

Sändningslista:

Karin Christensson, Rita Jedlert, Ann-Sofi Bennheden, Carl-David Agardh, Jan Eric Andersson, Helen Nyman, Thomas Ekström, Lisbeth Hedenus, Sven Montan, Annette Hansson, Carl-Erik Flodmark, Johan Cosmo, Britt-Louise Jönsson, Claes Lindoff, Lund BB, Ystad BB.

TEDDY-studien: Årsrapport 2006

Bakgrund och frågeställningar

Typ 1 diabetes hos barn ökar i Sverige med 5-6% per år. För närvarande diagnosticeras i genomsnitt två barn varje dag med sjukdomen. Typ 1 diabetes drabbar barn i allt yngre åldrar vilket är förenat med en sämre prognos och risk för en tidigare utveckling av diabeteskomplikationer. Ett barn med typ 1 diabetes tvingas ta dagliga insulininjektioner för resten av livet, som förkortas med 10-15 år.

Det har beräknats att ca 1% av alla nyfödda i Sverige kommer att få typ 1 diabetes under sin livstid.

Ett ökat antal barn som får typ 1 diabetes kommer att öka pressen på svensk sjukvård, eftersom senkomplikationer kommer att uppträda i allt yngre åldrar.

Sjukdomen förklaras av att betacellerna i de Langerhanska öarna i pankreas förstörs av kroppens eget immunsystem. Sjukdomen är autoimmun. Långt innan diabetesdiagnos markeras denna process av autoantikroppar i blodet mot betacellsproteinerna GAD65, IA-2 eller insulin. Ett barn som utvecklar alla tre autoantikropparna kan räkna med att få typ 1 diabetes inom 1-5 år.

Typ 1 diabetes betraktas som en sjukdom som utvecklas i två steg.

Steg 1 är att autoimmunitet utvecklas mot betacellerna. Dessa attackeras av T-lymfocyter. Autoantikroppar mot GAD65, IA-2 och insulin bildas. Den första frågan är vad som gör att ett barn utvecklar autoimmunitet mot sina betaceller.

Steg 2 är att diabetes utvecklas. Frågan är vilka faktorer som avgör varför vissa barn med autoantikroppar bara går något år innan diabetes utvecklas medan andra barn kan gå flera år.

TEDDY-studien (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study)

Syftet med TEDDY-studien är att ta reda på vilka faktorer som triggar autoimmunitet mot betacellerna och vilka faktorer som avgör att diabetes utvecklas. TEDDY-studien är en internationell studie med sex kliniska center – tre i USA och tre i Europa. Studien bekostas i sin helhet av NIH. TEDDY-studien består av två delar.

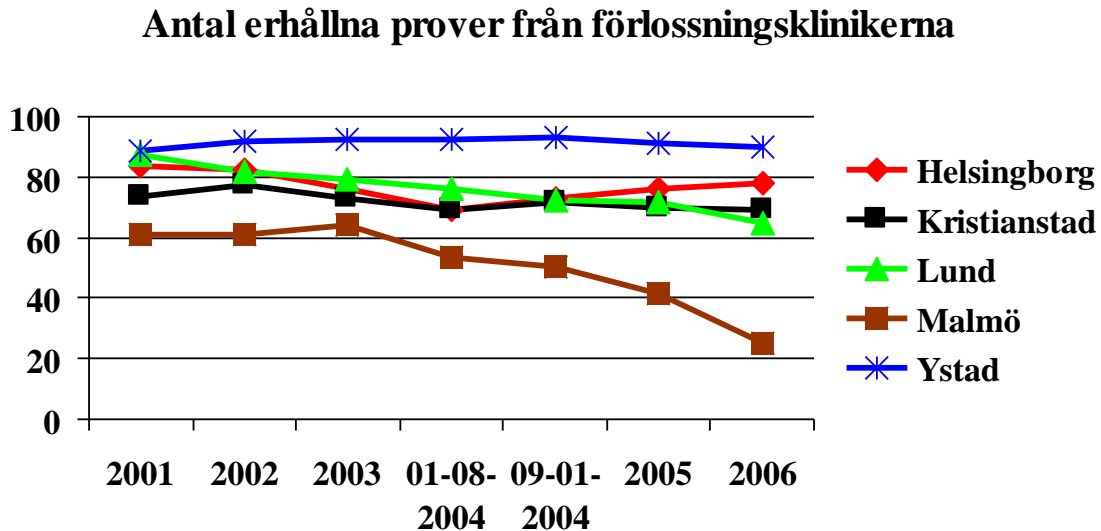
I den första, *urvalsdelen*, undersöks ett prov från navelsträngsblodet för barnets ärftliga risk för diabetes. Föräldrar till barn som inte har förhöjd ärftlig risk får besked om detta.

