



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Generating understanding in diabetes & obesity

The gut microbiota as a new player in metabolism

Bakker, G.J.

Publication date

2020

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Bakker, G. J. (2020). *Generating understanding in diabetes & obesity: The gut microbiota as a new player in metabolism*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING

AUTHORS AND AFFILIATIONS

PORTFOLIO

LIST OF PUBLICATIONS

DANKWOORD

ABOUT THE AUTHOR



NEDERLANDSE SAMENVATTING

DEEL I – HET DARMMICROBIOOM ALS ETIOLOGISCHE FACTOR BIJ HET ONTSTAAN VAN DIABETES EN OBESITAS

In dit proefschrift hebben wij de rol van darmbacteriën onderzocht bij het ontstaan van metabole ziekte, waarbij we ons gericht hebben op ontsteking en gebruik hebben gemaakt van translationele methoden. Het darmmicrobioom is een complexe ecologie bestaande uit organismen die nauw verweven zijn met het metabolisme van de gastheer. Op het moment wordt geschat dat de menselijke darm tenminste zo veel bacteriën bevat als er menselijke cellen in ons lichaam zijn. Zoals is beschreven in **Hoofdstuk 2**, reguleren deze bacteriën het energiemetabolisme via verschillende routes, zoals het verteren van polysachariden, productie van vitamines en korteketenvezuren, en biotransformatie van galzouten. Daarnaast is er een nauwe interactie tussen het darmmicrobioom en het immuunsysteem. In het eerste deel van dit proefschrift hebben wij verschillende van deze routes, waardoor het darmmicrobioom invloed heeft op het metabolisme, onderzocht.

Eerst hebben wij de rol van alvleesklierontsteking onderzocht bij het ontstaan van dysfunctie van de eilandjes van Langerhans bij type 2 diabetes. Insulineresistentie is een kernbevinding bij metabool syndroom en prediabetes en wordt beschouwd als een voorwaarde voor het ontstaan van type 2 diabetes. Echter, gegevens van grote prospectieve studies zoals de U.K. Prospective Diabetes Study en de Whitehall II study hebben laten zien dat, hoewel insulineresistentie minstens 10 jaar voor de diagnose van type 2 diabetes aanwezig is, de functie van de insuline-producerende beta-cellen pas vlak voor de diagnose achteruitgaat en de type 2 diabetes pas ontstaat als de insulineconcentraties dalen. Het is dus zeer belangrijk om onderliggende mechanismen van beta-celdysfunctie te bestuderen om de kennis over het ontstaan van type 2 diabetes te verbeteren.

Onderliggend aan de achteruitgang van beta-cel functie in type 2 diabetes is een laaggradige ontsteking van de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. Het is echter moeilijk om beta-celontsteking in mensen te onderzoeken, omdat het verzamelen van alvleesklierbiopten een risico van alvleesklierontsteking met zich meebrengt. In **Hoofdstuk 3** hebben wij daarom een minder invasieve methode geprobeerd om alvleesklierontsteking te onderzoeken. Wij hebben gebruik gemaakt van ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positronemissietomografie (PET)/CT scans bij mensen met en zonder type 2 diabetes, waarbij een verhoogde opname van gelabeld glucose vaak suggestief is voor

een ontstekingsproces. Wij vonden een verhoogde opname van gelabeld glucose in de alvleesklier bij mensen met type 2 diabetes, zelfs wanneer werd gecorrigeerd voor de opname in achtergrondopname in spierweefsel en de milt. Deze verhoogde opname was onafhankelijk van het BMI, de leeftijd en glucoseconcentraties in het bloed. Het lijkt verrassend dat de resolutie van een CT scan voldoende is om verschillen in opname van glucose door beta-cellen bij mensen te kunnen zien. Echter, hoewel de eilandjes van Langerhans slechts 1-2% van het pancreasweefsel bezetten, zijn ze sterk metabool actief en ontvangen ze tot 15% van de bloedtoevoer naar de alvleesklier. Daarnaast staat elke beta-cel in de eilandjes in direct contact met een vaatwand-endothelcel. ^{18}F -FDG scans worden veel gebruikt als diagnostisch middel in de kliniek om ontsteking te visualiseren en onze bevinding van verhoogde opname van ^{18}F -FDG in de alvleesklier bij type 2 diabetes is in lijn met wetenschappelijke aanwijzingen die suggereren dat ontsteking van de eilandjes van Langerhans een belangrijk mechanisme is bij het ontstaan van type 2 diabetes. De verhoogde opname van glucose wordt waarschijnlijk niet veroorzaakt door verhoogde metabole activiteit van de beta-cellen, aangezien mensen met type 2 diabetes verminderde beta-celmasse en -functie hebben, zelfs in het beginstadium van de ziekte. ^{18}F -FDG PET scans zullen waarschijnlijk niet gebruikt worden als klinisch hulpmiddel, aangezien het patiënten aan straling blootstelt en er minder invasieve manieren zijn om eilandjesdysfunctie vast te stellen. Onze bevindingen kunnen echter wel nuttig zijn voor toekomstige prospectieve studies waarin alvleesklierontsteking wordt onderzocht, aangezien het verkrijgen van alvleesklierweefsel bij mensen invasief en onpraktisch is.

