



### PPS-jaarrapportage 2018

De PPS-en die van start zijn gegaan onder aansturing van de topsectoren dienen jaarlijks te rapporteren over de inhoudelijke en financiële voortgang. Voor de inhoudelijke voortgang dient dit format gebruikt te worden. Voor PPS-en die in 2018 zijn afgerond is een apart format "PPS-eindrapportage" beschikbaar.

**De jaarrapportages worden integraal gepubliceerd op de websites van de TKI's/ topsector. Zorg er s.v.p. voor dat er geen vertrouwelijke zaken in de rapportage staat.**

De PPS-jaarrapportages dienen voor 1 maart 2019 te worden aangeleverd bij de TKI's via info@tkitu.nl of info@tki-agrifood.nl. Voor Wageningen Research loopt de aanlevering via een centraal punt.

Algemene gegevens	
PPS-nummer	<b>AF17068</b>
Titel	<b>Effecten van maternale insuline resistentie en hyperglycemie tijdens zwangerschap</b>
Thema	Voeding & Gezondheid
Uitvoerende kennisinstelling(en)	UMCG & MCL
Projectleider onderzoek (naam + emailadres)	Maaïke H. Oosterveer m.o.oosterveer@umcg.nl
Penvoerder (namens private partijen)	Eline M. van der Beek eline.vanderbeek@danone.com
Contactpersoon overheid	Ineke De Boer
Totale projectomvang (k€)	635k
Adres projectwebsite	Nvt (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:	

Planning en voortgang (indien er wijzigingen zijn t.o.v. het projectplan svp toelichten)	
Loopt de PPS volgens planning?	Ja, grotendeels (zie reporting); er is wel vertraging van de start van de studie zelf door latere aanstelling van de PhD student dan gepland.
Zijn er wijzigingen in het consortium/de projectpartners?	Neen
Is er sprake van vertraging en/of uitgestelde opleverdatum?	Dit project bevindt zich in de opstartfase, de aangegeven planning is op enkele punten aangepast aan de realiteit en een aangepaste planning is bijgevoegd in de rapportage. Deze aanpassingen waren vooraf meegewogen in de aangegeven projectduur en leveren geen vertraging op voor de opleverdatum van de primaire PPS resultaten
Is er sprake van inhoudelijke knelpunten, geef een korte beschrijving	Bij verdere uitwerking van het studieprotocol gedurende 2018 en na consultatie van verschillende experts zijn de volgende knelpunten geïdentificeerd (en inmiddels grotendeels opgelost): 1- Voor de uitvoer van de exploratieve cohortstudie in de samenwerking tussen UMCG en MCL bleek het noodzakelijk meer personeel direct bij de studie te betrekken. Dit is inmiddels gezekerd middels betrokkenheid van een tweede PhD student op (met name) MCL gelden. 2- Om voor beide PhD projecten voldoende wetenschappelijke focus

	<p>en inhoud te zekeren is het studieprotocol uitgebreid met een aantal aanvullende metingen te weten vragenlijsten tav 'mood en wellbeing' en beweging &amp; activiteit als ook dieet gewoontes en een 24-uurs recall dieet vragenlijst aangevuld met specifieke Food frequency questionnaires op verschillende meetmomenten. Alle geselecteerde tools zijn gevalideerd in andere (lopende) lifestyle (interventie) studies.</p> <p>3- Nav de powercalculatie gebaseerd op een sensitiviteits analyse is een totale inclusie van 130 subjects bij de METc aangevraagd. Deze zal middels een interim analyse na 40 geïncludeerde subjects gecontroleerd en indien nodig bijgesteld worden (zie gereviseerde projectplanning).</p>
<p>Is er sprake van afwijkingen van het ingezette budget/de begroting?</p>	<p>De voornaamste kosten gemaakt voor dit project in 2018 betreffen salariskosten, alsmede minimale kosten voor training en opleiding. Kosten voor uitvoer van de studie zullen pas vanaf 2019 op het totale budget gaan drukken. De eerste PhD student met een achtergrond in epidemiologisch en fysiologisch onderzoek is medio mei aangesteld op het project. Daarnaast is vanaf September 2018 een additioneel detachingscontract voor 8 uur afgesloten tussen UMCG en MCL om participatie van een tweede PhD student met een verpleegkundige achtergrond vanuit het MCL binnen het project te faciliteren. Deze laatste kosten waren eerder niet meegewogen in de begroting van het project.</p>

