



Algemene gegevens	
PPS-nummer	AF17068
Titel	Effecten van maternale insuline resistentie en hyperglycemie tijdens zwangerschap
Thema	Voeding & Gezondheid
Uitvoerende kennisinstelling(en)	UMCG & MCL
Projectleider onderzoek (naam + emailadres)	Maaïke H. Oosterveer m.o.oosterveer@umcg.nl
Penvoerder (namens private partijen)	Marieke Abrahamse-Berkeveld marieke.abrahamse@danone.com
Contactpersoon overheid (indien relevant)	Ineke De Boer
Adres projectwebsite	N.v.t. (zie verslag voor uitleg)
Startdatum	1 januari 2018
Einddatum	31 december 2022
Goedkeuring penvoerder/consortium	
De jaarrapportage dient te worden besproken met de penvoerder/het consortium. De TKI's nemen graag kennis van eventuele opmerkingen over de jaarrapportage.	
De penvoerder heeft namens het consortium de jaarrapportage	<input checked="" type="checkbox"/> goedgekeurd <input type="checkbox"/> niet goedgekeurd
Eventuele opmerkingen over de jaarrapportage:	

Inhoudelijke samenvatting van het project	
Probleemomschrijving	Veranderingen in insuline gevoeligheid in de moeder zijn gerelateerd aan het risico van ongebalanceerde groei in het kind (risico op verhoogde vetweefselaanleg) in de nakomelingen.
Doelen van het project	<p>Binnen de studie ligt de primaire focus van de metingen op:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- De glucose en insuline response na een maaltijd tolerantie test (MTT) tijdens het tweede trimester (12-16 wk), derde trimester (24-28 wk) en postpartum (3 mo) en een vergelijking met uitkomsten uit een reguliere glucosetolerantie test (24-28 wk). 2- De associatie van de glucose en insuline respons, gevoeligheid en plasma lipiden met zwangerschapsuitkomsten zoals: <ul style="list-style-type: none"> • Moeder: zwangerschaps-complicaties, herstel van insuline gevoeligheid en gewichtsonwikkeling postpartum • Kind: foetale groei, zwangerschap /geboorte uitkomsten en groei en lichaamscompositie ontwikkeling tussen 0 en 6 maanden <p>Deze studie zal ons gedetailleerde inzichten leveren in het verloop van glucose respons en insuline gevoeligheid in een groep met een verhoogd risico op de ontwikkeling van afwijkingen in het glucose metabolisme en zwangerschapsdiabetes.</p> <p>De uitkomsten van deze prospectieve studie kunnen een basis vormen voor het ontwikkelen van meer gerichte zorg, begeleiding en ondersteuning (waaronder nutritionele interventie en support) van de</p>

	<p>moeders en kinderen geboren uit deze verhoogd risico zwangerschappen.</p> <p>Daarnaast kunnen de resultaten helpen voor het opzetten van vervolgstudies om naar de effectiviteit van interventies te kijken, te weten:</p> <p>1- Een nutritionele interventie in een goed gedefinieerde risicogroep gericht op betere 'management' van het glucosemetabolisme met focus op uitkomsten in moeder en kind (fase 2a/2b studie (proof of concept) en/of fase 3 studie, efficacy).</p> <p>3- Het testen van de MTT in een randomized controlled studie setting voor valideren als diagnostische tool vroeger in de zwangerschap</p> <p>Dergelijke studies kunnen leiden tot aanpassingen in de reguliere zorg van de NVOG-richtlijnen en in de toekomst tot een mogelijk meer preventieve aanpak om zwangerschapsdiabetes te voorkomen.</p>
--	---