In **Hoofdstuk 4** hebben wij ons verder gericht op het onderzoeken van alvleesklierontsteking bij type 2 diabetes, specifiek op de relatie met het darmmicrobioom. Verschillende etiologische factoren zijn verondersteld in beta-celontsteking, onder andere glucose- en vettotoxiciteit. Het is interessant dat beta-cellen TLR4 tot expressie brengen, de receptor waar bacterieel lipopolysaccharide (LPS) aan bindt. Het is aangetoond dat blootstelling van beta-cellen aan LPS de expressie van het insulinegen en insulinesecretie remt, waaruit de hypothese voortkwam dat translocatie van LPS in de alvleesklier de ontsteking van de eilandjes en beta-cel dysfunctie veroorzaakt. In onze studie hebben wij gegevens gebruikt van de HELIUS, een groot multi-etnisch cohort van inwoners van Amsterdam. Wij ontdekten dat mensen met type 2 diabetes een verhoogde hoeveelheid van Enterobacteriaceae in de ontlasting hadden, een groep Gram-negatieve LPS-dragende bacteriën die onderdeel zijn van een grote familie die verschillende pathogenen bevat, zoals *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* en *Yersinia pestis*. Daarnaast correleerde de hoeveelheid Enterobacteriaceae bij mensen met type 2 diabetes met de HbA1c concentraties. Wij richtten ons toen op *Enterobacter cloacae*, een bacterie die eerder was geassocieerd met obesitas en insulineresistentie in muizen en mensen en die zowel LPS

als flagellin produceert, twee potente stimulators van een aangeboren immuunrespons. Wij observeerden ook een correlatie tussen anti-*E. cloacae* IgG antistoffen en HbA1c concentraties. Dit is interessant, aangezien productie van antistoffen pas plaatsvindt als bacteriën worden herkend door het immuunsysteem. Wij onderzochten daarna het effect van hitte-geïnactiveerde *E. cloacae* op primaire eilandjes geïsoleerd van muizen, en vonden dat dit ook eilandjesontsteking en beta-celdysfunctie veroorzaakte op een TLR5-afhankelijke manier. Het uitschakelen van TLR4 leidde daarentegen niet tot een vermindering van eilandjesontsteking en beta-celdysfunctie. Aangezien flagellin de enige ligand van de TLR5 receptor is, suggereert dit dat flagellin een belangrijke speler zou kunnen zijn in eilandjesontsteking in type 2 diabetes. Van belang is dat TLR5, in tegenstelling tot TLR4, niet tot expressie komt in beta-cellen. Het is echter wel aanwezig op macrofagen die in de eilandjes van Langerhans aanwezig zijn. Wij vonden dat depletie van de macrofagen uit de eilandjes beschermde tegen *E. cloacae*-geïnduceerde eilandjesontsteking en beta-celdysfunctie, wat suggereert dat macrofagen belangrijk zijn bij het ontstaan van eilandjesontsteking bij type 2 diabetes. Toekomstige studies zouden zich kunnen richten op de rol van specifieke bacteriën bij het ontstaan van beta-celdysfunctie bij type 2 diabetes, in het bijzonder dunne darmbacteriën die flagella in hun kapsel hebben.

Het enterohepatische systeem bevat een breed scala aan galzouten die geclassificeerd kunnen worden in primaire galzouten (voornamelijk cholzuur en chenodeoxycholzuur in mensen), geproduceerd door de lever, en secundaire galzouten (voornamelijk deoxycholzuur en lithocholzuur in mensen), die door het darmmicrobioom geconverteerd worden vanuit primaire galzouten. Galzouten spelen een belangrijke rol in het verteren van voedsel door als emulgatoren te functioneren. Daarnaast hebben ze een belangrijke signaalfunctie die metabole routes van glucose en vet reguleert. In de dunne darm activeren galzouten de FXR- en TGR5-receptoren in K- en L-cellen en in enterocyten, wat resulteert in de productie van hormonen die een belangrijke rol spelen in het glucose-metabolisme, zoals GIP en GLP-1. Daarnaast kunnen galzouten door activatie van FXR verschillende anti-ontstekings-effecten teweeg brengen. Om de rol van de galzoutenrespons na een maaltijd op darmhormonen en ontsteking te onderzoeken, hebben we in **Hoofdstuk 5** het effect van infusie van een maaltijd hetzij gegeven in de dunne darm hetzij gegeven via de bloedvaten. Zoals verwacht zorgde intraveneuze infusie voor een gedempte galzoutsecretie tijdens en na de maaltijd. Daarnaast was de normale darmhormoonrespons van FGF19, GIP, GLP-1 en GLP-2 geremd. Intraveneuze voeding resulteerde ook in hogere glucoseconcentraties ondanks vergelijkbare insulineconcentraties, wat het incretine-effect reflecteerde. Wij zagen geen verschil tussen de voedselroutes op ontsteking na de maaltijd. Onze bevindingen suggereren dat galzouten een rol spelen in de darmhormoonrespons die na een maaltijd optreedt. Strategieën die galzouten beïñ-

vloeden zouden dus een nieuwe therapeutische benadering voor aberrant metabolisme kunnen zijn. In dit opzicht is de omzetting van galzouten door het darmmicrobioom een interessante factor, aangezien de affiniteit van primaire en secundaire galzouten op de FXR- en TGR5-receptoren (en dus de metabole effecten) verschillen. In onze studie konden we geen onderscheid maken tussen de effecten van primaire versus secundaire galzouten. Er is dus meer onderzoek in mensen nodig, waarbij er specifiek gekeken moet worden naar de biotransformatie van galzouten en het effect op glucosemetabolisme om meer inzichten te krijgen in deze metabole route.

