Årsrapport 2021 – 2023

TEDDY spurtar mot att under januari 2025 avsluta insamlingen av prover och data.

Alla TEDDY barn har då fyllt 15 år.

Kliniska studier med syfte att förebygga tar över.

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

Susanne Dahlberg, Lina Fransson, Emina Halilovic, Ida Jönsson och Åke Lernmark
Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Lunds Universitet, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Innehållsförteckning

1. TEDDY studien – en kort sammanfattning
2. TEDDY studiens uppföljning 2021-2022-2023.
3. Hur avslutar forskningspersonerna sina 15 år på TEDDY?
4. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmun (typ 1) diabetes under 2021-2023?
5. Vad har TEDDY kommit fram till om celiaki (glutenintolerans) under 2021-2023?
6. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmunsköldkörtelinflammation under 2021-2023?
7. Barn med autoantikroppar som utvecklat autoimmun (typ 1) diabetes.
8. Barn med tTG autoantikroppar (TGA) som utvecklat celiaki.
9. TEDDY resultat ligger till grund för nya studier
10. TEDDY hemsidor
11. TEDDY studiens medarbetare under 2021-2023
12. Referenser
13. TEDDY Publikationer nr 121 – 161 under 2021-2023

1. TEDDY studien – en kort sammanfattning

Autoimmun (typ 1) 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-lymfocytreaktion som på ett ännu okänt sätt riktar sig mot antingen insulin eller glutaminsyredekarboxylas (GAD) i betacellerna. Den cellulära reaktionen involverar samtidigt B-lymfocyter som ansvarar för att autoantikroppar bildas. Enklare uttryckt så attackerar kroppens immunförsvar sina egna celler.

I Sverige bär c:a 23% av nyfödda barn på arvsanlag som gör det möjligt att drabbas av autoimmun (typ 1) diabetes. Arvsanlagen hör framför allt till HLA-regionen (HLA är human leukocyte antigen) på kromosom 6. HLA bestämmer det sätt en person reagerar på infektioner av virus och bakterier men även parasiter och andra för kroppen främmande ämnen.

Faktaruta 1: Urval av barn till TEDDY studien

Under åren 2004 – 2010 bestämdes HLA DQ genotypen hos över 50 000 nyfödda barn i Skåne (440 000 nyfödda barn i hela TEDDY studien).

Följande HLA DQ genotyper kunde vara med i TEDDY:

1. DQ 2/8 3.5% av alla nyfödda
2. DQ 8/8 1.7%
3. DQ 4/8 1.4%
4. DQ 2/2 1.7%

Totalt skulle över 8% av alla nyfödda barn kunnat delta i TEDDY studien.

Av c:a 4 000 nyfödda Skåne barn med förhöjd ärftlig risk valde föräldrar till 2526 (63%) barn att delta med sitt barn i TEDDY.

HLA började kartläggas på 1950-talet i samband med tidiga försök att transplantera organ. Människosläktet bär på tusentals olika HLA-typer. Bara enäggstvillingar har exakt samma HLA-typ.

HLA-protein finns på makrofager (renhållningsceller) som presenterar antigen från virus, bakterier, parasiter och transplanterade organ till T-hjälparceller. Denna typ av HLA-protein kallas för klass II och finns i tre olika typer: DR, DQ och DP.

Barn som föds med DQ 2/8 har den högsta risken för att utveckla autoimmun (typ 1) diabetes. Av alla barn som föds i Sverige har 3.5% DQ 2/8 men de utgör 25% av alla barn som utvecklar autoimmun (typ 1) diabetes före 18 års ålder. Det är c:a 7% av alla DQ 2/8 barn som utvecklar sjukdomen under sin livstid. TEDDY studien har

genomförts för att ta reda på vilka andra faktorer som krävs för att utveckla autoimmun (typ 1) diabetes hos barn med förhöjd ärftlig risk (Faktaruta 1).

I TEDDY analyseras autoantikroppar mot insulin (IAA), glutaminsyredekarboxylas (GADA), insulinoma antigen-2 (IA-2A) och ZnT8-transportören (ZnT8A) som biomarkörer för autoimmunitet mot pankreasöarnas betaceller (Faktaruta 2). Europeiska Läkemedelsverket (EMA) har rekommenderat att dessa autoantikroppar kan användas för att diagnosticera personer som är på väg att utveckla autoimmun (typ 1) diabetes (Figur 1) så att de kan delta i kliniska studier som syftar till att förebygga eller bromsa autoimmun (typ 1) diabetes.

I TEDDY gäller det att ta reda på vad som har hänt barnet innan den första autoantikroppen upptäcktes. Vad triggade utvecklingen av en autoantikropp?

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

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

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). Oväntat var att 44% hade IAA som första autoantikropp. Incidenstoppen låg vid början av andra levnadsåret och dessa barn hade HLA DQ8. Det andra oväntade fyndet var att 38% hade GADA som första autoantikropp. Incidensen började stiga under andra levnadsåret och nådde en platå vid 3-4 års ålder. Dessa barn hade i stället HLA DQ2 (1).

Liknande resultat har rapporterats från Finland (2). I TEDDY var det 14% som hade både IAA och GADA. Det var omöjligt att säga vilken autoantikropp som kom först eftersom det var 3 månader mellan TEDDY-besöken och det tar bara omkring 11-12 dagar för att en antikropp ska utvecklas.

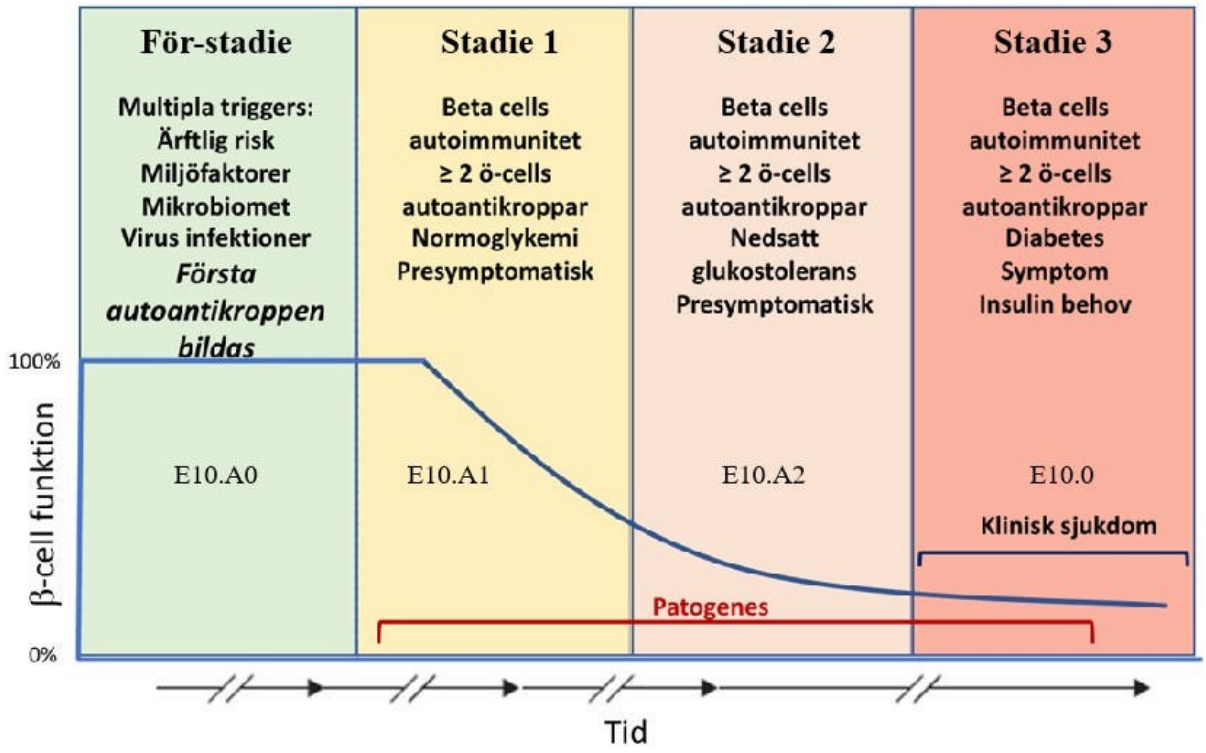
Vilken eller vilka omgivningsfaktorer är orsaken till att betacellsautoimmunitet uppstår?

