga vilken autoantikropp som kom först eftersom det var 3 månader mellan TEDDY besöken och det bara omkring 11–12 dagar för att en antikropp ska utvecklas.

IAA och GADA är biomarkörer för ö-cellsautoimmunitet. Vilken eller vilka omgivningsfaktorer är orsaken till att ö-cells autoimmunitet uppstår? TEDDY rapporterade 2019 att innan barnet utvecklade IAA som första autoantikropp hade det varit utsatt för en tarmvirusinfektion (3). Barnen med IAA först var dessutom långtidsutsöndrare av virus till avföringen.

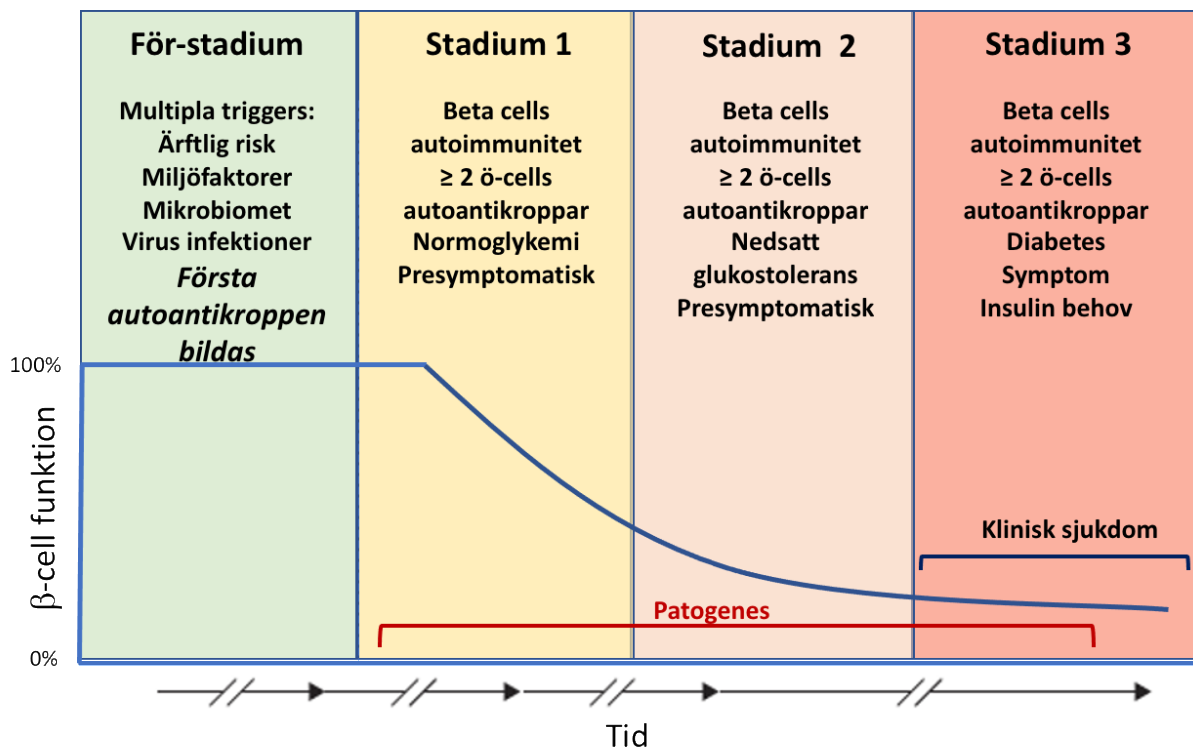
### Faktaruta 2: TEDDY analyserar fyra olika autoantikroppar som biomarkörer för att betacellerna har attackerats av immunsystemet.

<i>Autoantikropp</i>	<i>Antigen</i>
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

Barnen med GADA först hade en annan typ av tarmvirus men var också långtidsutsöndrare. Det var många fler barn (20–30%) som hade haft en tarmvirusinfektion utan att de utvecklade en första autoantikropp. Det talar för att andra faktorer – omgivningsfaktorer eller ärftliga faktorer – krävs för att ö-cellsautoimmunitet ska uppstå (3). TEDDY fortsätter att undersöka vilka ytterligare faktorer som ska till för att ett barn får sin första autoantikropp (Figur 1).

Ö-cellsautoimmunitet kan bli kronisk om autoantikroppen blir bestående men framför allt om fler autoantikroppar utvecklas. Barn med en bestående autoantikropp löper 15% risk att få diabetes inom 10 år jämfört med 70% risk om barnet har två eller flera autoantikroppar (4; 5). Det faktum att två eller flera autoantikroppar förr eller senare kommer att resultera i en diabetesdiagnos har resulterat i en stadiindelning av sjukdomen (6)(Figur 1).

Stadium 1 är symtomfri med två eller fler autoantikroppar utan nedsatt glukostolerans. I Stadium 2 är den insulinproducerande förmågan nedsatt. I Stadium 3 ställs diabetesdiagnosen med eller utan de klassiska symtomen på diabetes.