DEEL II – HET DARMMICROBIOOM ALS THERAPEUTISCH DOEL BIJ DIABETES EN OBESITAS

In het tweede deel van dit proefschrift hebben wij de effecten van manipulatie van het microbioom op ontsteking van vetweefsel en op glucosemetabolisme onderzocht. In **Hoofdstuk 6** hebben wij een overzicht gemaakt van de wetenschappelijke literatuur over de potentiële rol van fecesransplantatie om het ontstaan en verergeren van deze ziekte te beïnvloeden. Hoewel fecesransplantatie een veelbelovende interventie voor een enkele aandoeningen is, is de belangrijkste rol voor fecesransplantatie op dit moment het gebruik als wetenschappelijk middel om onderscheid te maken tussen associatieve en causatieve verbanden. Dit zal helpen in het ontwikkelen van nieuwe therapeutische opties bij het microbioomonderzoek.

Gerandomiseerde studies hebben laten zien dat manipulatie van het microbioom door dunne donor fecesransplantatie resulteert in verbeterde insulinegevoeligheid in mensen met metabool syndroom. In **Hoofdstuk 7** hebben wij de rol van de donor in de effectiviteit van fecesransplantatie bij insulineresistentie verder onderzocht, gebruik makend van hyperinsulinemische euglycemische clamps met stabiele ($^2\text{H}_2$ glucose) isotopen. Wij gebruikten fecesdonoren met metabool syndroom en vergeleken de interventie wanneer gebruik werd gemaakt van dunne donoren die veel gewichtsverlies hadden na een bariatrische Roux-en-Y maagverkleining (RYGB) te hebben ondergaan. Deze operatie resulteert in aanzienlijk gewichtsverlies en verandering van de samenstelling van het darmmicrobioom. Wij ontdekten dat fecesransplantatie met donoren met metabool syndroom resulteerde in verminderde gevoeligheid voor insuline bij de ontvangers, terwijl de insulinegevoeligheid juist verbeterde bij mensen die feces ontvingen van dunne donoren die een maagverkleining hadden ondergaan. Dit kwam overeen met de betere insulinegevoeligheid die gezien werd bij deze donoren. In deze studie werd niet gekeken naar visceraal vet. Echter, analyse van de ontstekingsmarkers in het onderhuidse vet toonde een verminderde expressie van het pro-inflammatoire cytokine

CCL2 bij de mensen die feces ontvingen van dunne donoren die een maagverkleining hadden gehad. Deze daling in CCL2 werd ook gezien in het bloed van deze ontvangers. Hoewel de diversiteit van het darmmicrobioom niet verschilde tussen de groepen na interventie, konden wij verschillende bacteriën identificeren waarvan verandering door de interventie verschillen tussen de groepen kon aantonen. Interessant genoeg vonden wij ook bacteriën die konden voorspellen in hoeverre de ontvangers zouden verbeteren of verslechteren door de interventie. Tenslotte vonden we verschillende plasmameta-bolieten die respons op fecestransplantatie konden voorspellen. Het lijkt er dus op dat zowel karakteristieken van de donor, als van de ontvanger belangrijke factoren zijn bij de effectiviteit van fecestransplantatie voor insulineresistentie. Mechanistische studies zoals deze geven belangrijke inzichten in de factoren die de effectiviteit van fecestransplantatie beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 8** hebben wij opnieuw gebruik gemaakt van fecestransplantatie om de samenstelling van het darmmicrobioom te manipuleren, om zo de rol van darmbacteriën in het ontstaan van ontsteking van visceraal vet bij metabool syndroom te kunnen onderzoeken. Insulineresistentie in obesitas en type 2 diabetes wordt gekenmerkt door chronische, laaggradige ontsteking, met verhoogd activatie van immuuncellen en verhoogde concentraties van circulerende plasmacytokines. Hierbij lijkt voor visceraal vet van belang, aangezien obesitas is geassocieerd met verhoogde ophoping van macrofagen in dit compartiment. Ook is aangetoond dat de expressie van IL-1 β in visceraal vet 100-1000 keer hoger was in vergelijking met subcutaan vet en leverweefsel. Visceraal vet zit vlakbij de darmen, en wordt tegenwoordig beschouwd als een belangrijk orgaan vanuit zowel een endocrinologisch als een immunologisch perspectief. Bij mensen met obesitas scheidt het visceraal vet grote hoeveelheden zogenaemde 'adipocytokines' uit, zoals TNF- α en IL-6, naast hormonen zoals adiponectine en leptine, welke een rol spelen in de barrièrefunctie van de darm middels regulatie van expressie van de zonula occludenseiwitten in darmepitheelcellen. Sommige auteurs hebben gesuggereerd dat de translocatie van bacteriën naar het visceraal vet de aandrijver is van de ontstekingsreactie die wordt gezien in obese, insulineresistente mensen. In onze studie hebben wij het effect van dunne donor fecestransplantatie onderzocht op de hoeveelheid bacterieel DNA en ontstekingsmarkers in visceraal vetweefsel bij obese mensen met metabool syndroom in vergelijking met gematchte controles, die beiden een bariatrische RYGB operatie ondergingen. Hoewel er wel bacterieel DNA werd gevonden in het visceraal vet in beide groepen, konden de meeste van de ontdekte bacteriën als contaminatie worden aangemerkt en verschilde het niet tussen de groepen. Wij vonden ook geen verschillen in verscheidene markers van ontsteking in visceraal vet tussen beide groepen. Onze resultaten suggereren derhalve dat bacterieel DNA en ontsteking in visceraal vet niet direct beïnvloed worden door acute veranderingen in de samenstelling van het darmmi-

crobioom. Belangrijk is dat het sequencen van het bacteriële 16S rRNA gen in weefsels met weinig biomassa verscheidene technische problemen met zich meebrengt, wat het moeilijk maakt om onze resultaten te vergelijken met andere studies. De hypothese van bacteriele translocatie naar visceral vet als aandrijver van ontsteking van visceraal vet in obesitas is grotendeels gebaseerd op gegevens van dierenstudies. In onze studie konden we geen aanwijzingen vinden die deze hypothese ondersteunen.