TEDDY rapporterade 2019 att innan barn utvecklade IAA som första autoantikropp hade de varit utsatta för en tarmvirusinfektion (3). Barnen med IAA som första autoantikropp hade dessutom virus i sina avföringsprov under lång tid.

Barnen med GADA som första autoantikropp 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 betacellsautoimmunitet ska uppstå efter en tarmvirusinfektion (3). TEDDY fortsätter att undersöka vilka ytterligare faktorer som ska till för att ett barn ska få sin första autoantikropp (Figur 1).

Ö-cellsautoimmunitet kan bli kronisk om autoantikroppen blir bestående men framför allt om ytterligare autoantikroppar utvecklas. Barn med en bestående autoantikropp löper 15% risk att få autoimmun (typ 1) 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 stadieindelning av sjukdomen (6) (Figur 1). I figuren visas också de diagnoskoder som nu kan användas i det internationella diagnoskodsystemet ICD-10.



***Figur 1**. Stadieindelning av autoimmun (typ 1) diabetes. Under förstadiet utvecklas ö-cellsautoimmunitet som definieras av att en första autoantikropp bildas. Stadie 1 definieras av personer som har två eller fler av IAA, GADA, IA-2A eller ZnT8A. ICD-10 koderna för de olika stadierna visas vilket betyder att Stadie 1 är en diagnos att registrera och behandla.*

Stadie 1 är symtomfri med två eller fler autoantikroppar utan nedsatt glukostolerans. I Stadie 2 är glukostoleransen nedsatt. I Stadie 3 ställs diabetesdiagnos med eller utan de klassiska symtomen på diabetes.

2. TEDDY studiens uppföljning 2021-2022-2023.

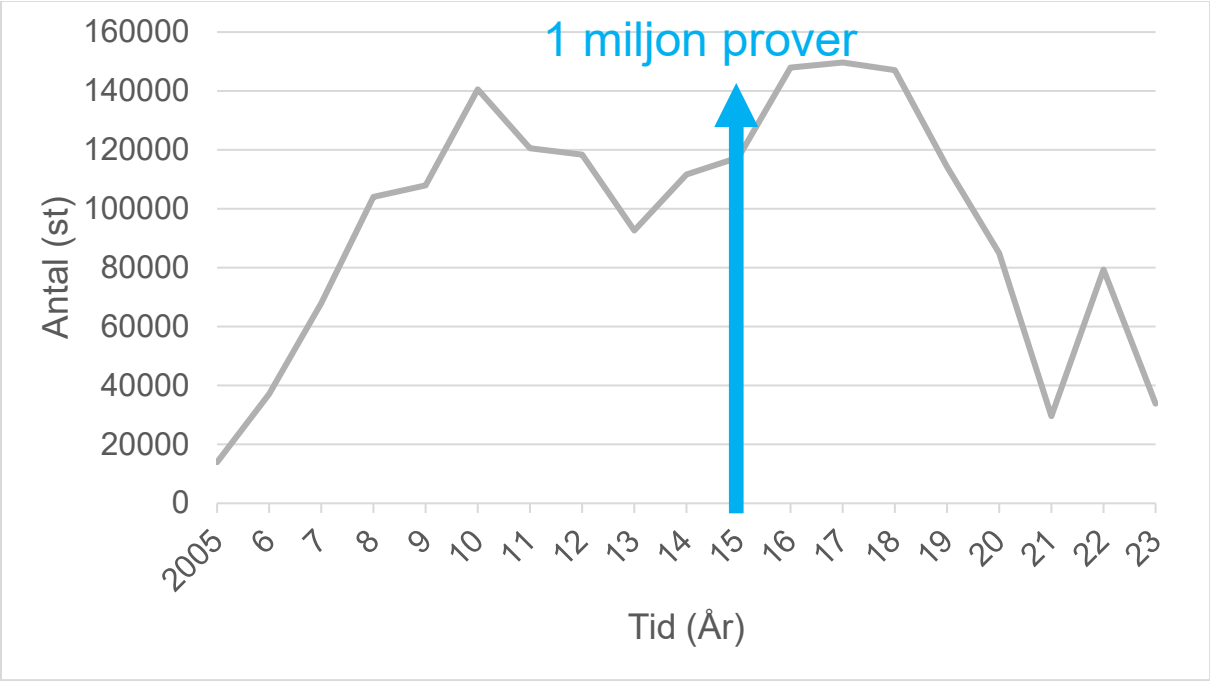
TEDDY är en internationell multicenterstudie med studiecenter i USA (Washington, Georgia-Florida, Colorado), Finland, Sverige (Skåne) och Tyskland. TEDDY startade i september 2004 och målet var att följa varje barn i 15 år. Från första september 2004 till och med sista februari 2010 undersöktes över 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 (Faktaruta 1). Totalt rekryterades 8667 forskningspersoner, varav 2526 från Sverige. Forskningspersonerna har följts i TEDDYs uppföljningsdel som pågår tills dess att barnen fyllt 15 år. Uppföljningsdelen avslutas i januari 2025. Under 2025 kommer återstående prover att analyseras. En rad olika analyser av genetiska markörer, genuttryck i vita blodkroppar, tusentals plasma proteiner som är biomarkörer för olika tillstånd, autoantikroppar, neutraliserande virusantikroppar och ämnesomsättningsprodukter kommer att genomföras under 2025 och kommande år.

Frågeställningarna i TEDDY summeras i faktaruta 3.

Faktaruta 3: Frågeställningar i TEDDY

1. Den primära frågan som TEDDY försöker besvara är: Vad är det som gör att en del barn med förhöjd ärftlig risk plötsligt utvecklar autoantikroppar mot antingen IAA eller GADA?
2. Nästa fråga som bearbetas i TEDDY är: hur utvecklas autoimmun (typ 1) diabetes hos barn som utvecklat två eller flera autoantikroppar?
3. Vi vill även ta reda på varför sjukdomen fortskrider med olika hastighet hos barn som antingen fick IAA eller GADA som första autoantikropp.

Antal besök och lämnade prov minskade som förväntat under åren 2021, 2022 och 2023 (Figur 2). Minskningen förklaras av att barnen åldras ut ur TEDDY.