#### **Korte omschrijving inhoud/doel PPS**

Wat is er aan de hand en wat doet het project daaraan?

Wat gaat het project opleveren en wat is het effect hiervan?

**PROMIS (PRegnancy Outcomes and Maternal Insulin Sensitivity):** a multi-center observational study on maternal insulin sensitivity during pregnancy and offspring outcomes

Background: The worldwide prevalence of overweight and obesity is rapidly increasing, also affecting women of reproductive age. Overweight and/or obesity are associated with reduced insulin sensitivity and a risk factor for excessive gestational weight gain and the development of gestational diabetes. Pregnancy can be seen as a stress test for the maternal metabolism and particularly under conditions of maternal obesity and GDM, there is an increased risk for adverse outcomes in both mother and child. The prevalence of GDM, depending on diagnostic criteria, is now 1 in 7 pregnancies worldwide. In the Netherlands, only women with a high risk of developing GDM (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) are tested for GDM. Since adverse offspring outcomes show a linear relationship with maternal hyperglycemia<sup>1</sup> and thus we likely miss part of the group of women and children with an increased risk profile. We hypothesize that (early) pregnancy monitoring of maternal insulin metabolism across risk groups (low, medium and high) will provide more insights into the associations with adverse outcomes potentially challenging our current care model. The objectives of the PROMIS study are to investigate postprandial glucose and insulin responses after a mixed tolerance test (MTT) early and mid-pregnancy (12-16 weeks and 24-28 weeks) and postpartum (3 months) and compare these results with standard oral glucose tolerance testing (between week 24-28) in overweight pregnant women. Associations between maternal insulin sensitivity and other metabolic markers with pregnancy outcomes with emphasis on fetal and postnatal infant growth up to 6 months of age will be assessed in detail. The PROMIS study is a multi-center observational study in overweight pregnant women. In total 130 pregnant women between 10-12 weeks pregnant will be recruited in the cohort.

#### **PPS project hypothesis:**

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.

Binnen de studie ligt de primaire focus van de metingen op:

- 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 glucozetolerantie test (24-28 wk).
- 2- De associatie van de glucose en insuline respons, gevoeligheid en plasma lipiden met zwangerschapsgeschiedenis zoals:
  - Moeder: zwangerschaps-complicaties, herstel van insuline gevoeligheid en gewichtsontwikkeling postpartum
  - Kind: foetale groei, zwangerschap /geboorte uitkomsten en groei en lichaamscompositie ontwikkeling tussen 0 en 6 maanden

**PPS project output:**

Op basis van de gedetailleerde inzichten in het verloop van glucose response en insuline gevoeligheid in een groep met een verhoogd risico op de ontwikkeling van zwangerschapsdiabetes verwachten wij:

- 1- Een vervolgstudie te kunnen opzetten voor het testen van een nutritionele interventie in een goed gedefinieerde risicogroep gericht op betere 'management' van zwangerschapsdiabetes en de consequenties voor moeder en kind (fase 2a/2b studie (proof of concept) en/of fase 3 studie, efficacy). De verschillen in responsen tussen de gebruikte MTT en de standaard OGTT zijn daarbij leidend voor het design van specifieke producten -> (nutritionele producten voor "disease management")
- 2- De uitkomsten van deze prospectieve studie kunnen vormen een basis voor het ontwikkelen van meer gerichte zorg, begeleiding en ondersteuning (waaronder nutritionele interventie en support) van de moeders en kinderen geboren uit deze verhoogd risico zwangerschappen -> (oplossingen gericht op verbeteren van lange termijn uitkomsten, 'rescue').
- 3- Het huidige studieprotocol biedt een opstap om een MTT in een randomized controlled studie setting te valideren met als doel een meer optimale test, vroeger in de zwangerschap, voor de diagnose van zwangerschapsdiabetes (risico) binnen de reguliere zorg in de NVOG richtlijnen te implementeren. -> (diagnostiek verbetering)
- 4- De verschillende uitkomsten kunnen verder gebruikt worden voor het ontwikkelen van een uitgebreidere strategie van interventie, educatie en ondersteuning om de prevalentie van zwangerschapsdiabetes effectief te verlagen -> (producten en oplossingen gericht op 'preventie' van ziekte)

**Resultaten 2018**

Geef een korte beschrijving van de high-lights van 2018

Geef een korte beschrijving van de projectdeliverables 2018

Alle project deliverables voor 2018 waren gericht op inhuren van voldoende mankracht, ontwikkelen en indiening van het studieprotocol en de organisatie van de studie uitvoer en logistiek. Vanaf Februari 2018 is naast regelmatig overleg om tot een overwogen studie design te komen tevens ingezet op uitgebreide discussie met de verschillende experts en beroepsgroepen (zie lecture overzicht en recruitment strategie).

Per 15 mei is Anoush Kdekian, MSc Molecular Nutrition & Health begonnen op dit project. Inmiddels was ook binnen het MCL een interessante kandidaat geïdentificeerd, Maaïke Sietzema, MSc verpleegwetenschappen, waarvoor via het wetenschapsfonds van het MCL in Leeuwarden uitbreiding van haar onderzoekstijd tot een totaal van 12 uur is aangevraagd en toegekend en vervolgens middels een detacheringsovereenkomst tussen het MCL en het UMC een extra dag onderzoekstijd is gezekeerd (totaal 20 uur onderzoek, naast 1 dag als diabetesverpleegkundige). Beide PhD studenten hebben samen vol ingezet op adequate basistraining en certificatie en uitzoeken en schrijven van het PROMIS studieprotocol.

Voor de verschillende onderdelen en metingen van de studie zijn contacten gelegd met experts, faciliteiten en laboratoria binnen en buiten het UMCG en MCL, te weten:

- 1- Lab geneeskunde tav de glucose, insuline en andere metabole metingen in het bloed: inmiddels is er een overeenkomst met prijsopgave voor de standaard verwerking van een aantal analyses en de verwerking en opslag van materiaal voor latere laboratorium en experimentele metingen
- 2- Apotheek UMCG voor de ontwikkeling van een protocol van voor de aanmaak en stabiele glucose toevoeging aan de MTT en OGTT: voor ondersteuning van dit onderdeel van het studieprotocol is inmiddels een contract getekend en deze studie is in de apotheek planning vanaf medio 2019 opgenomen
- 3- Afdeling biostatistiek voor controle op de gebruikte sensitiviteit analyse voor de power calculatie en advies tav het organiseren van de data en ontwikkeling van het statistical analysis plan (SAP)
- 4- Clinical database selectie, papieren CRF en advies tav gebruik van RedCap voor elektronische CRF ontwikkeling vanuit het UMCG clinical trial support
- 5- CERTE; het externe lab en organisatie verantwoordelijk voor de verwerking en transport van samples van het MCL naar het UMCG alsmede de standaard glucose analyse tbv diagnostiek
- 6- Dagbehandeling UMCG en interne geneeskunde poli MCL voor advies over de logistiek en te volgens procedures voor de geplande metingen
- 7- Onderzoekers van de DALI studie voor advies tav de te gebruiken vragenlijsten voor beweging & activiteit en mentale gezondheid (Prof. M. van Poppel, VuMC)
- 8- Onderzoekers van de WUR voor discussie en verdere samenwerking voor data collectie en analyse van de 24hr recall en FFQ data tav het dieet van de studie subjects op verschillende momenten tijdens de studie (Prof E. Feskens, Dr. E. Brouwer)
- 9- Studietoelichting Lifelines (Next), PI en studie coördinator van de POEM studie en diverse vertegenwoordigers van de verloskundigen praktijken in de regio Groningen en Friesland (zie hieronder voor verdere details) voor advies tav recruitmentstrategie en de rol van verloskundigen bij uitvoer van metingen en subjects begeleiding (zie recruitment strategie).