I den andra delen, *uppföljningsdelen*, kontaktas föräldrarna till barn med förhöjd ärftlig risk per telefon av en forskningssjuksköterska och erbjuds att delta i TEDDY-studien. Denna förklaras såväl muntligen som skriftligen. Föräldrarna informeras också om att studien ska pågå i till barnen är 15 år. Skriftligt samtycke ges vid det första besöket på TEDDY-mottagningen när barnet är 3-4,5 månader gammalt. Barnen besöker sedan TEDDY-mottagningen var 3:e månad fram till fyra års ålder. Därefter äger besöken rum två gånger om året. TEDDY-studien har mottagningar i Malmö, Helsingborg och Kristianstad.

TEDDY studiens urvalsdel.

Blivande föräldrar informeras om TEDDY-studien i en broschyr som delas ut på samtliga mödravårdscentraler i Region Skåne. Vi tror att denna information, som kompletteras med en video i samband med det orala glukostoleranstestet omkring vecka 28, är effektiv. I samband med förlossningen inhämtas muntligt samtycke från de blivande föräldrarna att man vill delta i TEDDY-studiens urvalsdel. Om föräldrarna samtycker droppas navelsträngsblod på filterpapper (liknande PKU-prov), som sedan skickas till CRC på Universitetssjukhuset MAS för HLA-typning (ärftlighetsbestämning).

Andelen erhållna navelsträngsprov i förhållande till antalet förlossningar från de olika förlossningsklinikerna i Region Skåne visas i Figur 1. Som jämförelse visas också andelen prov insamlade i DiPiS-studien, som föregick TEDDY. Det framgår att andelen TEDDY-prover är i stort sett densamma från samtliga förlossningskliniker med undantag från Malmö, där det skett en kraftig minskning.



Figur 1. *Frekvensen (%) av nyfödda barn i Skåne där ett navelsträngsprov har tagits för HLA typning i urvalsdelen för DiPiS-studien (t o m 31.8.2004) och för TEDDY-studien (fr o m 1.9.2004).*

Klagomål rörande TEDDYs screening har framförallt kommit från föräldrar som fött barn i Malmö pga av att förlossningen ej tagit prov på barnet och man således ej fått möjlighet att delta i TEDDY-studien. TEDDY-studiens urvalsdelen planeras pågå t o m december 2009.

Antalet barn som hittills har screenats för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes visas i Tabell 1. Efter två års screening har 20.641 nyfödda barn deltagit i urvalsdelen. Totalt har 7,5% av nyfödda barn i Skåne förhöjd risk för typ 1 diabetes och kan inbjudas att delta i TEDDYs uppföljningsdel.

Tabell 1. Antal nyfödda barn som screenats genom HLA-typning av navelsträngsblod för förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes vid samtliga kliniska center (resultat t o m 20.2.2007).

Klinik	Antal screenade barn		Totalt
	Första gradssläktingar	Allmänheten	
Colorado	330	21.730	22.060
Finland	310	26.046	26.356
Georgia	303	30.916	31.219
Tyskland	618	8.897	9.515
<i>Sverige (Skåne)</i>	<i>421</i>	<i>20.220</i>	<i>20.641</i>
Washington	194	27.703	27.897
Totalt	2.176	135.512	137.688

Till gruppen förstegradssläktingar hänförs barn som har en mamma, pappa eller ett syskon med diabetes. Barn som har ett syskon eller en pappa, men inte en mamma med typ 1 diabetes har en förhöjd risk att få autoantikroppar och senare diabetes jämfört med allmänheten.