Figur 2. *Från 2005 till och med 2023 har totalt 1 819 001 prover skickats från Sverige för autoantikroppsanalys i Bristol och till TEDDY's biobank i USA. I september 2014 hade 1 miljon TEDDY-prover skickats. På grund av pandemin minskade antal prover som kunde skickas till analys. Toppen under 2022 förklaras av att dessa prover kunde skickas vid ett senare tillfälle.*

Alla frågeformulär som besvarats av TEDDY-barnen och deras föräldrar kommer att sammanställas under 2025. Barnens forskningsjournaler kommer att arkiveras för framtida forskning. Etiksprövningsmyndigheten har gett forskarna möjlighet att bearbeta alla data och publicera alla iakttagelser i TEDDY fram till 2035.

Totalt skickades 142 705 TEDDY-prover för åren 2021, 2022 och 2023 dels till Bristol dels till TEDDY's biobank i USA.

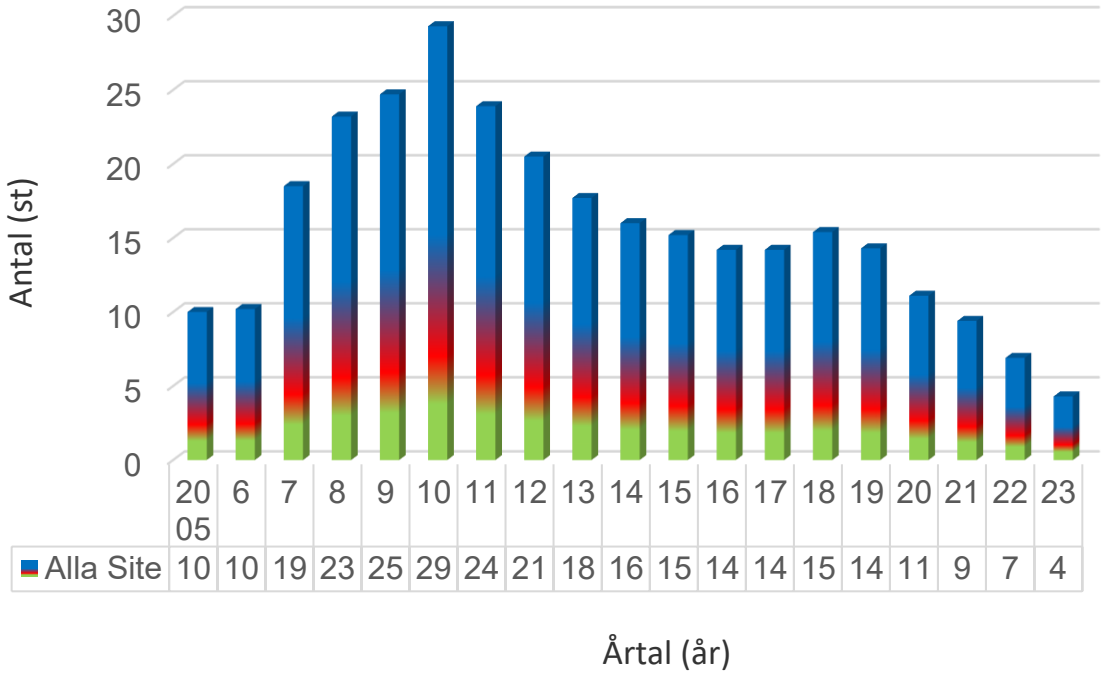
Fördelningen var 29 528 prover under 2021, 79 352 under 2022 och 33 825 under 2023 (Tabell 1).

***Tabell 1**. Prover som preparerades och skickades för analys under 2021, 2022, 2023. AB är serum för autoantikroppar, CR är serum- och plasmaprover, RNA är totalt RNA i helblod, TP är plasmaprov för tyreoideautoantikroppar.*

Analys	År 2021	År 2022	År 2023	År 2021-2023
AB	2244	1679	1037	4960
CR	17551	62140	24858	104549
Vatten	606	1558	548	2712
Näsprov	1489	1801	1116	4406
RNA	1739	1955	935	4629
TP	248	420	109	777
PBMC	2573	3343	2249	8165
Urin	999	2637	1250	4886
HbA1c	274	539	362	1175
OGTT	1737	1446	928	4111
Naglar	340	1182	433	1955
Tänder	0	651	0	651
Totalt	**29528**	**79352**	**33825**	**142705**

Övriga prover som preparerats på TEDDY mottagningarna i Malmö, Helsingborg och Kristianstad skickas till NIDDK Sample Repository utanför Washington DC i USA. Proverna användes i pågående analyser av ämnesomsättningsprodukter (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.

Att TEDDY deltagarna fyller 15 år märks tydligt på antal besök per dag på mottagningarna i Malmö (blå), Helsingborg (röd) och Kristianstad (grön) (Figur 3).



***Figur 3**. Antal TEDDY barn per dag vid alla TEDDY mottagningarna i Malmö (blå), Helsingborg (röd) och Kristianstad (grön).*

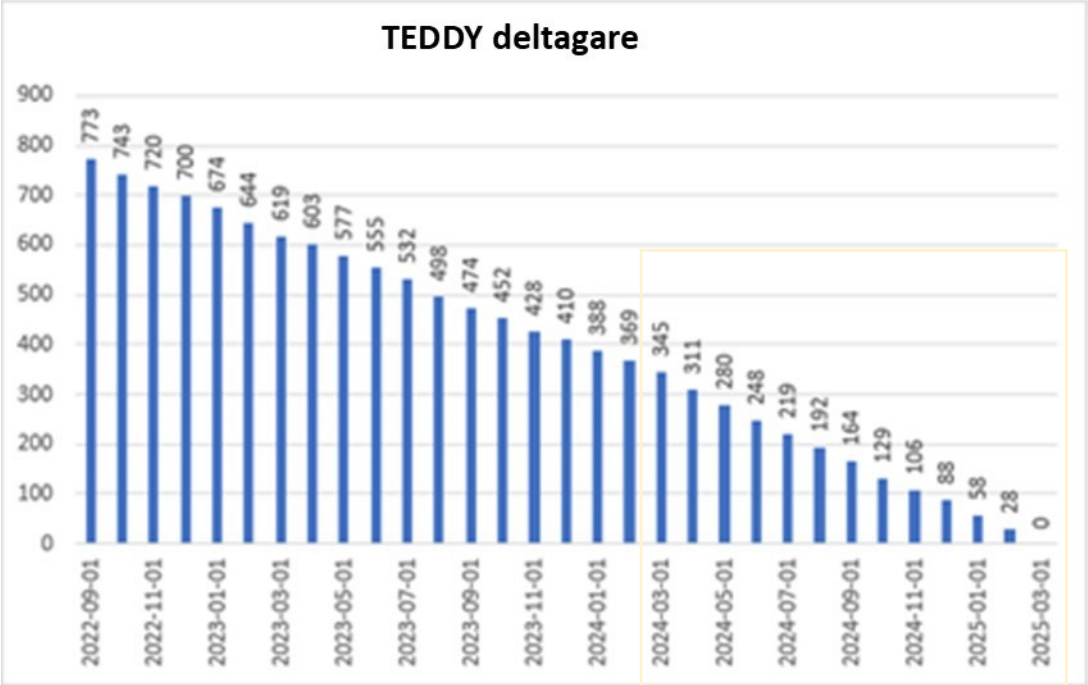
Blodprov för autoantikroppsanalyser tas vid varje TEDDY-besök vilket betyder att antal besök och antal autoantikroppsprover sammanfaller. På TEDDYs mottagningar i Malmö, Helsingborg, Kristianstad och Ystad (stängdes 2023) gjordes totalt 2244 besök 2021,1679 besök 2022 och 1037 besök 2023.