Hoewel het al lang bekend is dat een vetrijk dieet op lange termijn resulteert in systemische ontsteking en insulineresistentie, zorgt ook eenmalige inname van een vetrijke maaltijd ook bij gezonde mensen voor een (tijdelijke) ontstekingsreactie. Deze reactie is versterkt in mensen met obesitas en type 2 diabetes. Gebaseerd op het feit dat LPS lipofiel is en wordt opgenomen in chylomicronen vanuit de darm, is gesuggereerd dat LPS dat vanuit de darm naar het bloed transloceert aandrijver van deze ontstekingsreactie is. Dit is in overeenstemming met de observatie van verhoogde concentraties van LPS en LPS-bindend eiwit in bloed van mensen met obesitas en type 2 diabetes. In **Hoofdstuk 9** hebben wij daarom het effect van manipulatie van de samenstelling van het microbioom onderzocht op de ontstekingsrespons na een maaltijd bij mensen met en zonder metabool syndroom. Wij gebruikten hiervoor vancomycine, een antibioticum dat Gram-positieve bacteriën doodt en daardoor overgroei veroorzaakt van Gram-negatieve, LPS-producerende bacteriën. Wij ontdekten dat LPS concentraties in het bloed significant stegen na vancomycinebehandeling in beide groepen. Echter bleken de concentraties van LPS en ontstekingsmarkers in het bloed na inname van de vetrijke maaltijd niet veranderd na vancomycinebehandeling. Deze resultaten suggereren dat translocatie van LPS niet de aandrijver is van de ontstekingsreactie na een vetrijke maaltijd. Het is wel van belang op te merken dat wij niet de lange termijneffecten van veranderingen in het darmmicrobioom door de antibiotica hebben onderzocht. Derhalve kunnen wij op basis van deze studie een rol van translocatie van LPS in obesitas niet geheel uitsluiten.

Tezamen bieden de onderzoeken die in dit proefschrift zijn opgenomen nieuwe inzichten in de rol van het darmmicrobioom in metabole ziekte. Het proefschrift biedt ook nieuwe wegen die kunnen worden ingeslagen om deze relatie verder te onderzoeken. Het darmmicrobioom is een relatief nieuwe speler in het veld van glucosemetabolisme. In korte tijd hebben echter verschillende interessante en veelbelovende bevindingen het darmmicrobioom op de voorgrond van de wetenschap gezet. Het darmmicrobioom is nog maar een pion in het grote schaakspel van de medische wetenschap en klinische zorg, maar het heeft de potentie om een koningin te worden.

AUTHORS AND AFFILIATIONS

Abraham S. Meijnikman

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Department of Bariatric Surgery, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands

Albert K. Groen

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Alinda W.M. Schimmel

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Amber Sales

Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Andrei Prodan

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Annefleur M. Koopen

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Annick V. Hartstra

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Arnold W. van de Laar

Department of Bariatric Surgery, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands

Bolette Hartman

Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Bruce Vallance

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Canada

C. Bruce Verchere

Department of Surgery and Department of Pathology and Laboratory Medicine, BC Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Daniël H. van Raalte

Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers,
Amsterdam, The Netherlands

Derek Dai

Department of Surgery and Department of Pathology and Laboratory Medicine, BC Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

E. Marleen Kemper

Department of Clinical Pharmacy, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam,
The Netherlands

Emma C.E. Meessen

Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centers,
Amsterdam, The Netherlands

Erik S. Stroes

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam,
The Netherlands

Evgeni Levin

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers,
Amsterdam, The Netherlands

Filip K. Knop

Center for Clinical Metabolic Research, Gentofte Hospital, University of Copenhagen,
Hellerup, Denmark

Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of
Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Denmark

Frank G. Schaap

Department of Surgery, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, The Netherlands

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, RWTH University Hospital Aachen, Germany

Fredrik Bäckhed

Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenberg, Gothenberg, Sweden

Frits Holleman

Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Galina Soukhatcheva

Department of Surgery and Department of Pathology and Laboratory Medicine, BC Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Geesje M. Dallinga-Thie

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Hein J. Verberne

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Hilde Herrema

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Jacques J.G.H.M. Bergman

Department of Gastroenterology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Jeffrey Kroon

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Jens J. Holst

Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Jing Zhao

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Johan G. Schnitzler

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Johannes A. Romijn

Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Johannes H.M. Levels

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Joost B.L. Hoekstra

Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

L. Maurits de Brauw

Department of Bariatric Surgery, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands

Maike Winkelmeijer

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Maarten R. Soeters

Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Manon C. Vanbellinghen

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Marcus Ståhlman

Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenberg, Gothenberg, Sweden

Mariette Ackermans

Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Mark Davids

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Max Nieuwdorp

Department of Vascular Medicine, Department of Experimental Vascular Medicine, Diabetes Center, Department of Internal Medicine, and ICaR, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenberg, Gothenberg, Sweden

Mireille J.M. Serlie

Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Muhammad T. Khan

Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenberg, Gothenberg, Sweden

Nicolien C. de Clercq

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Nyanza K.L.M. Timmers

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Ömrüm Aydin

Department of Bariatric Surgery, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands

Patrice D. Cani

WELBIO – Walloon Excellence in Life Sciences and Biotechnology, Metabolism and Nutrition, Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Pieter de Groot

Department of Internal Medicine and Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Siroon Bekkering

Department of Experimental Internal Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Stefan R. Havik

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Steven W. Olde Damink

Department of Surgery, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, The Netherlands

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, RWTH University Hospital Aachen, Germany