Figur 1. Stadieindelning av autoimmun (typ 1) diabetes. Under för-stadiet utvecklas ö-cellsautoimmunitet som definieras att en första autoantikropp bildas. Stadium 1 definieras av personer som har två eller fler av IAA, GADA, IA-2A eller ZnT8A.

### Efter en första autoantikropp, vilken risk för diabetes är det att få autoantikropp nummer två?

TEDDY studien har kartlagt vilken autoantikropp som utvecklas först av IAA, GADA eller IA-2A (5). Det var vanligast att barnet fick antingen IAA (42%) eller GADA (42%) som första autoantikropp. Övriga barn kunde ha IA-2A som första autoantikropp eller någon av de tre autoantikropparna i olika kombinationer. TEDDY studien frågade vilken autoantikropp kom som nummer två?

I undersökningen ingick 608 barn som hade fått antingen IAA som första autoantikropp (n=282) vid 1–4 års ålder eller GADA som första autoantikropp (n=326).

- Det var 272 (45%) av 608 barn som förblev positiva för **endast en autoantikropp** och 28 (10%) av 272 insjuknade i diabetes inom 4 år.
- Risken att få en andra autoantikropp var lika stor om IAA utvecklades först eller om GADA utvecklades först.
- Om IAA utvecklades först tog det 3–26 månader före det att den andra autoantikroppen utvecklades och det var oftast GADA.

Om GADA var först tog det 3–9 månader före det att den andra autoantikroppen utvecklades och det var oftast IAA.

- Det var 336 (55%) av 608 som utvecklade **en andra autoantikropp** och 178 (53%) av 336 insjuknade i diabetes inom 1.5 – 6 år. Det var ingen skillnad om IAA eller GADA utvecklades som första autoantikropp.
- Risken för barn som utvecklat två autoantikroppar att sedan insjukna i diabetes var 16 gånger större om IA-2A var den andra autoantikroppen jämfört med 6 gånger större risk om IAA eller GADA var den andra autoantikroppen.
- Risken för ett barn med två autoantikroppar att senare insjukna i diabetes var dubbelt så stor om den andra autoantikroppen utvecklades inom ett år jämfört med de barn som utvecklade den andra autoantikroppen efter ett år eller senare.

Slutsatsen var att risken att få en andra autoantikropp var lika stor om IAA utvecklades först eller om GADA utvecklades först. IA-2A som andra autoantikropp ökade risken för att barnet insjuknade i diabetes.

### **Påverkar barnets tillväxt risken att få en första autoantikropp och sedan diabetes?**

I tidigare studier har barns tillväxt kopplats till risken att drabbas av autoimmun (typ 1) diabetes. TEDDY barnen vägs och mäts därför vid varje besök. Detta gör det möjligt att ta reda på om barnets tillväxt påverkar risken för att få en första autoantikropp och risken att i framtiden drabbas av diabetes.

I denna TEDDY studie undersöktes 7 522 barn från födseln till 9 års ålder. Kroppstillväxt bestämdes i kg/år. Längdtillväxt i cm/år (7). I den undersökta gruppen av 7 522 utvecklade 761 (10%) en första autoantikropp och av dessa drabbades 290 (3,9%) av diabetes innan de fyllt 11 år.

Den första autoantikroppen var mot insulin (IAA) hos 287 (3,8%) barn och mot GAD (GADA) hos 329 (4,3%) medan 145 (1,9%) hade antingen autoantikroppar mot IA-2 (IA-2A) som första eller flera autoantikroppar samtidigt.

- Barnens tillväxt kunde delas in i två faser: snabb tillväxt under spädbarnsåldern (7–10 månader) och långsammare tillväxt under tidig barndom. Ålder vid övergång från spädbarnsålder till tidig barndom identifierades för varje barn.
- En högre kroppstillväxt i kg/år under spädbarnsåldern ökade risken för att få GADA, men inte IAA, först.
- En lägre längdtillväxt i cm/år under spädbarnsåldern ökade risken att drabbas av diabetes om barnet fått GADA som första autoantikropp.
- En ökad längdtillväxt i cm/år under tidig barndom ökade risken för att drabbas av diabetes men bara hos de barn som fick GADA, men inte IAA, som första autoantikropp.

TEDDY's upptäckt att barnets tillväxt hänger ihop med risken att få diabetes om GADA var den första autoantikroppen stödjer möjligheten att autoimmun (typ 1) diabetes är två olika sjukdomar (1; 7). Vilken autoantikropp som utvecklas först är avgörande.