Totalt insamlades 4960 autoantikroppsprover. Dessa prover skickades till Bristol i England för analys av autoantikroppar till dess att laboratoriet på grund av pandemin stängde under maj månad 2020 fram till november 2021. Under stängningen analyserades ö-cellsautoantikropparna på CRC i Malmö. Detta gjorde att forskningspersonerna och deras vårdnadshavare fick reda på sina autoantikroppsresultat vid varje besök även under pandemin.

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

3. Hur avslutar forskningspersonerna sina 15 år på TEDDY?

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 studien från september 2022 till studiens slut februari 2025.*

När barnen fyller 15 år avslutas deltagandet med avtackning. Forskningspersonerna får en summering av alla prover som de lämnat under årens lopp, diplom och rekommendationsbrev, en jordglob i glas samt egen stjärnstatus (Figur 5).

Figur 5*. Stjärnstatus vid sista besöket på TEDDY mottagningarna i Helsingborg, Kristianstad och Malmö. Forskningspersonerna är de verkliga stjärnorna i TEDDY som genom sin medverkan radikalt har bidragit till att ändra och förbättra vår förståelse hur autoimmun (type 1) diabetes, celiaki och sköldkörtelinflammation utvecklas.*

Det är nära 20% av forskningspersonerna som har utvecklat någon av dessa sjukdomars biomarkörer eller själva sjukdomen. Resterande 80% är ovärderliga kontroller när de som drabbats jämförs med de som undgått att utveckla någon av autoantikropparna.

4. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmun (typ 1) diabetes under 2021-2023?

I TEDDY har totalt 8676 barn följts från födseln för att ta reda på vilka omgivningsfaktorer som bidrar till att sjukdomen triggas. Autoantikroppar är biomarkörer som visar att sjukdomsförloppet har påbörjats. När en första autoantikropp har bildats, följs barnet mer intensivt för att se om en andra autoantikropp dyker upp. Nedanstående korta referat av publikationer visar hur autoimmuntet mot antingen insulin eller GAD65 kan triggas.

Påverkar vitaminer och metaboliter risken för ö-cellsautoantikroppar och utveckling av diabetes?

TEDDY publikation n:o 122 Li et al. Diabetes 70:282-292, 2021.
Frågeställningen i studien var om ämnesomsättningsprodukter s.k. metaboliter (aminosyror, fettsyror m.m.) och vitaminer (vitamin C och D) i plasma var förändrade före det att en första autoantikropp utvecklades.

- Studien visar att låga nivåer av både vitamin D och C ökade risken att utveckla en första autoantikropp. Andra biomarkörer hade också låga nivåer före uppkomsten av den första autoantikroppen.
- TEDDY har kunnat påvisa att vanliga enterovirus-infektioner kan trigga en första autoantikropp hos vissa men inte alla barn. Låga nivåer av vitamin D och C samt andra metaboliter tycks kunna bidra till att en virusinfektion utvecklar diabetes hos barn.

Vilka livshändelser under graviditeten påverkar barnets risk för att utveckla den allra första diabetesautoantikroppen?

TEDDY publikation n:o 125 Johnson et al. Diabetologia 64:591-602, 2021.
Psykologisk stress under graviditeten är en omgivningsfaktor som påverkar risken för barnet att utveckla autoimmun (typ 1) diabetes. TEDDY studien har gjort det möjligt att ta reda på om livshändelser under graviditeten påverkade vilken autoantikropp som först upptäcktes.

- Allvarliga personkonflikter ökade risken 1.5 gånger att ett barn får GADA som första autoantikropp. Risken ökade om barnet hade både HLA-DR3-DQ2 och en mindre vanligt förekommande variant av genen BACH2.
- Arbetsrelaterad stress dubblerade risken för GADA bara om barnet hade hög risk genotypen HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8. Däremot minskade risken för att få IAA som första autoantikropp.
- Stress hos mamman under graviditeten kan påverka vilken autoantikropp som kommer först när sjukdomen triggas.

Påverkar ålder vid introduktion av fast föda och tillskott av probiotika risken att utveckla ö-cellsautoantikroppar?

TEDDY publikation n:o 154 Uusitalo et al. Diabetes Care 46:1839-1847, 2023.
Barnets tarmflora utvecklas under det första levnadsåret och påverkas framförallt av amning men även av introduktion av fast föda och probiotika. I denna studie undersöktes om ålder vid introduktion av fast föda och tillskott av probiotika påverkade risken för att utveckla IAA eller GADA som första autoantikropp.
Resultaten visade att:

- Tidig introduktion av vete, råg och korn (mjöl som innehåller gluten) minskade risken för GADA som första autoantikropp men också risken för att utveckla GADA och IAA samtidigt.

- Introduktion av frukt och bär före 4 månaders ålder minskade risken för GADA som första autoantikropp men bara hos barn med HLA genotypen DR3-DQ2/DR4-DQ8.

- Introduktion av glutenfria mjöler (tex majs, ris) vid 4-6 månaders ålder ökade risken för barn i USA att utveckla IAA, GADA eller båda autoantikropparna.

Påverkar gastroenterit risken att utveckla insulinautoantikroppar?

TEDDY publikation nummer 155: Lönnrot et al. Diabetes Care 46:1908-1915, 2023.
Gastroenterit eller magsjuka kan förorsakas av virus, bakterier eller parasiter. I denna studie undersöktes om av föräldrarna rapporterad gastroenterit eller virus påvisade i avföringsproverna var relaterade till om den första autoantikroppen var riktad mot glutaminsyredekarboxylas (GADA) eller insulin (IAA).
Resultaten visade att:

- IAA var den autoantikropp som utvecklades först hos 283 barn med en topp vid c:a 9 månaders ålder och hade nästan helt avtagit vid 2 års ålder.

- GADA som första autoantikropp hos 333 barn utvecklades först vid 3 års ålder men fortsatte att utvecklas upp till 10 års ålder.

- Rapporterad gastroenterit och norovirus (vinterkräksjuka) i avföringen hos barn yngre än 1 år ökade risken för att barnet skulle utveckla IAA vid 2-4 års ålder.

- Rapporterad gastroenterit vid 1-2 års ålder verkade skyddande mot att barnet skulle utveckla IAA som första autoantikropp före 10 års ålder.

5. Vad har TEDDY kommit fram till om celiaki (glutenintolerans) under 2021-2023?

I TEDDY analyseras 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 hittills diagnosticerats med celiaki. Barnen som drabbats av celiaki fortsätter i TEDDY-studien och behandlas med 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-DQ2 är vanligt förekommande gener i den svenska befolkningen. Celiaki förekommer oftare hos flickor än hos pojkar. I TEDDY är det 61% (306/498) flickor som drabbats av celiaki.