Thomas C.C. Boerlage

Department of Gastroenterology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

Torsten P. Scheithauer

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Victor E. Gerdes

Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Department of Bariatric Surgery, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands

PHD PORTFOLIO

Name PhD student: G.J. Bakker
 PhD period: October 2014 – September 2019
 PhD supervisors: Prof. dr. M. Nieuwdorp, Prof. dr. A.K. Groen, dr. H.J. Herrema, dr. D.H. van Raalte
 Institution: Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

	Year	Workload (ECTs)
Courses		
Crash Course: Basic Chemistry, Biochemistry and Molecular Biology for MD's starting Scientific Research	2014	0.2
AMC World of Science	2014	0.7
Basic Course Legislation and Organization (BROK)	2014	1
Proefdierencursus (Artikel 9)	2015	3
Mass Spectrometry, Proteomics, and Protein Research	2015	1.4
Basic Laboratory Safety	2015	0.2
Practical Biostatistics	2015	1.1
Embase/Medline via Ovid	2015	0.7
Oral Presentation in English	2015	0.8
Infectious Diseases	2015	1.1
Clinical Epidemiology: Randomized Controlled Trials	2015	0.9
Computing in R	2017	0.4
Oral presentations		
NVDO jonge onderzoekers, Soesterberg, The Netherlands. Bacterial translocation prevented by vaccination to reduce adipose tissue inflammation and insulin resistance.	2015	0.5
Seminar 'Diagnose en Surveillance van Infectieziekten', Brussels, Belgium. Mining Novel Therapeutic Bacterial Strains Using Fecal Microbiota Transplantation to Combat Metabolic Disease.	2015	0.5
Wetenschap, Inspiratie en Talent Festival, Amsterdam, The Netherlands. Poep als medicijn.	2015	0.5
Microbes, Food, and Functional Bowel Disorders, Veldhoven, The Netherlands. Gut Microbes: What does the clinician need to know?	2015	0.5
Jonge Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie Meeting, Leiden, The Netherlands. Fecal microbiota transplantation used to improve bacterial translocation.	2015	0.5
Van Microbiom tot Cocktail, Roermond, The Netherlands. Het belang van beestjes in de darm.	2016	0.5
Better Foods for Better Health, Verier-du-Lac. The use of fecal microbiota transplantation in obesity and insulin resistance.	2016	0.5

Food-Microbiome Interaction, London, UK. The Gut Microbiota as a Therapeutic Target in Obesity and Insulin Resistance.	2016	0.5
The Gut Microbiota Impact on the Immune System: Implications for Autoimmunity and Cancer, Milan, Italy. Targeting the gut microbiota in type 1 and 2 diabetes.	2016	0.5
Amsterdam Gastroenterology & Metabolism PhD Retreat, Garderen, The Netherlands. The role of the gut microbiota in postprandial inflammation.	2017	0.5
Danish Society of Nephrology Annual Meeting, Kopenhagen, Denmark. Targeting the gut microbiota in metabolic disease.	2017	0.5
European Society for Diseases of the Esophagus, Utrecht, The Netherlands. Anti-cancer Immunotherapy & Gut Microbiota - A step towards personalized medicine.	2017	0.5
Annual Dutch Diabetes Research Meeting, Oosterbeek, The Netherlands. Pancreatic ¹⁸ F-FDG uptake is increased in type 2 diabetes.	2017	0.5
Poster presentations		
European Atherosclerosis Society (EAS), Lisbon, Portugal. Oral vancomycin does not alter postprandial inflammation in lean and obese metabolic syndrome subjects. Bakker GJ, Schnitzler JG, van Mens TE, et al.	2018	0.5
(Inter)national conferences		
Rembrandt Symposium, Noordwijkerhout, The Netherlands.	2014 & 2016	0.6
Annual Dutch Diabetes Research Meeting, Oosterbeek, The Netherlands.	2014	0.3
International Society of Atherosclerosis, Amsterdam, The Netherlands.	2015	0.3
Cardiovasculaire Geneeskunde, Ede, The Netherlands.	2016	0.3
Gut Microbiota, Metabolic Disorders and Beyond, Newport, Rhode Island, USA.	2016	1.2
Amsterdam Gastroenterology & Metabolism PhD Retreat, Garderen, The Netherlands.	2017	0.6
Gut inflammation and metabolism, Amsterdam Gastroenterology & Metabolism symposium, Amsterdam, The Netherlands.	2017	0.3
New Frontiers in the Microbiome, Nijmegen, The Netherlands.	2017	0.3
AG&M symposium: Nutrition, Amsterdam, The Netherlands.	2018	0.3
Scientific Session: Promoting transparency in preclinical research, Utrecht, The Netherlands.	2018	0.3
AG&M symposium: Hormones and Digestion, Amsterdam, The Netherlands.	2019	0.3
Supervision of students		
Manon Vanbellighen. In vivo imaging of pancreatic inflammation in patients with type 2 diabetes.	2016-2017	1
Michelle Beeker. The effect of gut microbiota modulation by oral vancomycin on postprandial inflammation in obese and lean men.	2016-2017	1
Karolina Gasior. The effect of fecal microbiota transfer on gastro-esophageal reflux disease.	2017	1
Marleen Zethof. The influence of pro-, pre- and synbiotics and fecal transplantation on bacterial translocation.	2017-2018	1

Awards		
Best oral presentation. Jonge Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie Meeting, Leiden, The Netherlands.	2015	-
Other activities		
Weekly Journal Club, Department of Vascular Medicine	2014-2018	4
Weekly Clinical Education, Department of Vascular Medicine	2014-2018	4
Reviewer for: Netherlands Journal of Medicine; Clinical Nutrition; Journal of International Medical Research; PLOS ONE; Diabetes, Obesity and Metabolism.	2014-2019	2.5

LIST OF PUBLICATIONS

Included in this thesis

Gut Microbiota and Energy Expenditure in Health and Obesity. Bakker GJ, Zhao J, Herrema H, Nieuwdorp M. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Nov-Dec;49 Suppl 1:S13-9.