Resultaten	
Beoogde resultaten 2020	<p>Studie inclusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UMCG: start inclusie via polikliniek en geïnteresseerde verloskundige praktijken in Groningen en omgeving • MCL: start inclusie via polikliniek en geïnteresseerde verloskundige centra in Leeuwarden en omgeving <p>Studie uitvoer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Activeren en blijven afstemmen van de recruitment strategie met meerdere partijen binnen en buiten het ziekenhuis • Organisatie studie bezoeken incl. voorbereiding afstemmen met apotheek, lab en transport/opslag faciliteiten • Finaliseren en Invullen van het elektronisch patiëntendossier per deelnemer in Red CAP • Werkprotocollen ontwikkelen voor de inclusie en elke klinische visite waarbinnen testen of vragenlijsten worden afgenomen aanpassen indien nodig -> METc melding • Installatie en scholing t.b.v. studie specifieke handelingen bijvoorbeeld Skinfold metingen MCL & UMCG, Peapod metingen in zuigelingen
Behaalde resultaten 2020	<p><u>Studie verloop:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Eerste inclusie UMCG op 6 Februari; eerste inclusie MCL op 12 Februari; Totaal zijn er nu 12 inclusies op beide locaties gerealiseerd 2- Binnen de polikliniek Gynaecologie & Obstetrie en Fertilititeit worden nieuwe patiënten nu standaard gescreend en mogelijke geschikte deelnemers geïnformeerd over de studie. Afdelingsmedewerkers worden regelmatig geïnformeerd over de studie in herhaalde presentaties tijdens de overdracht en 1 op 1 afspraken. 3- Binnen het MCL en met een aantal specifieke praktijken in Friesland zijn contacten voor screening voor geschikte deelnemers gelegd: regelmatig overleg en afstemming vindt plaats. 4- Elektronisch patiëntendossier: na een check en validatie periode in Maart 2020 in gebruik genomen. 5- Protocol apotheek voor toevoeging van stabiele glucose isotopen aan MTT en OGTT is gefinaliseerd en geïmplementeerd na de eerste 5 inclusies in de studie in UMCG en MCL. Inmiddels is de toevoeging bij 5 MTT testen van deelnemers geïncludeerd daarna doorgevoerd.

- 6- Eind 2020 is uiteindelijk de pea pod binnen het UMCG geïnstalleerd en gevalideerd (vertraging als gevolg van COVID-maatregelen en protocollen): onderzoekers zijn getraind in gebruik en de eerste 3 pea pod metingen in jonge zuigelingen zijn inmiddels afgerond.
- 7- Een eerste METc amendement ingediend (aanpassingen flyer, patio informatie en in het studieprotocol (t.a.v. antropologische metingen): indiening 11 nov 2020; aanvullende goedkeuring verkregen op 17 december 2020

Studie recruitment:

Na de eerste inclusies in het UMCG op 6 Feb 2020 en een week later, op 12 Feb, in het MCL is medio maart de inclusie als gevolg van de Covid maatregelen volledig stopgezet. Gemaakte afspraken met nieuwe deelnemers na 13 maart zijn komen te vervallen (n=4). De inmiddels geïnccludeerde deelnemers zijn in de studie gebleven, maar bij de meeste deelnemers zijn als gevolg van de maatregelen enkele specifieke meetmomenten gemist. In overleg met de METc is besloten tot een "zachte stop" waarbij vragenlijsten van deelnemers zoveel mogelijk online uitgevoerd zijn tot het moment dat metingen en testen in het ziekenhuis weer mogelijk waren. Vanaf Juli-Augustus, toen de COVID-maatregelen op beide sites werden afgeschaald, is opnieuw ingezet in opstart van screening en inclusie. Deze blijft (ver) achter bij de ramingen door alle COVID gerelateerde regels en beperkingen t.a.v. afstand, consultatie en als gevolg van de nieuwe lock down en bijstelling van de regels t.a.v. het patiëntgebonden onderzoek binnen het ziekenhuis. Deze gecompliceerde situatie zorgt helaas ook voor minder interesse in deelname aan de studie bij mogelijke deelnemers. Ondanks al deze beperkingen is het ons gelukt inmiddels 12 personen in de studie te includeren. Dit aantal blijft natuurlijk ruim achter bij het beoogde doel en als gevolg van de huidige beperkingen zal de inclusiesnelheid voor de studie voorlopig nog niet omhoog kunnen.

Gedurende het jaar is regelmatig ingezet op maximaal benutten van alle mogelijkheden voor metingen in en recruitment van studie deelnemers via andere wegen, te weten:

- Poli gynaecologie MCL
- Produceren van een kort videoboodschap met uitleg over de studie: delen van de QR-code en YouTube link via Facebookpagina van de studie en via LinkedIn en met alle betrokken afdelingen en in de informatiefolders
- Aanschrijven en contact houden met verloskundige praktijken met de aangepaste folder en voorlichting inclusief de QR-code van de trailer van de PROMIS-studie

We hopen hiermee de huidige inclusie soepeler te laten verlopen. Daarnaast zal door inhuizen van de stadspraktijk binnen het UMCG, in 2021 ook mogelijk inclusie via de eerste lijn verder gestalte kunnen krijgen. We zullen ook inzetten op vroege interim analyse na lagere inclusie aantallen (zie mutatieformulier voor verdere uitleg) om inzichten te krijgen in het totaal aantal benodigde deelnemers aan de studie op basis van de primaire uitkomsten, e.g. glucose en insuline analyse. We verwachten dat deze aantallen aanzienlijk lager zullen liggen dan de origineel aangegeven aantallen in de METc aanvraag.