## **Finns det metaboliter i barnens blod som flaggar för att autoantikroppar håller på att bildas?**

Metaboliter är produkter från ämnesomsättningen. Exempel på metaboliter är aminosyror och olika fetter som cirkulerar i blodet. De kan komma från kroppens celler, lever och fettväv men också från tarmfloran och det vi äter. I TEDDY studien har barnen lämnat ett blodprov var tredje månad från 3 månader fram till fyra års ålder. TEDDY har försökt ta reda på om det finns förändringar i barnens metaboliter innan den första autoantikroppen (IAA först eller GADA först) dök upp (8).

Metaboliter undersöktes i 10 522 blodprover från 414 TEDDY barn som utvecklat en första autoantikropp och 1 234 matchade kontroller utan autoantikroppar. Masspektrometri användes för att hitta så många metaboliter som möjligt. Hypotesen var att en ökning eller minskning i metaboliter förutsäger att en första autoantikropp är på väg att utvecklas.

### *Metaboliter innan IAA dök upp*

- aminosyror med sidokedjor (isoleucine, valine) minskade
- GABA – en neurotransmittor – minskade
- Sju olika fettsyror ökade men 21 andra fettsyror minskade

### *Metaboliter innan GADA dök upp*

- Aminosyran prolin minskade
- Piperidon ökade
- Två olika fettsyror ökade medan 18 andra fettsyror minskade
- Omättade fettsyror och fosfatidyletanolamin minskade

### *Metaboliter innan IAA eller GADA dök upp*

- Dehydroaskorbinsyra (oxiderat vitamin C) minskade
- Omättade fettsyror och fosfatidyletanolamin minskade

TEDDY upptäckte att olika metaboliter inklusive aminosyror och fettsyror minskade innan en första autoantikropp – IAA eller GADA. Vad detta beror på är oklart. Kan det hänga ihop med den kroniska virusinfektion som barnen drabbats av och som leder till att immunsystemet attackerar betacellerna (8)?

## **Kan en kombination av biomarkörer användas för att förutsäga att ett barn kommer att insjukna i autoimmun typ 1 diabetes?**

Totalt 7 798 barn i TEDDY studien följdes i 10 år för utveckling av autoantikroppar och autoimmun diabetes (9).

Frågan i denna undersökning var om det gick att räkna fram ett score (poängtal) för att uppskatta risken att ett TEDDY barn drabbas av autoimmun diabetes. Följande biomarkörer användes:

1. Poängtal för ärftlighet – **Genetiskt Risk Score** (GRS2) – poängtalet baserar sig på att vissa ärftliga varianter som kallas för SNP:ar.
2. Autoantikroppar över tid.

### 3. Typ 1 diabetes i familjen (mamma, pappa, syskon).

SNP:ar har bestämda positioner i arvsmassan och kan till exempel ligga i en gen som bestämmer risk för sjukdom. Det finns över 60 SNP:ar som markerar att det finns en ökad risk för autoimmun diabetes och alla användes för att bestämma barnets Genetiska Risk Score.

Metoden skulle kunna användas vid screening av till exempel alla två-åringar eller alla fyra-åringar:

Barnets ålder	Förutsäga risk för autoimmun diabetes inom 3 år	Förutsäga risk för autoimmun diabetes inom 8 år
2 år	80%	90%
4 år	90%	95%

Om barn som är 2 år eller 4 år screenas för GRS2, autoantikroppar och om det finns diabetes i familjen så skulle upp till 95% kunna förutbestämmas att de kommer att få diabetes inom tre år respektive 8 år. Studien visar att det skulle kunna vara möjligt att använda en kombination av biomarkörer för att med 80–90% säkerhet hitta de barn som kommer att få autoimmun diabetes (9).

## 2. Vad har TEDDY kommit fram till om celiaki (glutenintolerans) under 2020?

I TEDDY mäts även autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (TGA) som är en biomarkör för celiaki (glutenintolerans). I Sverige är det 23% (485/2120) av TEDDY-barnen som har 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.

### Ökar tarmvirusinfektioner risken för celiaki hos små barn?

Föreslagna omgivningsfaktorer för celiaki är mycket gluten och magsjuka förorsakat av virus såsom adenovirus, enterovirus, rotavirus eller reovirus. Det är oklart om gluten och virus kan påverka varandras effekter. I studien undersöktes 83 TEDDY barn som utvecklat TGA (vävnadstransglutaminasautoantikroppar), förstadiet till celiaki, och 83 TEDDY barn utan TGA men av samma kön, ålder och ärftlig risk för celiaki. Barnen lämnade blodprov och matdagböcker var tredje månad från 3 månaders till 2 års ålder. Avföringsprov lämnades varje månad (10).

- Upprepade tarmvirusinfektioner av olika virus ökade risken för att utveckla TGA före två års ålder.

- Det fanns ett starkt samband mellan upprepade virusinfektioner och mängd gluten för risken att utveckla TGA.

TEDDY försöker nu ta reda på varför mycket gluten i kombination med tarmvirusinfektioner gör så att TGA bildas.