Vem får vara med i TEDDY?

Det är känt vilka HLA-genotyper ett barn skall ha för att riskera att utveckla diabetes. I studier av svenska barn som fått diabetes ingår två haplotyper, HLA DQ2 och DQ8. Dessa två haplotyper finns i olika kombinationer med andra HLA DQ-typer.

Nära 90% av alla barn i Sverige som utvecklar diabetes har DQ2, DQ8, eller bägge två.

Det framgår av Tabell 2 att 7,9% av nyfödda barn födda i Skåne har förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes. Denna frekvens är högst bland de deltagande TEDDY klinikerna - till och med högre än frekvensen i Finland, som är det land med högst incidens av typ 1 diabetes i världen. Sverige ligger på andra plats.

Tabell 2. Antal screenade barn med förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes (eligible) vid samtliga kliniska center (resultat t o m 20.2.2007).

Klinik	Antal barn med förhöjd risk enl TEDDYs inklusionskriterier			
	Förstagrads-släktingar	Allmänheten	Totalt	% eligible
Colorado	71	1.021	1.092	5,5
Finland	108	1.431	1.539	5,9
Georgia	51	996	1.047	3,5
Tyskland	117	343	460	5,0
Sverige (Skåne)	76	1.480	1.556	7,9
Washington	39	936	975	3,8
Totalt	462	6.207	6.669	5,1

Hur många familjer går med i TEDDY studien?

Antalet familjer som önskar vara med i TEDDY-studien framgår av Tabell 3. Bland svenska föräldrar där ingen i familjen har diabetes deltar 69% och bland familjer med förstagrads-släktingar är deltagandefrekvensen 72%.

Tabell 3. Deltagare i TEDDY studiens uppföljningsdel vid samtliga kliniska center (Resultat t o m 20.2.2007).

Klinik	Antal barn som deltar i TEDDY studiens uppföljning.			
	Förstagrads-släktingar	Allmänheten	Totalt	% deltagande
Colorado	40	330	370	37
Finland	52	640	692	48
Georgia	19	240	259	28
Tyskland	84	90	174	47
Sverige (Skåne)	50	934	984	69
Washington	22	195	217	27
Totalt	267	2.429	2.696	45

% är procent deltagande i förhållande till "eligible" i Tabell 2.

Som framgår av ovanstående tabeller är Sverige (dvs Skåne) det kliniska center som flest barn har högst andel föräldrar som önskar delta och dessutom har flest barn i studien.

TEDDYs sponsor (NIH) har beslutat att TEDDYs urvalsstudie skall fortsätta tom december 2009 för att få ihop de 7200 barn som skall ingå i studien.

Flera barn i den svenska delen av TEDDY har utvecklat en eller flera antikroppar (Tabell 4). Prov för antikroppar tas var tredje månad vid besök på TEDDY-mottagningen. Barn som föds till en mamma som har typ 1 diabetes har ofta antikroppar vid 3 månader,

eftersom mammans antikroppar passerar placentan. Dessa antikroppar försvinner under barnets första levnadsår. I tabellen visas barn med ”egna” antikroppar. En eller flera antikroppar kan utvecklas från början, nya kan tillkomma och ibland kan antikroppar försvinna. Mönstret för hur antikroppar uppstår och eventuellt försvinner studeras också i TEDDY.

Tabell 4. Barn i den svenska delen av TEDDY studien som har utvecklat antikroppar.

