

Miten TEDDY seuloo tyypin 1 diabetesriskin?

Minna Kiviniemi, Robert Hermann, Jussi Nurmi, Anette G. Ziegler, Mikael Knip, Olli Simell, Riitta Veijola, Timo Lövgren, Jorma Ilonen ja TEDDY-tutkimusryhmä
("A High-Throughput Population Screening System for the Estimation of Genetic Risk for Type 1 Diabetes: An Application for the TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) Study," julkaistu *Diabetes Technology & Therapeutics* -aikakausjulkaisussa vuonna 2007)

- Potentiaaliset TEDDY-tutkimushenkilöt valittiin sen perusteella, esiintyikö heidän veressään HLA DR ja DQ -geenejä, jotka liitetään riskiin sairastua tyypin 1 diabetekseen.
- TEDDY-tutkimuksessa kehitettiin vakioitu seulontajärjestelmä, jolla pyrittiin tunnistamaan, keillä osallistujista oli suuri tyypin 1 diabetesriski. Käytännönläheisen seulontamenetelmän avulla TEDDY-tutkimuksessa kyettiin seulomaan nopeasti ja kustannustehokkaasti tuhansia näytteitä.

Seulontamenetelmiemme laadunvarmistus

Paul Dantonio, Nancy Meredith-Molloy, William A. Hagopian, Jin Xiong She, Beena Akolkar, Suzanne K. Cordovado, Miyono Hendrix, L. Omar Henderson, W. Harry Hannon ja Robert F. Vogt
("Proficiency Testing of Human Leukocyte Antigen-DR and Human Leukocyte Antigen-DQ Genetic Risk Assessment for Type 1 Diabetes Using Dried Blood Spots," julkaistu *Journal of Diabetes Science and Technology* -aikakausjulkaisussa vuonna 2010)

- The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Yhdysvaltain sairauksien valvonnasta ja ehkäisystä vastaava viranomainen, käyttää kahdenlaisia laadunvarmistusohjelmia tyypin 1 diabeteksen tutkimuksessa, ja niissä hyödynnetään geenitestausta potilaan riskin arvioimiseksi: kaikkien laboratorioiden käytettävissä oleva vapaaehtoinen neljännesvuosittain toteutettava pätevyystestausohjelma (VQPT) ja pakollinen vuosittainen pätevyystestausvaatimus (PT) TEDDY-laboratorioille.
- Kaikki TEDDY-laboratoriot tuottivat erittäin täsmälliset ja pätevät tulokset riskiarvioinnissa.

Ennustuksia siitä, miksi osallistujat, joilla ei ole suvussa tyypin 1 diabetesta, päättävät poistua tutkimuksesta ennenaikaisesti

Suzanne Bennett Johnson, Hye-Seung Lee, Judy Baxter, Barbro Lernmark, Roswith Roth ja Tuula Simell TEDDY-tutkimusryhmän puolesta

("The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: predictors of Early Study Withdrawal Among Participants with No Family History of Type 1 Diabetes," julkaistu *Pediatric Diabetes* -aikakausjulkaisussa vuonna 2010)

- Oli useita syitä siihen, miksi osallistujat, joilla ei ole suvussa tyypin 1 diabetesta, lähtivät TEDDY-tutkimuksesta ennenaikaisesti ensimmäisenä vuonna. Näitä syitä olivat esimerkiksi:
 - Asuinmaa: Yhdysvalloissa ja Saksassa oli enemmän tutkimuksesta ennenaikaisesti lähteneitä perheitä kuin Suomessa ja Ruotsissa.
 - Ennenaikaisesti lähteneet äidit olivat yli kaksi vuotta nuorempia kuin he, jotka jatkoivat TEDDY-tutkimuksessa.
 - Perheet, joissa oli riskiryhmään kuuluvia tyttövauvoja, jättivät tutkimuksen todennäköisemmin kesken kuin perheet, joissa oli riskiryhmään kuuluvia poikavauvoja.
 - Käytös ja elämäntyyli äitiysaikana: äidit, jotka tupakoivat raskausaikanaan, kertoivat olevansa kokonaan juomatta alkoholia viimeisen raskauskolmanneksen aikana (vs. äidit, jotka joivat alkoholia silloin tällöin), tai jotka vähensivät työtuntejaan, jättivät työnsä tai

eivät työskennelleet lainkaan odotusaikana, jättivät todennäköisimmin tutkimuksen kesken.

- Perheet jäivät hieman todennäköisemmin pois tutkimuksesta, jos isät eivät osallistuneet tutkimukseen.
- Äidit, jotka olivat huolissaan lastensa rikistä sairastua tyypin 1 diabetekseen, tai jotka olivat aliarvioineet lapsensa sairastumisriskin, jättivät todennäköisemmin tutkimuksen kesken ensimmäisen vuoden aikana.
- Tutkimusryhmä hyödynsi tätä tietoa ja tarjosi lisätukea niille TEDDY-perheille, jotka olivat vaarassa jättää tutkimuksen kesken. Näitä löydöksiä voitaisiin myös hyödyntää tulevilla lastentautien tutkimuksissa, jotka alkavat lapsen ollessa vielä vauva.