### 3. I vilket land är TEDDY-barnen mest aktiva?

En aktigraf bestämmer barnets aktivitet under dygnets alla 24 timmar genom att mäta alla rörelser i alla led. TEDDY barn har haft en aktigraf på sig under en veckas tid en gång per år. Den fysiska aktiviteten anges i **minuter per dag**. En dag är 1444 minuter. Ett av TEDDY's syften är således att ta reda på om fysisk aktivitet påverkar risken att få autoantikroppar, diabetes, celiaki eller båda. Det första var att ta reda på om barnens fysiska aktivitet var olika i Sverige, USA, Finland och i Tyskland (11).

I denna studien bar fem år gamla TEDDY barn aktigrafen under 2008: Sverige 706 barn, USA 847 barn, Finland 370 barn och Tyskland 85 barn. Aktiviteten under den tid barnet var vaket delades in i fyra olika nivåer: mycket aktiva, aktiva, mindre aktiva och stillasittande.

Resultatet visade att barnens aktivitetsnivå var jämförbar mellan de olika länderna. Svenska barn var **mycket aktiva** under 16 minuter följt av Finland 14 min, Tyskland 14 min och USA 13 minuter per dag. Barnen i USA var mest **stillasittande** – 526 minuter jämfört med Sverige under 522 min, Tyskland 517 min och Finland 508 minuter per dag. Slutsatsen i publikationen var att europeiska fem år gamla TEDDY barn var mer aktiva än TEDDY barn i USA. TEDDY studien vill också försöka besvara den viktiga frågan om fysisk aktivitet påverkar risken för autoimmun diabetes eller celiaki (11).

### 4. TEDDY studiens pågående verksamhet.

TEDDY är en internationell multicenterstudie med studiecenter i USA (Washington, Georgia-Florida, Colorado), Finland, Sverige (Skåne) och Tyskland. TEDDY startade i september 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 genom att screena blodprov från navelsträng för HLA genotyper tidigare kända för förhöjd ärftlig risk för autoimmun typ 1 diabetes. Totalt rekryterades 8667 forskningspersoner, varav 2525 från Sverige. Forskningspersonerna följs i TEDDY's uppföljningsdel som pågår tills dess att barnen fyller 15 år. Uppföljningsdelen beräknas pågå till början av 2025. Omkring 53% (4618/8667) av forskningspersonerna är fortfarande kvar i TEDDY vid utgången av 2020. I Sverige har 53% (1339/2525) av forskningspersonerna valt att stanna kvar i studien. Inberäknat är dock att 310 barn har åldrats ut ur TEDDY.

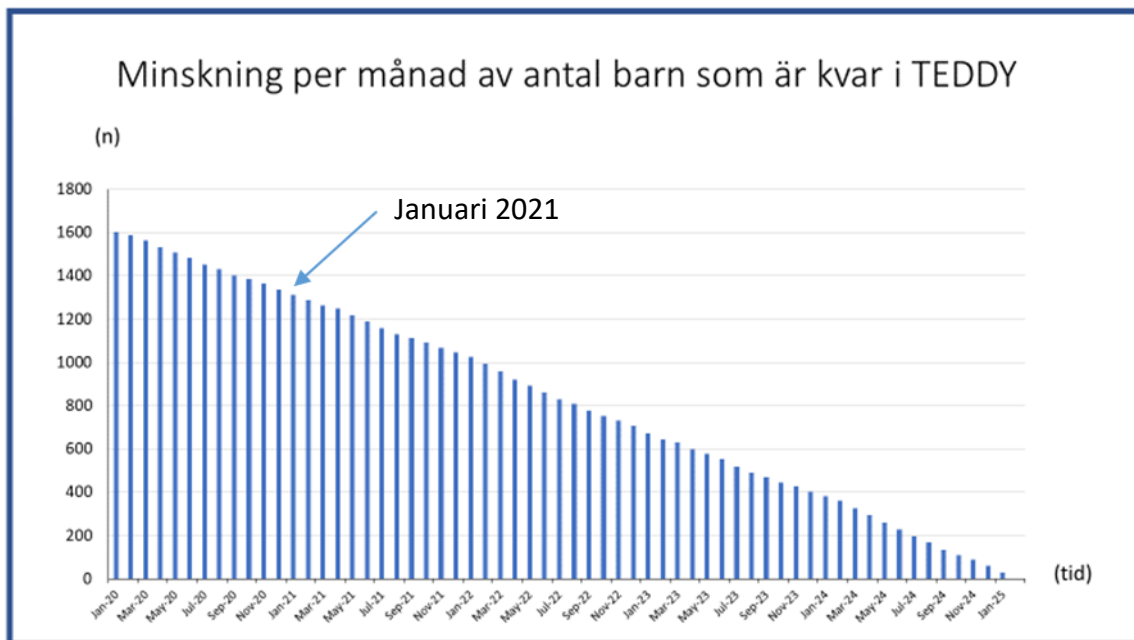
I den svenska delen av TEDDY är det totalt 11,6% (293/2525) av barnen som har utvecklat en första autoantikropp mot sina betaceller. IAA först eller GADA först utgör nära 90%. De barn som har utvecklat ytterligare autoantikroppar har en markant förhöjd risk att utveckla autoimmun diabetes. Totalt 4,1% (105/2528) av de svenska barnen har utvecklat autoimmun diabetes (2020) och de 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. Mer än 11%



(240/2120) av de svenska TEDDY barnen har diagnosticerats med celiaki. Barnen som har utvecklat celiaki kan fortfarande vara kvar i TEDDY.