Påverkar vitamin D-nivån i blodet risken för celiaki?

TEDDY publikation nummer 135: Aronsson et al. Frontiers in Nutrition, 8:720041,2021

Syftet med studien var att ta reda på om nivån av vitamin D i blodet påverkar risken att utveckla transglutaminasautoantikroppar (TGA). De flesta barn som utvecklar bestående TGA kommer så småningom att få celiaki.

Resultaten visade att:

- barn **under** ett års ålder med låga (<30 nmol/L) eller höga (>75 nmol/L) nivåer av vitamin D hade dubbelt så hög risk att utveckla TGA och därigenom en ökad risk för celiaki.
- Det är känt att andra sjukdomar kan påverkas på liknande sätt – både för lite eller för mycket vitamin D kan vara ogynnsamt för hälsan.

Påverkar barns matvanor mellan 9 månader och två års ålder risken at utveckla autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas och celiaki?

TEDDY publikation nummer 160: Hård Af Segerstad et al. Am J Clin Nutr. 118:1099-1105, 2023.

Risken för att ett barn ska utveckla autoantikroppar mot vävnadstransglutaminas (TGA) och celiaki beror till hälften på ärftliga faktorer, framför allt av HLA-typen DQ2 på kromosom 6. HLA-DQ2 styr hur bra immunsystemet reagerar på infektioner. Den andra hälften beror på omgivningsfaktorer där kosten tros ha en stor betydelse. Ju

mer gluten barnet äter under de första åren i livet desto högre är risken för att utveckla TGA och celiaki.

Syftet med studien var att undersöka om det finns övergripande matvanor, så kallade kostmönster, som kan kopplas till risken att utveckla TGA och celiaki.

Resultaten visade att:

- Tre olika kostmönster kunde identifieras vid 9, 12 och 24 månader och fyra kostmönster vid 18 månader.
- Ett kostmönster vid 18 månaders ålder där barnen åt mycket vegetabiliska fetter, vete, processat kött och juice och mindre av mjölk, havre, kött och baljväxter **ökade risken** för TGA. Den riskökande effekten kom från den mängd gluten som barnen åt.
- Barns matvanor under de första två åren i livet, oberoende av intaget av gluten, kan påverka risken för att utveckla TGA och celiaki hos barn med förhöjd ärftlig risk för celiaki.

6. Vad har TEDDY kommit fram till om autoimmunsköldkörtel inflammation under 2021-2023?

I familjer med barn som har förhöjd ärftlig risk för autoimmun (typ 1) diabetes är både celiaki och sköldkörtelinflammation vanligt förekommande. Autoantikroppar mot TG och TPO är biomarkörer för autoimmun sköldkörtelinflammation.
Prevalensen hos 8-13 år gamla TEDDY barn (hela studien) var 6.6% för TGAb, 5.0% för TPOAb och 4 % för båda. Högre hos flickor vid alla åldrar. Det yngsta barnet med TPOAb hittades redan vid 10 månaders ålder och TGAb som första i ett annat barn inträffade vid 15 månaders ålder. Risken för antingen TPOAb eller TGAb som första autoantikropp var ökad hos barn med autoimmunsköldkörtelinflammation i familjen. Det var ingen skillnad mellan antingen TPOAb eller TGAb som första autoantikropp att utveckla autoimmunsköldkörtelinflammation. Risken att uttveckla autoimmunsköldkörtelinflammation ökade markant om både TPOAb och TGAb utvecklades samtidigt som första autoantikropp.
Jonsdottir et al. Early appearance of thyroid autoimmunity in children followed from birth for type 1 diabetes risk. J Clin Endocrinol Metab. Jul 12:dgae478, 2024.

7. 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. Minst två autoantikroppar vid två besök efter varandra har kunnat påvisas hos 5,6% (483/8667) och dessa barn befinner sig i Stadie 1 (Figur 1) om de inte har nedsatt glukostolerans eller Stadie 2 om deras fasteblodglukos 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.
I hela den internationella studien är det 5% (455/8667) som utvecklat autoimmun (typ 1) diabetes. De flesta kommer från den allmänna befolkningen 71% (321/455) och endast 29% (134/455) har en familjemedlem med autoimmun (typ 1) diabetes.

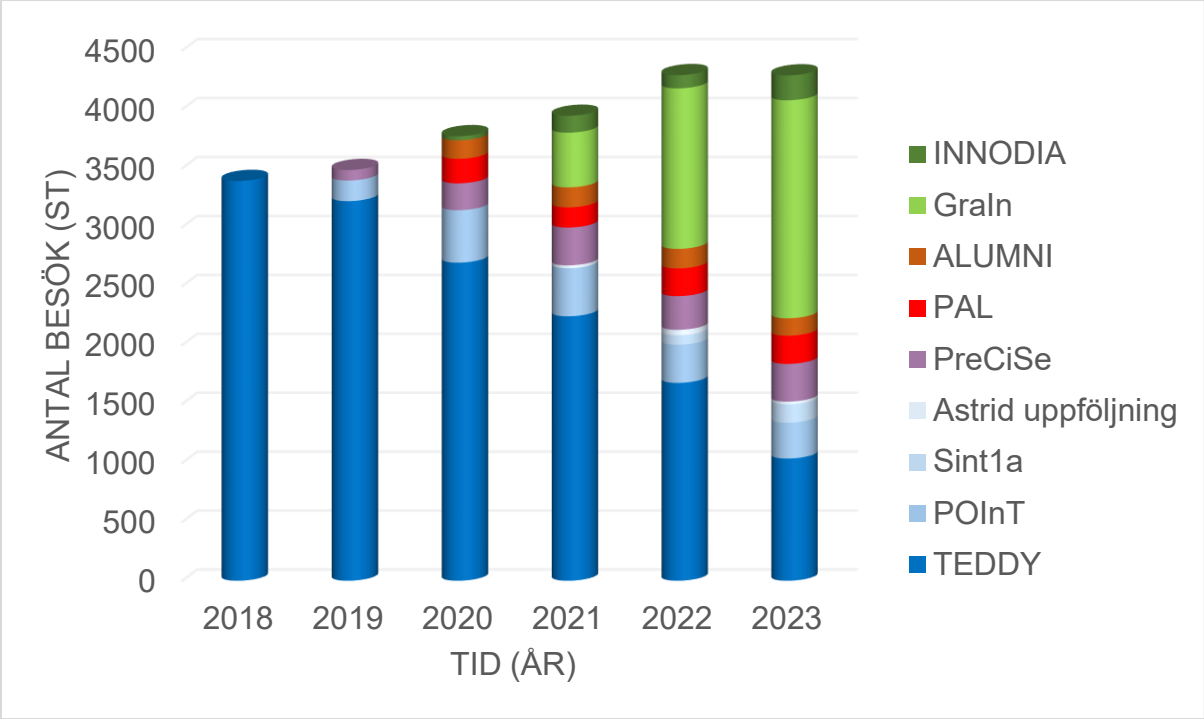
8. Barn med tTG autoantikroppar (TGA) som utvecklat celiaki.

Totalt 22% (1526/6896) av TEDDY barnen 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 gluten fri kost påverkar risken att utveckla en första ö-cellsautoantikropp.