Fecal Microbiota Transplantation: Therapeutic Potential for a Multitude of Diseases beyond *Clostridium difficile*. Bakker GJ, Nieuwdorp M. *Microbiol Spectr*. 2017 Aug;5(4).

Pancreatic ¹⁸F-FDG uptake is increased in type 2 diabetes patients compared to non-diabetic controls. Bakker GJ, Vanbellinghen MC, Scheithauer TP, Verchere CB, Stroes ES, Timmers NKLM, Herrema H, Nieuwdorp M, Verberne HJ, van Raalte DH. *PLoS One*. 2019 Mar 19;14(3):e0213202.

Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, Prodan A, Levin E, Khan MT, Herrema H, Ackermans M, Serlie MJM, de Brauw M, Levels JHM, Sales A, Gerdes VE, Ståhlman M, Schimmel AWM, Dallinga-Thie G, Bergman JJ, Holleman F, Hoekstra JBL, Groen A, Bäckhed F, Nieuwdorp M. *Gut*. 2020 Mar;69(3):502-512.

Oral vancomycin treatment does not alter markers of postprandial inflammation in lean and obese subjects. Bakker GJ, Schnitzler JG, Bekkering S, de Clercq NC, Koopen AM, Hartstra AV, Meessen ECE, Scheithauer TP, Winkelmeijer M, Dallinga-Thie GM, Cani PD, Kemper EM, Soeters MR, Kroon J, Groen AK, van Raalte DH, Herrema H, Nieuwdorp M. *Physiol Rep*. 2019 Aug;7(16):e14199.

Fecal microbiota transplantation does not alter bacterial translocation and visceral adipose tissue inflammation in obese individuals. Bakker GJ, Meijnikman AS, Scheithauer TP, Davids M, Aydin Ö, Boerlage TCC, de Brauw LM, van de Laar AW, Gerdes VE, Groen AK, van Raalte DH, Herrema H, Nieuwdorp M. *Manuscript submitted*.

Parenteral nutrition impairs bile acid metabolism in healthy lean men: decreased plasma bile acid and gut hormone responses to mixed meal tests. Meessen ECE, Bakker GJ, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM, Kemper EM, Olde Damink SW, Romijn JA, Hartman B, Holst JJ, Knop FK, Groen AK, Schaap FG, Soeters MR. *Manuscript submitted*.

Gut-derived bacterial flagellin induces pancreatic islet inflammation and beta-cell dysfunction. Bakker GJ, Scheithauer TP, Winkelmeijer M, Soukhatcheva G, Dai D, Havik

SR, Herrema H, Dallinga-Thie GM, Vallance B, Groen AK, Nieuwdorp M, Verchere CB, van Raalte DH. *Manuscript in preparation*.

Not included in this thesis

Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? Bakker GJ, Haan YC, Maillette de Buy Wenniger LJ, Beuers U. *Neth J Med.* 2012 Oct;70(8):349-56.

Accuracy for optical diagnosis of small colorectal polyps in nonacademic settings. Kuiper T, Marsman WA, Jansen JM, van Soest EJ, Haan YC, Bakker GJ, Fockens P, Dekker E. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;10(9):1016-20.

Relationship Between Gut Microbiota, Energy Metabolism, and Obesity (Book Chapter). Bakker GJ, Nieuwdorp M. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis.* 2016. pp. 255-258.

Nile Red Quantifier: a novel and quantitative tool to study lipid accumulation in patient-derived circulating monocytes using confocal microscopy. Schnitzler JG, Bernelot Moens SJ, Tiessens F, Bakker GJ, Dallinga-Thie GM, Groen AK, Nieuwdorp M, Stroes ESG, Kroon J. *J Lipid Res.* 2017 Nov;58(11):2210-2219.

Intestinal *Ralstonia pickettii* augments glucose intolerance in obesity. Udayappan SD, Kovatcheva-Datchary P, Bakker GJ, Havik SR, Herrema H, Cani PD, Bouter KE, Belzer C, Witjes JJ, Vrieze A, de Sonnaville ESV, Chaplin A, van Raalte DH, Aalvink S, Dallinga-Thie GM, Heilig HGHJ, Bergström G, van der Meij S, van Wagenveld BA, Hoekstra JBL, Holleman F, Stroes ESG, Groen AK, Bäckhed F, de Vos WM, Nieuwdorp M. *PLoS One.* 2017 Nov 22;12(11):e0181693.

De therapeutische waarde van fecale microbiota transplantatie. Bakker GJ. *Folia Pharmaceutica.* Mar 2018;24-28.

Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects. Bouter K, Bakker GJ, Levin E, Hartstra AV, Kootte RS, Udayappan SD, Katiraei S, Bahler L, Gilijamse PW, Tremaroli V, Stahlman M, Holleman F, van Riel NAW, Verberne HJ, Romijn JA, Dallinga-Thie GM, Serlie MJ, Ackermans MT, Kemper EM, Willems van Dijk K, Bäckhed F, Groen AK, Nieuwdorp M. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 May 25;9(5):155.

Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, Tremaroli V, Bakker GJ, Attaye I, Pinto-Sietsma SJ, van Raalte DH, Snijder MB, Nicolaou M, Peters R, Zwinderman AH, Bäckhed F, Nieuwdorp M. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1526-1531.