F/P	3 mån	6 mån	9 mån	12 mån	15 mån	18 mån	21 mån	24 mån	27 mån
P	Neg	+	+++ *						
F	Neg	+	+	+++ *					
P	Neg	Neg	+	+	+	++	+++	+++	+++
P	Neg	Neg	+	+	++	+++	++		
P	Neg	Neg	Neg	Neg	++	++	+		
F	Neg	Neg	+	+++	+++	+++	++		
P	Neg	Neg	Neg	Neg	+	++	++		
P	Neg	Neg	Neg	+	++	+++	++		
P	Neg	Neg	Neg	Neg	+	+++			
P	Neg	Neg	+	+	Neg	Neg			
P	Neg	Neg	+	++	++	+++			
F	Neg	Neg	+	++	++	++			
P	Neg	Neg	++	++					
P	Neg	Neg	+						

F/P är flicka/pojke. Antikroppar visas som negativa (Neg) eller som positiva (+). Ett barn med +++ betyder att antikroppar mot GAD65, IA-2 och insulin är positiva. Barn med tre antikroppar har högst risk att utveckla diabetes.

** De två första barnen utvecklade diabetes vid 11 respektive 12 månaders ålder.*

Det finns just nu 10 barn som har två eller flera antikroppar vid mer än ett besök på TEDDY-mottagningen. Om och när dessa barn utvecklar diabetes är det ingen som vet. Vid ett eventuellt insjuknande är dock utsikterna goda att dessa barn inte insjuknar med klassiska diabetessymptom som ökad törst, flitiga toalett besök, viktninskning och i värsta fall ketoacidosis. Barnen följs regelbundet på någon av TEDDY-mottagningarna och föräldrarna är informerade om att ta kontakt med TEDDY-mottagningen om de misstänker att något inte står rätt till.

Två TEDDY-barn har utvecklat diabetes vid 11 månaders respektive 12 månaders ålder. Klassiska diabetessymptom med undantag av högt blodsocker hade ej hunnit utvecklas hos det första barnet och en allvarlig ketoacidosis förhindrades i det andra. Diabetes utvecklas oerhört snabbt hos små barn. Små barn med ketoacidosis kan utveckla hjärnödem vilket är ett livshotande tillstånd.

Ju tidigare diabetesdiagnosen kan ställas desto bättre är patientens egenproduktion av insulin. En bättre egenproduktion kan senarelägga följsjukdomarna retinopati, nefropati, neuropati eller makrovaskulär sjukdom.

Hur ska TEDDY-studiens frågeställningar besvaras?

I samband med varje TEDDY besök tas blodprov på barnet. En del av blodprovet analyseras för autoantikroppar mot GAD, IA-2 och insulin vid ett av studiens två referenslaboratorier. Föräldrarna informeras om provsvaret vid nästa TEDDY-besök. Vid varje besök inhämtar forskningssjuksköterskorna en rad upplysningar om vad som har hänt barnet sedan sista besöket och går igenom den 3-dagars kostregistrering som föräldrarna gör före besöket. En gång i månaden skickar familjen in ett avföringsprov. Föräldrarnas psykologiska reaktioner av att vara med i studien följs upp med jämna mellanrum.

TEDDY är en s.k. ”nested case-control” –studie. När ett tillräckligt antal barn har utvecklat autoantikroppar blir det möjligt att analysera och jämföra prover från barn som fått antikroppar med väl matchade kontroller för att ta reda på vilket sätt de två grupperna skiljer sig åt. Således kommer virus, exponering för omgivningsfaktorer, intag av vissa födoämnen etc att undersökas för att avslöja varför vissa barn med förhöjd ärftig risk för typ 1 diabetes utvecklar autoantikroppar medan andra barn med samma förhöjda risk inte gör det. På samma sätt kan man studera varför barn med autoantikroppar utvecklar diabetes.

Tabell 4. TEDDY-studiens inkomster och utgifter samt resultat under 2006.