9. TEDDY resultat ligger till grund för nya studier

Tack vare den enorma mängd information och prover som samlats in i TEDDY skapas studier för att lösa gåtan om de tre autoimmuna sjukdomarna (figur 6).



Figur 6. *Antal besök på TEDDY och CAP spin off studier under 2021-2022-2023.*

ASTR1D - Screening för Typ 1 Diabetes och celiaki risk (2018-)

I ASTR1D (Autoimmun Screening för Typ 1 Diabetes) screenas nyfödda barn för genvariater som innebär en förhöjd risk för autoimmun diabetes (7). 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 slutet av 2023 hade totalt 30 000 barn lämnat blodprov för undersökning av den ärftliga risken för att drabbas av autoimmun (typ 1) diabetes.

POInT - Primary Oral Insulin Trial (2018-2024)

Om ett barn som screenats i ASTR1D visade sig ha 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 har 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 (2018-)

Syftet med PreCiSe är att undersöka om probiotika och glutenfri kost under de tre första levnadsåren kan förhindra senare uppkomst av celiaki. Den sista december 2023 hade totalt 176 barn påbörjat deltagande i Precise.

PAL - Prevention av autoimmunitet med Lactobacillus (2019-)

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, autoimmun (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 eller NK-celler att minska hos ungdomar med autoimmuna biomarkörer för celiaki, typ 1 diabetes eller tyreoidit? För närvarande deltar 70 forskningspersoner.

ALUMNI – Uppföljning av autoantikroppspositiva personer (2020-)

Forskningspersoner som tidigare följts i olika studier p g a att de utvecklat en eller flera autoantikroppar fortsätter att följas fram till 20 års ålder. Uppföljningen handlar om att bättre förstå varför autoimmun (typ 1) diabetes utvecklas och förmågan att hantera blodglukos. För närvarande deltar 70 forskningspersoner.

SINT1A - Supplementation with B. INfantis for Mitigation of Typ 1 Diabetes Autoimmunity (2021-)

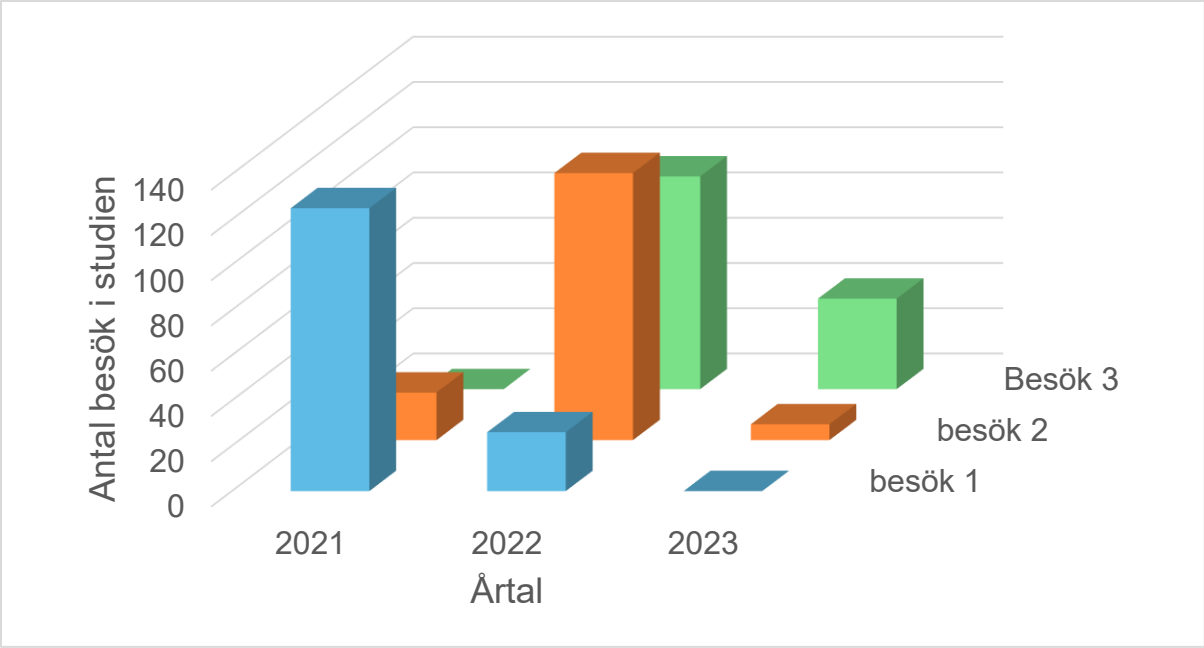
Sint1a studien pågår för att ta reda på om Bifidobacterium *infantis* (B. *infantis*) kan förhindra att barn utvecklar en första autoantikropp och autoimmun (typ 1) diabetes. Studien är fylld och uppföljning pågår. I Sverige deltar 177 barn.

GRaIn - Gluten Reduction after Infancy and risk of celiac disease (2021-)

GRaIn är en studie med sysftet att undersöka om ett reducerat intag av gluten under småbarnsåren kan påverka risken att utveckla celiaki. Totalt har c:a 1200 barn inkluderats i studien. Uppföljningen av barnen ska pågå till 7 års ålder.

CD8+ T celler - (2021-2023)

Under 2021-2023 insamlades blodprover för att studera de vita blodkropparna CD8+ T-lymfocyter, så kallade ”dödar celler ”, från TEDDY-barn med en viss bestämd HLA klass II typ. Det gjorde att inte alla TEDDY-barn kunde delta i denna blodprovstagning. Totalt deltog 151 TEDDY-barn i studien och 134 genomförde alla tre besök (Figur 7). Undersökningen som avslutades 2023 är ett samarbete med universitet i Paris och Köpenhamn.



Figur 7. *Antal besök av tre på varandra följande besök (besök 1 är blå, besök 2 är orange och besök 3 är grön) för att ta ett extra prov på 16 mL blood. Provet användes för att ta reda på om det finns T-lymfocyter (CD8+) i blodet som kan döda betaceller. Totalt deltog 151 TEDDY-barn i studien.*

10.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)

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

Alla TEDDY-resultat och insamlad information kan laddas ner här: https://repository.niddk.nih.gov/studies/teddy/

Alla data är fritt tillgängliga för forskare i hela världen.

11. TEDDY studiens medarbetare under 2021-2022-2023

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
Emina Halilovic, 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
Yohanna Nordh, 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
Jessica Melin, PhD, Malmö
Carina Törn, PhD, Malmö
Falastin Salami, PhD, Malmö

TEDDY Data koordinator

Anita Ramelius, Malmö

12. 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, Hammais A, Laine AP, Lempainen J, Vaarala O, Veijola R, Simell O, Knip M: Patterns of β-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, Hyoty 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. 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

13. TEDDY Publikationer nr 121 – 161 under 2021-2023

Författare i fetstil är från TEDDY Sverige.

121. Factors Associated with Decline of C-peptide in a Cohort of Young Children Diagnosed with Type 1 Diabetes. Steck AK, Liu X, Krischer JP, Haller MJ, Veijola R, **Lundgren M,** Ahmed S, Akolkar B, Toppari J, Hagopian WA, Rewers MJ, **Larsson HE**. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Mar 8;106(3):e1380-e1388.