DANKWOORD

We zijn aangekomen bij misschien wel het belangrijkste onderdeel van het proefschrift: het dankwoord. De afgelopen jaren is een enorm aantal mensen direct of indirect betrokken geweest bij mijn onderzoek, en zonder hen was deze thesis er niet geweest. Hoewel het onmogelijk is iedereen te noemen, ga ik toch mijn best doen zo veel mogelijk mensen hierbij te bedanken.

Allereerst gaat mijn dank uit naar **de proefpersonen** die hebben meegedaan aan mijn onderzoek. Hoewel translationeel onderzoek vanzelfsprekend de meest interessante tak van sport is, hebben de deelnemers er zelf geen baat bij om mee te doen. Het is erg bijzonder om te zien hoe jullie je zo onbaatzuchtig hebben ingezet om de kennis van de mensheid te vergroten.

Tijdens mijn promotietraject heb ik mogen genieten van uitstekende begeleiding. Prof. dr. Nieuworp, **Max**, het is waanzinnig om te zien hoe je zo veel verschillende projecten tegelijk kunt leiden, maar toch altijd het overzicht kunt houden en de juiste koers voorwaarts weet. Welke vraag ik ook stuurde, het antwoord kwam steevast binnen 5 minuten in de inbox. En wat het probleem ook was, jij wist een oplossing te bedenken. Dank voor je pragmatische manier van begeleiden.

Prof. dr. Groen, **Bert**, soms lijkt het alsof jij alles over elk onderwerp weet. Wat was het fijn met jou te kunnen sparren. Hoewel je gedachten bij elk gesprek een paar stappen voor liepen op die van mij, ging ik altijd naar buiten met interessante ideeën over de gevonden resultaten en de juiste stappen voor vervolgonderzoek. Dank dat je deur altijd letterlijk en figuurlijk open staat.

Dr. Herrama, **Hilde**, jouw enorme kennis over basaal onderzoek was essentieel bij het tot stand komen van deze thesis. Dank voor je kritische en toch pragmatische houding. Dr. van Raalte, **Daniël**, na elke meeting die wij hadden was me weer helemaal duidelijk waar we stonden en wat er moest gebeuren. Dank voor je betrokkenheid en doelgerichtheid.

Bij dezen wil ik ook de leden van mijn commissie, **prof. dr. Houtkooper, prof. dr. Lutgens, prof. dr. Wiersinga, prof. dr. de Jonge, dr. Gerdes, dr. Castro Cabezas** en **prof. dr. Mebius** bedanken voor het kritisch beoordelen van mijn thesis. Ik kijk uit naar een prettige en uitdagende gedachtenwisseling bij de verdediging.

Ook gaat mijn dank uit aan **de co-auteurs** die hebben bijgedragen aan de stukken in de thesis. Dank voor de fijne samenwerking.

Dan natuurlijk mijn directe 'Vasculicious' collega's. Ik heb me vanaf het begin thuisgevoeld bij de eigenzinnige, tegendraadse, ja, soms bijna anarchistische afdeling waar het barst van het talent en de ambitie, zowel bij de promovendi als bij de bazen. Door de jaren heen wisselde de samenstelling van de groep, maar ik prees me altijd gelukkig met de leuke en unieke persoonlijkheden die er rondliepen.

Allereerst mijn roomies. **Luuk**, als jonge promovendi samen begonnen in de bezemkast en daarna gepromoveerd naar de oude koffiekamer. Dank voor je enthousiasme. **Kang**, jij laat je door niemand van de wijs brengen. Dank voor je nuchtere houding en natuurlijk voor de potjes schaak. **René**, wij hadden het mooiste werkhokje van de gang, waarin we nogal wat hebben afgelachen samen. Dank daarvoor. **Rutger**, het was een unieke ervaring om met jou op een kamer te zitten. Dank voor de mooie herinneringen, zoals de Regard-werkmuziek en de interessante foto's van je weekends. **Rens**, jouw aanwezigheid brengt altijd een lach op mijn gezicht. En wat was het een feest om samen een kamer te delen, zowel de nieuwe koffiekamer als de suite aan het eind van de gang.

Wat een geluk had ik dat ik onderzoek deed binnen de 'Max-groep', waar iedereen een totaal andere persoonlijkheid heeft en we het toch altijd leuk hadden met elkaar. **Annefleur**, AF, dank voor de gezelligheid en voor de vele rondjes LAKC-Endoscopie-Vriezers-G1-Pathologie-Apotheek-METC-Trialbureau-Postkamer-Clampkamer-Appie. **Nicolien**, Nico, jij weet altijd dingen geregeld te krijgen en welke tegenslag er ook is, je blijft altijd optimistisch. Dank voor de inspiratie. **Julia**, Juul, het is nooit vervelend om jou te zien, omdat er altijd een glimlach op je gezicht staat. Dank daarvoor. **Kristien**, Kris, wat zal ik zeggen? Dank voor alles. **Pieter**, zo bescheiden en toch ambitieus als jij bent, zo probeer ik ook te zijn. **Loek**, high five! Als de medische carrière het toch niet wordt, kun je altijd nog professioneel gangmaker worden. **Annick**, dank voor je unieke en stralende persoonlijkheid. **Casper**, je lach is onmiskenbaar en aanstekelijk. Dank dat je mijn personal trainer was. **Ilias**, ik waardeer je nimmer eindigende zoektocht naar de grenzen. Volgens mij ben je een waardige opvolger. **Daniela**, dank voor je fijne persoonlijkheid. **Shanthi**, thank you for teaching me how to work in the lab. **Koen**, geen detail ontgaat jou bij het plannen van experimenten. Dank voor de gezellige tijd in de anaerobe kast. **Torsten**, of all people mentioned here I probably owe you the most thanks. Thank you for being an excellent researcher and for helping me so much.