Studie metingen

Peapod (lichaamscompositie in kinderen 0-6 maanden)

De PeaPod die eind 2019 met financiële ondersteuning van Nutricia Nederland was aangeschaft is met aanzienlijke vertraging i.v.m. de implementatie van COVID-maatregelen pas begin november binnen het UMCG geïnstalleerd. Het beheer is met het Bureau Wetenschappelijk Onderzoek van de kliniek en de UMCG facilitaire diensten afgestemd en geeft voorrang aan metingen voor de PROMIS-studie. Training van de

	<p>verantwoordelijke vaste medewerkers van het Beatrix Kinderziekenhuis alsmede ook de PhD studenten op het PROMIS-project heeft inmiddels plaats gevonden en de eerste 3 metingen van lichaamscompositie van zuigelingen, geboren binnen de studie hebben in december plaats gevonden.</p> <p><u>Aanvullende onderzoeksplannen</u> In verband met de achterblijvende inclusie binnen de studie als gevolg van de Covid situatie zijn er een aantal alternatieve mogelijkheden voor data verzameling nader uitgewerkt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Er is veel tijd besteed aan het werken aan het systematice review van vroege markers van insuline gevoeligheid. Een eerste analyse met focus op analyse van markers gevonden voor de zwangerschap en het eerste trimester van verschillende doelgroepen (gezond, en at risk) wordt uitgevoerd. 2- Een ander, specifiek onderzoeksvoorstel waarbij we gebruik willen maken van reeds verzamelde bloedmonsters binnen de lopende LifeLines Next cohortstudie is opgevolgd met een aanvraag die inmiddels ter beoordeling bij de stuurgroep ligt. Dit betreft een verzoek tot uitvoer van glucose en insuline bepalingen in bloedmonsters verzameld rond 12 weken zwangerschap in een populatie gezonde vrouwen. Deze data kunnen ons meer inzicht geven in de normale variatie in baseline karakteristieken in een bredere doelgroep zonder expliciete risico factoren voor zwangerschapsdiabetes en helpen bij data interpretatie binnen de PROMIS-studie. <p><u>Training & certificatie</u></p> <p>Kdekian, A. – P284859 Complete Presentation skills masterclass for every occasion CPS Workshop - Negotiation skills</p> <p>Peapod training (Kdekian, A; Sietzema, M) door COSMED; leggen van verdere contacten met AMC kindergeneeskunde waar al ruime ervaring is opgedaan in gebruik van de Peapod binnen klinische studies.</p> <p>PROSPERO registratie van systematic review "early pregnancy markers of maternal hyperglycemic control" (MS-AK)</p> <p>Daarnaast is beperkt deelgenomen aan een aantal internationale congressen en meetings:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kdekian, A.: Jong NVDO Workshops/Master classes/Summer school 17-01-2020 18-01-2020 - Van der Beek, E; Lutgers, H; Sietzema, M; Kdekian, A: Annual Diabetes Research Meeting (ADDRM, virtual meeting 28 nov)
<p>Beoogde resultaten 2021</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verder verbeteren van de planning en organisatie van de studie en onderhouden van contacten en netwerk middels ondersteuning door een of meerdere research verpleegkundige(n) op beide locaties. 2. Continueren en waar en wanneer mogelijk verdere intensivering van studie recruitment via verschillende routes; uitvoer diverse metingen en testen volgens studieprotocol binnen aangepaste COVID-regels. 3. Pilot analyse van MTT1 samples met toegevoegde stabiel gelabelde glucose (n=5) voor validatie van detectie in HPLC-analyse; eventueel aanpassen van dosering 4. Ontwikkelen van een statistisch analysis plan (SAP voor pilot en interim analyse zoals vermeld onder punt 5 en 6 5. Interim data-analyse en evaluatie van stabiele glucose isotopen toevoeging aan de MTT en OGTT (n=10 subjects): terugkoppeling naar de METc van eerste resultaten voor deze