Korkeaan rikiryhmään kuuluvien osallistujien syntymäkoon vertailu TEDDY-maittain

Ylva Sterner, Hye-Seung Lee, Helena Larsson, Christiane Winkler, Wendy McLeod, Kristian Lynch, Desmond Schatz ja Åke Lernmark TEDDY-tutkimusryhmän puolesta

(“Country-specific birth weight and length in type 1 diabetes high-risk HLA genotypes in combination with prenatal characteristics,” julkaistu *Journal of Perinatology* -aikakausjulkaisussa vuonna 2011)

- TEDDY-tutkijat havaitsivat, että syntymäkoolla (paino ja pituus) ei ole eroa neljän TEDDY-maan välillä lapsilla, joilla oli tyypin 1 diabetesriskin aiheuttavia geneettisiä tekijöitä (ihmisen leukosyyttiantigeenin DR-DQ-genotyypit).
- Tutkimus tukee käsitystä siitä, että raskauden ja varhaislapsuuden aikaiset ympäristötekijät saattavat myötävaikuttaa lapsen riskialttiuteen sairastua tyypin 1 diabetekseen.

Kustannustehokkaiden seulontatapojen kehittäminen laajoja tutkimuksia varten

William Hagopian, Henry Erlich, Åke Lernmark, Marian Rewers, Anette G. Ziegler, Olli Simell, Beena Akolkar, Robert Vogt, Alan Blair, Jorma Ilonen, Jeffrey Krischer ja Jin Xiong She (“The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): Genetic Criteria and International Diabetes Risk Screening of 421,000 Infants,” julkaistu *Pediatric Diabetes* -aikakausjulkaisussa vuonna 2011)

- TEDDY-tutkijat kehittivät kustannustehokkaan seulontasuunnitelman sellaisten lasten tunnistamiseksi, joilla on suuri tyypin 1 diabetekseen liittyvä geneettinen riski (ihmisen leukosyyttiantigeenin DR-DQ-genotyypit). Seulontakeskukset kertoivat, että menetelmä on 99 % luotettava

Kuka osallistuu TEDDY-tutkimukseen?

Barbro Lernmark, Suzanne Bennett Johnson, Kendra Vehik, Laura Smith, Lori Ballard, Judy Baxter, Wendy McLeod, Roswith Roth ja Tuula Simell TEDDY-tutkimusryhmän puolesta

(“Enrollment Experiences in a Pediatric Longitudinal Observational Study: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study,” julkaistu *Contemporary Clinical Trials* -aikakausjulkaisussa vuonna 2011)

- TEDDY-vauvat on luokiteltu kuuluviksi joko yleisväestöön (GP) tai niihin, joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on tyypin 1 diabetes (FDR).
- Potentiaaliset TEDDY-tutkimushenkilöt jaettiin kolmeen kategoriaan: osallistuneet (liittyneet tutkimukseen), poissuljetut (hylättiin koska eivät täyttäneet kriteerejä) ja osallistumisesta kieltäytyneet (perhe jättäytynyt pois tutkimuksesta). Syyt osallistumisesta kieltäytymiselle olivat kuitenkin samanlaisia kaikissa maissa ja GP/FDR-populaatioissa.

- Osallistujamääriä vertailtaessa löytyi maiden värisiä eroja: Osallistujamäärä oli suurin Ruotsissa; Yhdysvalloissa oli eniten poissuljettuja perheitä, koska nämä eivät täyttäneet tutkimuksen kriteerejä, ja Suomessa osallistumisesta kieltäytyneiden perheiden määrä oli suurin.
 - Perheet osallistuivat todennäköisemmin, jos ne tulivat eurooppalaisesta maasta, niillä oli toinen lapsi TEDDY-tutkimuksen piirissä, vauva oli ainoa lapsi, tai vauvalla oli vanhempi äiti. Lisäksi FDR-vauvat osallistuivat todennäköisemmin kuin GP-vauvat.
 - Yleisin syy poissulkemiseen oli se, että perheeseen ei saatu uudelleen yhteyttä.
 - Kieltäytymissyitä liittyivät yleensä tutkimusmenetelmiin, kuten verinäytteiden ottoon, tai ne olivat perhesyitä, kuten että oltiin liian kiireisiä ja pelättiin, ettei pystytä suoriutumaan tutkimusaikataulusta.
- Maakohtaiset arviot ovat tärkeitä osallistujamäärien arvioimiseksi pitkäaikaisissa lastentauteihin liittyvissä tutkimuksissa. Tämän tutkimuksen perusteella tutkijoiden pitäisi varautua pienempiin osallistujamääriin, jos tutkimus kohdistuu yleisväestöön, tai se sisältää kivuliaita toimenpiteitä tai asettaa perheille monia erilaisia vaatimuksia.