10- Onderzoekers van Generation R en Sophia-Pluto studie in Rottendam tav advies over de te gebruiken lichaamscompositie metingen en te volgen trainingsprotocollen van de echoscopisten en studie verpleegkundigen betrokken bij deze metingen (zie peapod) (Prof A. Hokken-Koelega, Dr. R. Gailliard, Prof V. Jaddoe).

Voor het finale studie design, ingediend voor METc toetsing in Januari 2019 zijn beslissingen genomen tav de uitvoer van de testen, protocol ontwikkeling inclusief frequentie van bloedafname, bloedvolume en lab parameters selectie.

- Power calculatie en interim analyse
- Data monitoring plan
- MTT product selectie op basis van nutriënten samenstelling en expert advies
- Stabiele isotopen gelabelde glucose protocol
- De selectie van specifieke gevalideerde vragenlijsten, te weten PPAQ (activiteit), EQ5D (mood), BEBQ & AEBQ (voedingsgewoontes), sensory questionnaires (product experience)

Op dit moment zijn de eerste set vragen vanuit de METc die een aanpassingen op het protocol vragen beantwoord en opnieuw ter evaluatie ingediend in maart 2019. Naast het studieprotocol zijn de volgende documenten gefinaliseerd:

- Study participant information & informed consent
- Study Logo & study leaflet
- ABR formulier (via toetsing on line)
- Recruitment planning

#### Recruitment strategie

In de regio Noord-Nederland loopt op dit moment loopt een grote cohort studie, LifeLines Next, die vrouwen rekruteert die zwanger zijn en met hun geboren kinderen participeren in het verzamelen van data rond metabole gezondheid, dieet, groei gezondheid en ziekte gerelateerde uitkomsten. Vanaf januari 2019 zal binnen dezelfde provincies ook een farmaceutische interventie studie starten, de POEM studie die beoogt zwangere vrouwen te rekruteren die problemen hebben met hun glucose-insuline metabolisme en die randomiseren op het gebruik van metformine, een insuline sensitiser. Het studie design van beide studies is grotendeels complementair aan de PROMIS studie. Met de betrokken PIs, studie coördinatoren en verloskundige organisaties is sinds Oktober 2018 regelmatig overleg geweest om de recruitment strategie uit te werken en te zien hoe wij elkaar kunnen ondersteunen en participatie van de doelgroep als geheel aan de verschillende studies kunnen verhogen en de support vanuit de verloskundigen praktijken voor studie deelname kunnen zekeren (zie ook lecture overzicht). Daarnaast zijn de gemaakte afspraken met het bestuur van het NVOG kortgesloten zodat focus op succesvol afronden van deze studies niet verstoord zal worden door implementatie van andere landelijke studies of richtlijnen.

#### Peapod & andere lichaamscompositie metingen

Binnen het UMCG is het afgelopen jaar gezocht naar financiële ruimte om een Peapod aan te schaffen die gedetailleerde lichaamscompositie metingen in babies tussen 0 en 6 maanden mogelijk. De Benelux businessunit van Nutricia heeft inmiddels toegezegd deze aanschaf met een eenmalige schenking aan het UMCG mogelijk te maken, het contract zal naar verwachting in Q2 van dit jaar ondertekend worden. Daarnaast is contact gelegd met gespecialiseerde echoscopie centra in Leeuwarden en Groningen die standaard echos bij zwangeren uitvoeren na verwijzing via de verloskundigen. Voor finalisatie van protocollen en training van studie personeel is inmiddels contact gelegd met de onderzoekers van Generation R en Sophia-Pluto die beide uitgebreide ervaring hebben opgedaan met zowel skinfold als ultrasound en peapod metingen.