	<p>toevoeging aan de eerste MTT (12-16 weken). Bevestiging van totaal benodigde aantal subjects voor de stabiele glucose isotopen (huidige inschatting is n=25).</p> <p>6. Voorbereiden van een interim analyse bij bereiken van de n=25 includeerde subjects voor uitvoer van MTT EN OGTT tussen de 24-28 weken -> interim analyse uitvoer. Bevestiging totaal aantal benodigde subjects voor de PROMIS-studie.</p>
--	---

<p>Opgeleverde producten in 2020? (Geef de titels en/of omschrijvingen van de producten/deliverables of een link naar de producten op de projectwebsite of andere openbare websites)</p> <p><u>Wetenschappelijke artikelen uit de groep relevant voor de studie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Yong HY, Shariff ZM, Rejali Z, Yusof BNM, Appannah G, Bindels J, Tee YS, van der Beek EM (2020). Early dietary patterns and risk of gestational diabetes mellitus (GDM). PLOS one, Jan 10;15(1):e0227246 2- Palaniveloo L, Yong HY, Shariff ZM, Bindels J, Tee YS, van der Beek EM. Early pregnancy BMI is associated with vitamin D deficiency among Malaysian pregnant women. (2020) Mal J Nutr 26:129-139 3- Yong HY, Shariff ZM, Yusof BNM, Rejali Z, Tee YYS, Bindels J, van der Beek EM (2020) Independent and combined effects of age, body mass index and gestational weight gain on the risk of gestational diabetes mellitus. Sci Rep 10:8486 4- Yong HY, Shariff ZM, Appannah G, Rejali Z, Yusof BNM, Bindels J, Tee YS, van der Beek EM (2020) Rate of gestational weight gain trajectory is associated with adverse pregnancy outcomes. Public Health Nutrition, 20:1-11 ePub ahead of print 5- Yong HY, Shariff ZM, Yusof BNM, Rejali Z, Bindels J, Tee YS, van der Beek EM (2020) High physical activity levels and high sedentary activity increased the risk of gestational diabetes mellitus among women with excessive gestational weight gain. BMC Pregnancy & Child Birth, 20:597-60 6- Shafaieizadeh S, Harvey L, Abrahamse-Berkeveld M, Muhandi L, van der Beek EM (2020) Gestational diabetes mellitus is associated with age-specific alterations in markers of adiposity in offspring: review of the literature IJERPH, 17:3187-3197 7- Salavati N, Vinke PC, Lewis F, Bakker MK, Erwich JHM Eline M. van der Beek EM (2020) Offspring birth weight is associated with specific preconception maternal food group intake: data from a linked population-based birth cohort. Nutrients, 12:31-73-3183 8- Terstappen F, Tol AJC, Gremmels H, Wever KE, Paauw ND, Joles JA, van der Beek EM, Lely AT (2020) Oral amino acid supplementation during pregnancy and fetal growth: a meta-analysis. Nutrients, accepted 9- Salavati N, Lewis F, Mubarik F, Bakker MK, Erwich JJHM, van der Beek EM (2020) Preconception macronutrient intake and its association with birth weight in a linked population-based birth cohort. PLOS One, accepted <p><u>Externe rapporten:</u></p> <p>Phd Thesis Nastaran Salivati RUG Groningen Jan 27th 'Maternal health, diet, placental development and pregnancy outcomes.'</p> <p><u>Artikelen in vakbladen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Voeding tijdens de eerste 1000 dagen: de rol van zwangerschapsdiabetes. Van der Beek EM, van Rooij M, van Eijnsden M. In: Voedings Magazine (Ned Zuivel Org), 2, 2020: pg 12-15; https://www.zuivelgezondheid.nl/wpcontent/uploads/Voedingbijzwangerschapsdiabetes.pdf <p><u>Inleidingen/posters tijdens workshops, congressen en symposia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- 27 Jan 2020 Symposium UMCG, Groningen: "Preconception environmental factors and placental morphometry in relation to pregnancy outcome": invited lecture EvdB "Growth & development during the first 1000 days: the role of maternal health & nutrition status 2- 5 Dec 2020 Webinar Hassanuddin University, Makassar, Sulawesi, Indonesia: Symposium on "The first 1000 days: facing the future from a child's window of opportunity": "Maternal health & nutrition status: consequences for offspring growth & development" <p><u>TV/ Radio / Social Media / Krant:</u></p> <p>PROMIS trailer QR code (zie attachment)</p>
--

Overig (Technieken, apparaten, methodes etc.):

RUG internship Michaela Fagon MSc thesis "Early insights in pregnancy in women and mice"