122. Plasma Metabolome and Circulating Vitamins Stratified Onset Age of an Initial Islet Autoantibody and Progression to Type 1 Diabetes: The TEDDY Study. Li Q, Liu X, Yang J, Erlund I, **Lernmark Å,** Hagopian WA, Rewers M, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, and the TEDDY Study Group. *Diabetes*. 2021 Jan;70(1):282-292.

123. Prediction of the development of islet autoantibodies through integration of environmental, genetic, and metabolic markers. Webb-Robertson BM, Bramer LM, Stanfill BA, Reehl SM, Nakayasu ES, Metz TO, Frohnert BI, Norris JM, Johnson RK, Rich SS, Rewers MJ. *Journal of Diabetes*. 2021 Feb;13(2):143-153.

124. First-appearing islet autoantibodies for type 1 diabetes in young children: maternal life events during pregnancy and the child's genetic risk. Johnson SB, Lynch KF, Roth R, **Lundgren M**, Parikh HM, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Rewers M, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Lernmark Å, and the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. Epub 2021 Jan 6.

126. Children's erythrocyte fatty acids are associated with the risk of islet autoimmunity. Niinistö S, Erlund I, Lee HS, Uusitalo U, Salminen I, **Aronsson CA,** Parikh HM, Liu X, Hummel S, Toppari J, She JX, **Lernmark Å**, Ziegler AG, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, Galas D, Das S, Sakhanenko N, Rich SS, Hagopian W, Norris JM, Virtanen SM, and the TEDDY Study Group. *Scientific Reports*. 2021 Feb 11;11(1):3627.

127. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, Hippich M, Rewers MJ, Toppari J, **Lernmark Å,** She JX, Hagopian WA, Krischer JP, Vehik K, Schatz DA, Akolkar B, Ziegler AG, for the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. Epub 2021 Feb 24:dc202122.

128. Parental monitoring for type 1 diabetes in genetically at-risk young children: The TEDDY study. Smith LB, Lynch KF, Driscoll KA, Johnson SB, the TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2021 Aug;22(5):717-728.

129. Maternal food consumption during late pregnancy and offspring risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes. Johnson RK, Tamura R, Frank N, Uusitalo U, Yang J, Niinistö S, **Andrén Aronsson C**, Ziegler AG, Hagopian W, Rewers M, Toppari J, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, for the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. 2021 Jul;64(7):1604-1612.

130. Transcriptional networks in at-risk individuals identify signatures of type 1 diabetes progression. Xhonneux LP, Knight O, **Lernmark Å,** Bonifacio E, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Parikh H, Smith KGC, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, McKinney EF. *Science Translational Medicine*. 2021 Mar 31;13(587):eabd5666.

131. Associations of breastfeeding with childhood autoimmunity, allergies, and overweight: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. Hummel S, Weiß A, Bonifacio E, **Agardh D**, Akolkar B, **Aronsson CA**, Hagopian WA, Koletzko S, Krischer JP, **Lernmark Å**, Lynch K, Norris JM, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Uusitalo U, Vehik K, Virtanen SM, Beyerlein A, Ziegler AG, the TEDDY Study Group. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Jul 1;114(1):134-142.

132. Fast hybrid Bayesian integrative learning of multiple gene regulatory networks for type 1 diabetes. Jia B, Liang F, the TEDDY Study Group. *Biostatistics*. 2021 Apr 10;22(2):233-249.

133. Complete blood counts with red blood cell determinants associate with reduced beta-cell function in seroconverted Swedish TEDDY children. Salami F, Tamura RN, **Elding Larsson H, Lernmark Å, Törn C**, the TEDDY Study Group. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021 May 3;4(3):e00251.

134. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. Krischer JP, Liu X, **Lernmark Å,** Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, the TEDDY Study Group. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2247-2257.

135. 25(OH)D Levels in Infancy Is Associated With Celiac Disease Autoimmunity in At-Risk Children: A Case–Control Study. Aronsson CA, Liu X, Norris JM, Uusitalo U, Butterworth MD, Koletzko S, Virtanen SM, Erlund I, Kurppa K, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, **Agardh D,** on behalf of the TEDDY Study Group. *Frontiers in Nutrition*. 2021 Aug 11;8:720041.

136. Dynamic changes in immune gene co-expression networks predict development of type 1 diabetes. Brænne I, Onengut-Gumuscu S, Chen R, Manichaikul AW, Rich SS, Chen WM, Farber CR & the TEDDY Study Group. *Scientific Reports*. 2021 Nov 22;11(1):22651.

137. Is staff consistency important to parents' satisfaction in a longitudinal study of children at risk for type 1 diabetes: the TEDDY study. Melin J, Lynch KF, **Lundgren M, Aronsson CA, Larsson HE,** Johnson SB & TEDDY Study Group. *BMC Endocrine Disorders*. 2022 Jan 10;22(1):19.

138. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, Warncke K, Toppari J, Steck AK, Gesualdo P, Akolkar B, **Lundgren M,** Hagopian WA, She JX, Rewers M, Ziegler AG, Krischer JP, **Larsson HE**, Haller MJ, & TEDDY Study Group. *Diabetes Care*.45(3):624-633, 2022.

139. Telomere length is not a main factor for the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in the TEDDY study. Törn C, Liu X, Onengut-

Gumuscu S, Counts KM, Moreno JL, Remedios CL, Chen WM, LeFaive J, Butterworth MD, Akolkar B, Krischer JP, **Lernmark Å,** Rewers M, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Ratan A, Smith AV, Hagopian WA, Rich SS, Parikh HM, & TEDDY Study Group. *Scientific Reports*. 2022 Mar 16;12(1):4516.

140. Sources of dietary gluten in the first two years of life and associations with celiac disease autoimmunity and celiac disease in Swedish genetically predisposed children: TEDDY study. Segerstad EMHA, Liu X, Uusitalo U, **Agardh D, Aronsson CA**; TEDDY Study Group. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2022 Aug 4;116(2):394-403.

141. Integration of Infant Metabolite, Genetic and Islet Autoimmunity Signatures to Predict Type 1 Diabetes by 6 Years of Age. Webb-Robertson BJM, Nakayasu ES, Frohnert BI, Bramer LM, Akers SM, Norris JM, Vehik K, Ziegler AG, Metz TO, Rich SS, Rewers MJ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Jul 14;107(8):2329-2338.

142. Temporal changes in gastrointestinal fungi and the risk of autoimmunity during early childhood: the TEDDY study. Auchtung TA, Stewart CJ, Smith DP, EW Triplett, **Agardh D**, Hagopian WA, Ziegler AG, Rewers MJ, She JX, Toppari J, **Lernmark Å**, Akolkar B, Krischer JP, Vehik K, Auchtung JM, Ajami NJ, Petrosino JF; TEDDY Study Group. *Nature Communications*. 2022 Jun 7;13(1):3151.

143. The association of physical activity to oral glucose tolerance test outcomes in multiple autoantibody positive children: The TEDDY Study. Johnson SB, Tamura R, McIver KL, Pate RR, Driscoll KA, **Melin J, Larsson HE,** Haller MJ, Yang J, the TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2022 Nov;23(7):1017-1026.

144. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. Salami F, Tamura R, You L, **Lernmark Å, Larsson HE, Lundgren M,** Krischer J, Ziegler AG, Toppari J, Veijola R, Rewers M, Haller MJ, Hagopian W, Akolkar B, **Törn C**, The TEDDY Study Group. *Pediatric Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1586-1593.

145. Predictors of the Initiation of Islet Autoimmunity and Progression to Multiple Autoantibodies and Clinical Diabetes: The TEDDY Study. Krischer JP, Liu X, **Lernmark Å,** Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, on behalf of the TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1;45(10):2271-2281.

146. Rising Hemoglobin A1c in the Nondiabetic Range Predicts Progression of Type 1 Diabetes As Well As Oral Glucose Tolerance Tests. Vehik K, Boulware D, Killian M, Rewers M, McIndoe R, Toppari J, **Lernmark Å,** Akolkar B, Ziegler AG, Rodriguez H, Schatz DA, Krischer JP, Hagopian W, for the TrialNet Study Group and TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1;45(10):2342-2349.

147. Incidence of Pediatric Celiac Disease Varies by Region. Stahl M, Li Q, Lynch K, Koletzko S, Mehta P, Gragert L, Norris JM, **Andrén Aronsson C,** Lindfors K, Kurppa K, Ilonen J, Krischer J, Alkolkar B, Ziegler AG, Toppari J, Rewers M, **Agardh D**, Hagopian W, Liu E. *American Journal of Gastroenterology*. 2023 Mar 1;118(3):539-545.

148. Gluten-free diet adherence in children with screening-detected celiac disease using a prospective birth cohort study. Mehta P, Li Q, Stahl M, Uusitalo U, Lindfors K, Butterworth MD, Kurppa K, Virtanen S, Koletzko S, **Aronsson C,** Hagopian WA, Rewers MJ, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, **Agardh D,** Liu E, on behalf of the TEDDY Study Group. *PLoS One*. 2023 Feb 2;18(2):e0275123.
149. Interaction Between Dietary Iron Intake and Genetically Determined Iron Overload: Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. Thorsen SU, Liu X, Kataria Y, Mandrup-Poulsen T, Kaur S, Uusitalo U, Virtanen SM, Norris JM, Rewers M, Hagopian W, Yang J, She JX, Akolkar B, Rich S, **Aronsson CA**, **Lernmark Å,** Ziegler AG, Toppari J, Krischer J, Parikh HM, Ellervik C, Svensson J, TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1014-1018.
150. Physical Activity and the Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in 5-15-Year-Old Children Followed in the TEDDY Study. Liu X, Johnson SB, Lynch KF, Cordan K, Pate R, Butterworth MA, **Lernmark Å,** Hagopian WA, Rewers MJ, McIndoe RA, Toppari J Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Yang J; TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2023 Jul 1;46(7):1409-1416.
151. Possible heterogeneity of initial pancreatic islet beta-cell autoimmunity heralding type 1 diabetes. Lernmark Å, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, McIndoe R, Rewers M, Toppari J, Vehik K, Ziegler AG, and the TEDDY Study Group. *Journal of Internal Medicine*. 2023 Aug;294(2):145-158.
152. Plasma protein biomarkers predict the development of persistent autoantibodies and type 1 diabetes 6 months prior to the onset of autoimmunity. Nakayasu ES, Bramer LM, Ansong C, Schepmoes AA, Fillmore TL, Gritsenko MA, Clauss TR, Gao Y, Piehowski PD, Stanfill BA, Engel DW, Orton DJ, Moore RJ, Qian WJ, Sechi S, Frohnert BI, Toppari J, Ziegler AG, **Lernmark Å,** Hagopian W, Akolkar B, Smith RD, Rewers MJ, Webb-Robertson BM, Metz TO, the TEDDY Study Group. *Cell Reports Medicine*. 2023 Jul 18;4(7):101093.
153. SARS-CoV-2 - No Increased Islet Autoimmunity or Type 1 Diabetes in Teens. Krischer JP, **Lernmark Å**, Hagopian WA, Rewers MJ, McIndoe R, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B; TEDDY Study Group. *New England Journal of Medicine.* 389(5):474-475, 2023.
154. HLA Genotype and Probiotics Modify the Association Between Timing of Solid Food Introduction and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. Uusitalo U, Mramba LK, **Aronsson C,** Vehik K, Yang J, Hummel S, **Lernmark Å,** Rewers M, Hagopian W, McIndoe R, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM; TEDDY Study Group. *Diabetes Care.* 2023 Oct 1;46(10):1839-1847.
155. Gastrointestinal Infections Modulate the Risk for Insulin Autoantibodies as the First-Appearing Autoantibody in the TEDDY Study. Lönnrot M, Lynch KF, Rewers M, **Lernmark Å,** Vehik K, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, McIndoe RA, Toppari J, Ziegler AG, Petrosino JF, Lloyd R, Hyöty H; TEDDY Study Group. *Diabetes Care*. 2023 Nov 1;46(11):1908-1915.
156. Dietary Intake and Body Mass Index Influence the Risk of Islet Autoimmunity in Genetically At-Risk Children: A Mediation Analysis Using the

TEDDY Cohort. Aronsson CA, Tamura R, Vehik K, Uusitalo U, Yang J, Haller MJ, Toppari J, Hagopian W, McIndoe RA, Rewers MJ, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Norris JM, Virtanen SM, **Larsson HE.** *Pediatric Diabetes*. 2023;2023:3945064.
157. Development of a Short Form of the State Anxiety Inventory for Children At-Risk for Type 1 Diabetes. Driscoll KA, **Melin J,** Lynch KF, Smith LB, Johnson SB. *Pediatric Diabetes*. 2023 Oct 20;48(10):861-869.
158. Stahl M, Koletzko S, **Andrén Aronsson C**, Lindfors K, Liu E, **Agardh D;** TEDDY Study Group. Coeliac disease: what can we learn from prospective studies about disease risk? Lancet Child Adolesc Health.13:S2352-4642(23)00232-8, 2023.
159. Distinct transcriptomic profiles in children prior to the appearance of type 1 diabetes-linked islet autoantibodies and following enterovirus infection. Lin J, Moradi E, Salenius K, Lehtipuro S, Häkkinen T, Laiho JE, Oikarinen S, Randelin S, Parikh HM, Krischer JP, Toppari J, **Lernmark Å,** Petrosino JF, Ajami NJ, She JX, Hagopian WA, Rewers MJ, Lloyd RE, Rautajoki KJ, Hyöty H, Nykter M; TEDDY Study Group. *Nature Communications*. 2023 Nov 22;14(1):7630.
160. Associations of dietary patterns between age 9 and 24 months with risk of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. Hård Af Segerstad EM, Mramba LK, Liu X, Uusitalo U, Yang J, Norris J, Virtanen SM, Liu E, Kurppa K, Koletzko S, Ziegler AG, Toppari J, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, **Aronsson CA, Agardh D**; TEDDY study group. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023 Dec;118(6):1099-1105.
161. Factors assessed in the first year of a longitudinal study predict subsequent study visit compliance: the TEDDY study. Melin J, Lynch KF, **Lundgren M, Aronsson CA, Larsson HE**, Johnson SB. *European Journal of Medical Research*. 2023 Dec 15;28(1):592.