År 2020 var det sista året som forskningspersoner födda 2005 medverkade i TEDDY, eftersom 15-års-besöket utgör det sista besöket. Sedan 2019 är det 258/2528 (10%) barn som lämnat TEDDY-studien i Sverige. Nedan visas prognosen för antalet TEDDY barn i Sverige som kommer att lämna studien per månad från januari 2020 till och med februari 2025. TEDDY minskar med omkring 20–30 deltagare per månad (Figur 2).



Figur 2. Prognos över hur antalet deltagare minskar i den svenska delen av TEDDY från januari 2020 till studiens slut januari 2025.

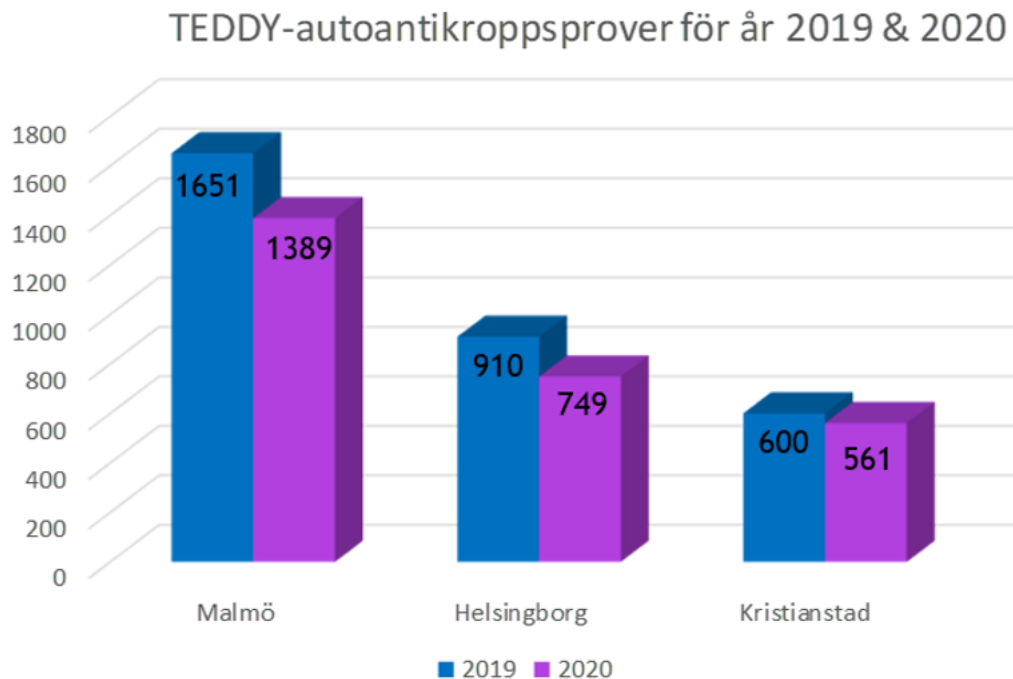
## 5. Påverkade pandemin besöken på TEDDY mottagningarna?

Under 2019 gjordes totalt 3161 besök på TEDDY's mottagningar i Skåne jämfört med 2699 besök under 2020. Åtgärder att möta barn och föräldrar under pandemin etablerades på samtliga mottagningar i Malmö, Helsingborg, Kristianstad, Ystad och Simrishamn. Folkhälsomyndighetens rekommendationerna för skyddsåtgärder och hygienrutiner tillämpades.

Blodprov för autoantikroppsanalyser tas vid varje TEDDY besök vilket betyder att antal besök och autoantikroppsprover sammanfaller. Under 2020 lämnade barnen 1389 (51%) i Malmö, 749 (28%) i Helsingborg och 561 (21%) i Kristianstad av totalt 2699 prover. Dessa prover kunde skickas till Bristol, UK för analys av autoantikroppar till dess att laboratoriet stängde under maj månad på grund av pandemin. Ö-cellsautoantikroppar analyserades därefter på laboratoriet i Malmö.

Antal besök och lämnade prov minskade under 2020 (Figur 3). Minskningen berodde mer på barn som åldrades ut ur TEDDY studien och avhopp men inte på grund av pandemirestriktioner som infördes under 2020.