#### Training & certificatie

In de afgelopen periode zijn door beide PhD studenten een aantal verplichte trainingen en cursussen tbv certificering voor klinisch studie personeel gevolgd en met succes afgerond. Dit betreft o.a. Ethics of research & scientific integrity, Research data management awareness, EPD (BROK). Een advanced statistics course is gepland in juni 2019.

Daarnaast is deelgenomen aan een aantal internationale congressen en meetings te weten de Diabetes in Pregnancy Study Group meeting (DPSG, 27-30 Sept 2018); Annual Diabetes Research Meeting (ADRM, Oosterbeek, 29-30 nov); AMGRO (Metabolic researchers meeting UMCG-UvA, Lemmer, 7th June 2018)

**Aantal opgeleverde producten in 2018** (geef in een bijlage de titels en/of omschrijvingen van de producten of een link naar de producten op de projectwebsite of andere openbare websites)

Wetenschappelijke artikelen	Rapporten	Artikelen in vakbladen	Inleidingen/workshops
-----------------------------	-----------	------------------------	-----------------------

<p>1- Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, García-Patterson A, Hadar E, Sola I, Gich I, van der Beek EM*, Castañeda-Gutiérrez E, Heinonen S, Hod M, Laitinen K, Olsen SF, Poston L, Rueda R, Rust P, van Lieshout L, Schelkle B, Murphy HM, Corcoy R (2018) Gestational Diabetes and Diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of dietary intake on maternal glucose control and neonatal birthweight. <i>Diabetes Care</i>, 41:1346-1361</p> <p>2- García-Patterson A, Balsells M, Yamamoto JM, Kellett JE, Solà I, Gich I, van der Beek EM*, Hadar E, Castañeda-Gutiérrez E, Heinonen S, Hod M, Laitinen K, Olsen SF, Poston L, Rueda R, Rust P, van Lieshout L, Schelkle B, Murphy HM, Rosa Corcoy (2018) Dietary treatment of gestational diabetes mellitus: Heterogeneity of control diet in randomized controlled trials. <i>Acta Diabetologica</i>, accepted</p> <p>3- Shafaieizadeh S, Muhardi L, Henry CJ, van de Heijning BJM, van der Beek EM* (2018) Glucose and insulin responses of test foods with various nutrient compositions and food format in humans. <i>Nutrients</i>, 10: pii, E188.</p>		<p>Van der Beek EM (2018) Nutritional Programming and Later Life in 'Sight &amp; Life' E-magazine:</p> <p><a href="https://sightandlife.org/wp-content/uploads/2018/08/SightandLifeMagazine_ProductInnovation_2018_FullEdition.pdf">https://sightandlife.org/wp-content/uploads/2018/08/SightandLifeMagazine_ProductInnovation_2018_FullEdition.pdf</a></p>	<p>1- 24 Jan 2018, Drachten: Ketenzorg Friesland (CME) "Jong geleerd is oud gedaan: de rol van voeding in de eerste 1000 dagen en latere ontwikkeling van ziektes"</p> <p>2- 18 juli 2018, Groningen: Summer School Pediatrics (MD-PhD) "Nutritional Programming: the relevance of nutrition during the first 1000 days for lifelong health"</p> <p>3- 31 jan 2019, Leeuwarden: Refereeravond interne geneeskunde, gynaecologie &amp; verloskunde (CME) "Maternal health, growth &amp; body composition development in the offspring"</p>
<p><b>Titels/omschrijvingen van belangrijkste producten in 2018 (max. 5) en hun doelgroepen</b></p>			
<p></p>			

**Bijlage: Titels/omschrijvingen van alle producten in 2018 of een link naar deze producten op de projectwebsite of andere publieke websites**