Intäkter *	
Grundanslag	4 530 tkr
Urvalsstudien (7 900 analyserade navelsträngsprover)	3 031 tkr
Uppföljningsstudien	3 477 tkr
Summa intäkter	11 038 tkr
Kostnader **	
Personalkostnader Uppföljning	4 231 tkr
Personalkostnader Urval	1 577 tkr
Personal Administration Region Skåne	507 tkr
Hyseskostnader	890 tkr
Reseersättning till föräldrar	296 tkr
Reagenser och läkemedel	873 tkr
Gemensamma kostnader Lunds Universitet	243 tkr
Gemensamma kostnader UMAS	712 tkr
Övriga kostnader	1 047 tkr
Summa kostnader	10 461 tkr
Resultat 2006	+ 577 tkr

* Intäkterna är kvartal 4 2005 till kvartal 3 2006

** Kostnaderna är för hela 2006

TEDDY studiens finansiering.

Teddy-studien kommer att finansieras från National Institutes of Health (NIH) fram till 2024. Studien får ett grundanslag på c:a USD 600 000 (c:a 4,2 MSEK) per år. Resten av anslaget utgörs av ersättning för varje besök, blodprov, ifyllda frågeformulär, inskickade avföringsprov etc., vilket betyder att storleken på anslaget är beroende av vad TEDDY presterar. I tabell 5 redovisas TEDDY studiens resultat under 2006.

Ersättning för administrativt stöd från Lunds Universitet utgår med 8% i ”Facilities & Administration cost” som NIH betalar direkt till Lunds Universitet. Region Skåne fakturerar TEDDY-studien för löneadministration och andra administrativa kostnader.

Slutord

TEDDY-studien tackar personalen på Region Skånes Mödravårdscentraler för det arbete de lägger ned på att informera blivande föräldrar om TEDDY-studien.

Personalen på Region Skånes fem förlossningskliniker tackas också för att blodprov tas från navelsträngen på en stor andel av de nyfödda barnen. Vi förväntar att Malmös nedåtgående kurva ska vända uppåt igen. Ett antal avvikelser har dokumenterats där föräldrar har klagat på ett navelsträngsprovet inte har tagits vilket har resulterat i att barnet inte har kunnat delta trots att föräldrarna önskade detta.

Vi tackar Barn- och Ungdomsmottagningen vid Centralsjukhuset i Kristianstad, UMAS Endokrinologiska klinik och UMAS ledning och redovisningsavdelning för det goda samarbetet.

Vi hoppas att forskningssjuksköterskornas verksamhetstillhörighet skall kunna lösas så att deras anställningsförhållanden, lönesättning och lönerevision kan fungera på ett tillfredsställande sätt.

TEDDY studiens personal.

Totalt avlönas 18 heltidstjänster med anslaget och prestationsersättningen från National Institutes of Health.

Urvalsdelen

Anita Nilsson, Barbro Gustavsson, Ida Hansson, Thea Massadakis, Mai Liljegren.

Uppföljningsdelen

Monica Sedig Järvirova, Åsa Wimar, Elli Karlsson, Eva Andersson, Marie Andersson-Turpenien, Birgitta Sjöberg, Anne Wallin, Ulla Marie Carlsson, Carina Törn, Joanna Gerardsson, Maria Markán, Ingrid Wigheden, Carin Andrén Aronsson, Sylvia Biancon Svensson, Anna Hansson.

IT stöd

Peter Almgren och Johan Hultman.

Studiegrupp

Åke Lernmark, Barbro Lernmark, Gertie Hansson, Sten A. Ivarsson, Helena Larsson, Daniel Agardh, Corrado Cilio, Jan Neiderud och Karin Larsson.

Ledningsgrupp

Åke Lernmark (huvudansvarig), Barbro Lernmark (studiesamordnare), Gertie Hansson, Anita Nilsson, Carina Törn och Thomas Gard.

TEDDY publikationer.

The TEDDY Study Group: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: Study Design, accepted by *Pediatric Diabetes*.

Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, Simell OG, She JX, Ziegler AG, Krischer JP, Akolkar B. for the TEDDY Study Group: TEDDY--The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1079:320-326, 2006.

Lernmark B: Varför får barn typ 1-diabetes? *Primärvårdens Nyheter* 14(12):31-34, 2006.