Restriktionerna resulterade i inställda besök på grund av symtom på förkylning eller liknande som kunde drabba både forskningspersoner och personal. Vid endast ett tillfälle stängdes mottagningen i Malmö på grund av att personal testade coronavirus positivt. Totalt preparerades 84,928 prover under 2020 (Tabell 1).



*Figur 3. Antalet prov för autoantikroppsanalyser som togs på TEDDY mottagningarna i Malmö, Helsingborg och Kristianstad under 2019 jämfört med 2020.*

Övriga prover som preparerats på TEDDY mottagningarna i Malmö, Helsingborg och Kristianstad skickas till NIDDK Sample Repository. Proverna användes i pågående analyser av metabolomics, RNA sekvensering av helblod, HBA1c på prover från barn med autoantikroppar samt glukos, insulin och c-peptid i prover tagna under OGTT på autoantikroppspositiva barn. Autoantikroppsanalyserna fördröjes på grund av nedstängning av laboratoriet i Bristol men familjerna är fortsatt informerade tack vare att samtliga autoantikroppar analyseras på CRC laboratoriet i Malmö.

Det är av vikt att föräldrar och forskningspersoner får reda på autoantikroppsresultaten vid deras kommande besök. Laboratoriet på CRC analyserar IAA, GADA, IA-2A, tre varianter av ZnT8A samt tTGA. Det finns också möjlighet att analysera TPOAb och TGAb.

Månad	AB	CR	Vatten	NS	RNA	TP	PBMC	Urin	HbA1c	OGTT	Naglar	Tot. Sverige
Jan	257	7935	110	294	294	54	655	576	137	243	136	10691
Feb	258	7655	110	245	245	26	529	432	46	243	91	9880
Mar	194	6282	130	294	147	20	557	468	98	60	105	8355
Apr	372	5433	141	196	245	25	483	396	0	0	95	7386
Maj	231	5582	141	245	196	0	243	360	98	0	109	7205
Jun	262	5968	206	294	294	47	404	288	98	0	144	8005
Jul	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
Aug	375	6003	174	245	294	30	324	144	0	0	141	7730
Sep	236	4916	154	196	0	21	405	216	49	738	114	7045
Okt	213	5964	163	196	343	36	405	252	0	0	110	7682
Nov	207	4577	64	294	245	22	405	324	0	0	57	6195
Dec	94	3632	89	196	98	10	243	180	147	0	62	4751
<b>Tot.</b>	<b>2699</b>	<b>63947</b>	<b>1482</b>	<b>2695</b>	<b>2401</b>	<b>294</b>	<b>4653</b>	<b>3636</b>	<b>673</b>	<b>1284</b>	<b>1164</b>	<b>84928</b>

Tabell 1. Prover som preparerades för analys under 2020.

AB är serum för autoantikroppar; CR är serum och plasma prover; NS är näsprov, RNA är totalt RNA i helblod; TP är plasmaprover för tyreoidea autoantikroppar.

## 6. Barn med autoantikroppar som utvecklat autoimmun (typ 1) diabetes

Bland de 6896 barn i TEDDY där en komplett bild av hur autoimmuniteten ser ut så är 72% (4932/6896) helt autoantikroppsnegativa. Nära 12 % (797/6896) av TEDDY barnen har någon autoantikropp som riktar sig mot betacellerna och hela 19% (1316/6896) har TGA. Minst 2 autoantikroppar vid två besök efter varandra har kunnat påvisas hos 5,6% (483/8667) och dessa barn befinner sig i Stadium 1 om de inte har nedsatt glukostolerans eller Stadium 2 om deras fasta blodglukos eller OGTT visar nedsatt glukostolerans.

I den svenska delen av TEDDY är det totalt 11,6% (293/2525) av barnen som har utvecklat minst en autoantikropp mot sina betaceller. Allra högst andel barn som har haft minst en autoantikropp någon gång återfinns i Finland där 11,4% (209/1832) påvisats vara autoantikroppspositiva. Den lägsta andelen finns i Washington där 7,1% (98/1378) någon gång varit positiva för en autoantikropp.

De barn som har utvecklat autoantikroppar har ytterligare förhöjd risk att utveckla autoimmun diabetes. Urvalet av barnen var att de föddes med en förhöjd ärftlig risk för autoimmun diabetes. I hela den internationella studien är det till och med 2019 totalt 4,6% (399/8667) som har drabbats av autoimmun diabetes. Den högsta andelen barn som har drabbats av autoimmun diabetes återfinns i Tyskland, 6,9% (41/595). 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 2,9% (40/1378) drabbats av autoimmun diabetes.

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 med autoimmun (typ 1) diabetes. Det är något vanligare att pojkar 54% (198/369) utvecklar autoimmun diabetes.

## **7. Barn med 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 ca 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 20/437 (4,6%) diagnosticerats med celiaki. Totalt 498/6896 (7,2%) barn har utvecklat celiaki i hela den internationella studien. Det är vanligare att flickor utvecklar celiaki 61% (306/498). Barnen som har utvecklat celiaki fortsätter att följas i TEDDY-studien. Det ger TEDDY en möjlighet att undersöka om glutenfri kost påverkar risken att utveckla en första ö-cellsautoantikropp.

## **8. TEDDY resultat ligger till grund för nya studier**

### **PAL - Prevention av autoimmunitet med *Lactobacillus***

Under hösten 2019 startades en ny studie där 200 barn i åldern 10–20 år inkluderas. Barnen ska ha autoantikroppar som är biomarkörer för celiaki, typ 1 diabetes eller tyreoidit (inflammation i sköldkörteln). Den primära frågeställningen är om tillförsel av *Lactobacillus paracasei* och *Lactobacillus plantarum* jämfört med placebo påverkar antalet av olika vita blodkroppar. Kommer antalet regulatoriska T celler att öka, respektive antal B celler och/eller NK-celler att minska hos ungdomar med autoimmuna biomarkörer för celiaki, typ 1 diabetes eller tyreoidit? För närvarande deltar 54 forskningspersoner.

### **ASTR1D - Screening för Typ 1 Diabetes och celiakirisk.**

I ASTR1D screenas nyfödda barn för genvarianter som innebär en förhöjd risk för autoimmun diabetes (12). Bland barn som föds i Sverige är det 1,2 procent, eller 12 av 1000 som har denna risk. Screeningstestet tas ifrån navelsträngsblodet i samband med förlossningen, eller lämnas på någon av de tre mottagningarna i TEDDY under barnets första levnadsveckor. Screeningstestet 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.

### **POInT - Primary Oral Insulin Trial**

Sedan våren 2018 tillfrågas familjer som väntar barn om de vill vara med i ASTR1D (Autoimmun Screening för Typ 1 Diabetes). Om barnet har en ökad risk att utveckla IAA som första autoantikropp tillfrågas familjen om deltagande i Primary Oral Insulin Trial (POInT), som är en randomiserad preventionsstudie i syfte att fördröja eller förhindra att barnen

utvecklar IAA eller andra ö-cellsautoantikroppar. Totalt 1040 barn i de fem olika länderna kommer att randomiseras till behandling med oralt insulin (insulinpulver som intas genom munnen) eller placebo. Studien är fylld med 168 svenska forskningspersoner av totalt 1040.

### **PreCiSe - Prevention Celiaki i Skåne**

Syftet med PreCiSe är att undersöka om probiotika och en 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. För närvarande deltar 80 forskningspersoner.

### **ALUMNI – Uppföljning av autoantikroppspositiva personer**

Forskningspersoner som tidigare följts i olika studier på att de utvecklat en eller flera autoantikroppar fortsätter att följas fram till 20 års ålder. Uppföljningen handlar om att bättre förstå varför typ 1 diabetes utvecklas och förmågan att hantera blodglukos. För närvarande deltar 46 forskningspersoner.

## **9. TEDDY 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)

## **10. TEDDY studiens medarbetare under 2020**

### **Forskningssjuksköterskor**

Åsa Wimar, Malmö

Jessica Melin, Malmö

Caroline Nilsson, Malmö

Annika Fors, Malmö

Maria Ask, Malmö

Anette Sjöberg, Malmö

Ulrika Ulvenhag, Helsingborg

Susanne Hyberg, Helsingborg

Terese Wiktorsson, Helsingborg

Birgitta Sjöberg, Kristianstad

Susanne Dahlberg, Kristianstad

Monika Hansen, Kristianstad

### **Laboratorier**

Rasmus Bennet, Malmö

Kobra Rahmati, Malmö

Marielle Lindström, Malmö

Evelyn Tekum-Amboh, Malmö

Falastin Salami, Malmö

Zeliha Mestan, Malmö

Lina Fransson, Kristianstad

Fredrik Johansen, Helsingborg

### **Kostgrupp**

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

### **Administration**

Thomas Gard, Malmö

### **TEDDY Forskargrupp**

Daniel Agardh, MD PhD, Malmö  
Carin Andrén Aronsson, PhD, Malmö  
Helena Elding Larsson, MD PhD, Malmö  
Åke Lernmark, PhD, Malmö  
Alexander Lind, PhD, Malmö  
Markus Lundgren, MD PhD, Kristianstad  
Carina Törn, PhD, Malmö

### **TEDDY Data koordinator**

Anita Ramelius, Malmö

## **11. TEDDY studiens publikationer under 2020**

Samtliga publikationer finns tillgängliga som pdf utan kostnad. Sök på:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

TEDDY's hemsida (<https://www.teddy.lu.se/resultat-fran-teddy/vad-har-teddy-kommit-fram-till>) har korta referat på svenska av varje publicerad rapport.

1. Lee HS, Lynch KF, Krischer JP; TEDDY Study Group. Nested case-control data analysis using weighted conditional logistic regression in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: A novel approach. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Jan;36(1):e3204.
2. 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. Plasma ascorbic acid and the risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2020 Feb;63(2):278-286.
3. 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. 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. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1416-1422.
4. 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. Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care.* 2020 Mar;43(3):556-562.

5. 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. Longitudinal Metabolome-Wide Signals Prior to the Appearance of a First Islet Autoantibody in Children Participating in the TEDDY Study. *Diabetes*. 2020 Mar;69(3):465-476.
6. Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, Yu L, Williams A, Schatz D, Rewers M, She JX, Toppari J, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP; TEDDY Study Group. Hierarchical Order of Distinct Autoantibody Spreading and Progression to Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2066-2073.
7. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, Lernmark Å, Rewers MJ, She JX, Ziegler AG, Toppari J, Akolkar B, Krischer JP, Weedon MN, Oram RA, Hagopian WA; TEDDY Study Group; Committees. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1247-1255.
8. Webb-Robertson BM, Bramer LM, Stanfill BA, Reehl SM, Nakayasu ES, Metz TO, Frohnert BI, Norris JM, Johnson RK, Rich SS, Rewers MJ. Prediction of the development of islet autoantibodies through integration of environmental, genetic, and metabolic markers. *J Diabetes*. 2021 Feb;13(2):143-153.
9. Martinez MM, Salami F, Larsson HE, Toppari J, Lernmark Å, Kero J, Veijola R, Koskenniemi JJ, Tossavainen P, Lundgren M, Borg H, Katsarou A, Maziarz M, Törn C; TEDDY Family (TEFA) Study Group. Beta cell function in participants with single or multiple islet autoantibodies at baseline in the TEDDY Family Prevention Study: TEFA. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Nov 5;4(2):e00198.

## Referenser

1. 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, Group TS: The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58:980-987
2. Ilonen J, Hammass A, Laine AP, Lempainen J, Vaarala O, Veijola R, Simell O, Knip M: Patterns of  $\beta$ -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes* 2013;62:3636-3640
3. 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, Group TS: Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med* 2019;25:1865-1872
4. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS: Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473-2479
5. Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, Yu L, Williams A, Schatz D, Rewers M, She JX, Toppari J, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP, Group TS: Hierarchical Order of Distinct Autoantibody Spreading and Progression to Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2020;43:2066-2073
6. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler

- AG: Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-1974
7. Liu X, Vehik K, Huang Y, Elding Larsson H, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Rewers M, Hagopian WA, Akolkar B, Krischer JP, Group TS: Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 2020;43:556-562
8. 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, Group TS: Longitudinal Metabolome-Wide Signals Prior to the Appearance of a First Islet Autoantibody in Children Participating in the TEDDY Study. *Diabetes* 2020;69:465-476
9. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, Lernmark Å, Rewers MJ, She JX, Ziegler AG, Toppari J, Akolkar B, Krischer JP, Weedon MN, Oram RA, Hagopian WA, Group TS, Committees: A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020;26:1247-1255
10. 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, Group TS: 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. *Gut* 2020;69:1416-1422
11. McIver KL, Pate RR, Dowda M, Johnson SB, Yang J, Butterworth M, Liu X: Cross-Country Comparisons of Physical Activity and Sedentary Behavior among 5-Year-Old Children. *Int J Pediatr* 2020;2020:7912894
12. 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, Ziegler AG, Group TS: Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med* 2018;15:e1002548



## Bilaga 1. TEDDY-studiens finansiering och balansräkning

### Balansräkning för 2020.

Tabell 1. TEDDY studien inkomster och utgifter samt resultat under 2016-2019.

<b>Intäkter (tkr) Samtliga från NIH</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Grundanslag LU	12 775	4 885	10 412	11 032	9 898
Urvalsdelen (navelsträngsprover)	0	0	0	0	0
Prestationsersättning SUS	14 894	17 564	16 587	13 536	11 415
<b>Summa intäkter (tkr)</b>	<b>27 669</b>	<b>22 449</b>	<b>26 999</b>	<b>24 568</b>	<b>21 223</b>
<b>Kostnader (tkr)</b>					
Personalkostnader	14 563	14 676	15 143	14 624	14 004
Hyeskostnader (Malmö, Helsingborg, Kristianstad, Ystad, Simrishamn)	3633	3784	3 487	3 405	4 040
Reseersättning till föräldrar	414	391	356	344	316
Driftskostnader	2149	4221	2 425	1 825	2 052
Reagenser och läkemedel (bl a EMLA plåster)	139	112	74	61	92
Overhead Lunds universitet	811	1307	1 252	1 704	1 257
Overhead Region Skåne	1914	1 756	2 128	2 198	1 142
<b>Summa kostnader (tkr)</b>	<b>23 623</b>	<b>26 247</b>	<b>24 865</b>	<b>24 161</b>	<b>22 903</b>

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).

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 2016 - 2020. 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".