Ook van de andere onderzoeksgroepen binnen de Vasculaire wil ik een aantal mensen bedanken. **Sophie**, Soof, dankzij jou raakte ik de eerste tijd binnen mijn promotietraject

niet totaal verdoemd. **Julian**, je bent bijzonder slim en altijd scherp. Dank voor de vele grappen. **Thijs**, dank voor het bedenken van de hoofdtitel van mijn boekje. **Frits** en **Floris**, natuurlijk noem ik jullie samen als de gezellige stollers. Dank voor het maken van de sfeer. **Noémie**, samen gaan we Rotterdam onveilig maken (figuurlijk dan). **Merel**, je gevoel voor humor is ongekend. Dank dat je me zo vaak aan het lachen hebt gemaakt en dank voor de fijne tijd bij de EAS. **Lotte** en **Renate**, de koninginnen van de afdeling. Lot, wat hebben wij veel samen meegemaakt: de co-schappen, het OLVG en natuurlijk de knotsgekke tijd bij de Vasculaire. Als geboren leider trok jij de belangrijkste verantwoordelijkheden van de afdeling naar je toe, zoals zorgen dat zoveel mogelijk mensen naar de borrels kwamen en zorgen dat we onze zaakjes op orde hadden voor de JCI. Dank voor alles. Renaat, geen feest was compleet zonder jou. Dank voor de gezelligheid en natuurlijk voor de poezenfoto's.

Dan de mensen van het lab. **Geesje**, waar het ook over ging, jij had altijd nuttige input. Dank voor je oneindige hoeveelheid energie. **Maaïke**, zonder jou was ik nergens gekomen, zeker bij de PPI studie. **Jeffrey**, ook al was je geen onderdeel van de Max-groep, ik kon toch altijd overleggen over analyses. Je hebt je nu al onmisbaar gemaakt in het lab, en terecht. **Jan**, we hadden verschillende onderzoeksonderwerpen en toch wisten we een manier te vinden om samen te werken. Dank. **Mark**, je kennis over microbioomanalyses is indrukwekkend. Elke keer dat we overleggen leer ik nieuwe dingen. Dank daarvoor. **Han, Hans, Jorge, Miranda, Alinda, Wil, Stefan** en alle anderen, dank voor het creëren van de unieke sfeer binnen het lab.

Joyce, Tanja en **Agnes**, het AMC is ondanks haar reputatie niet vies van bureaucratie. Dank voor het navigeren door alle regels en formulieren. Het was een unieke ervaring om bij het trialbureau te zien hoe wetenschap op het allerhoogste niveau wordt bedreven. Ik heb er met verschillende mensen te maken gehad. Dank aan allen, in het bijzonder **Linda**, met wie ik het meest heb samengewerkt.

Ook buiten de afdeling ben ik dank verschuldigd aan verschillende mensen. **Ömrüm** en **Stijn**, dank voor de samenwerking bij het RALSTONIA-onderzoek. Het is helemaal terecht dat jullie nu ook geadopteerd zijn door de Vasculaire. **Emma**, wat hebben wij goed samengewerkt bij verschillende projecten. Ik ken niemand die zo nauwgezet en toch doortastend is. Dank. **Matty**, het was erg fijn om te kunnen sparren met iemand waarvan het onderzoek raakvlakken had met dat van mij. Dank voor de samenwerking en je fijne persoonlijkheid.

Graag wil ik ook de mensen uit het Ikazia ziekenhuis bedanken voor de steun die ik heb ervaren in de kliniek, in het bijzonder **dr. de Jongh** en **drs. Wabbijn**.

Natuurlijk was het de afgelopen jaren ook belangrijk om ontspanning naast het werk te hebben. **Stef en Arres**, dank voor het sporten, gamen, tafelvoetballen en natuurlijk de vele potjes schaak. Op een dag zijn we alledrie IM. **Nadine en Martijn**, dank voor de gezelligheid en de etentjes. Nadine, dank voor de Ferrari. Martijn, alvast dank voor de Tesla.

Graag wil ik ook mijn paranimfen bedanken. **Mira**, al sinds de co-schappen zijn we bevriend. Je bent een Amsterdammer in hart en nieren, maar vooral in het hart. Je zult een uitstekende cardioloog worden. Dank voor je toegankelijkheid en je gevoel voor humor. **Laura**, je bent mijn grote zus en ik heb altijd tegen je opgekeken. Dank dat je altijd vrolijk en geïnteresseerd bent.

Tenslotte wil ik mijn ouders bedanken. **Pap en Mam**, ik heb me altijd geliefd en gesteund gevoeld, welke ik beslissing ik ook maakte. Dank dat jullie altijd voor me klaarstaan. Ik ben trots en gelukkig dat jullie er voor mij zijn.

ABOUT THE AUTHOR

Guido Joost Bakker was born on the 12th of May in 1990 in Oegstgeest. After finishing high school at the Stedelijk Gymnasium Leiden, he started studying Biology at the University of Leiden. After a year he switched to Medicine at the University of Amsterdam. During his studies he did a clinical internship at a District Hospital in Malawi. Research internships under supervision of prof. dr. Ulrich Beuers and dr. Maarten Soeters sparked his passion for science. After graduating in 2014, he started working on his PhD trajectory under supervision of prof. dr. Max Nieuwdorp and prof. dr. Bert Groen, which eventually led to publication of this thesis. In 2018, Guido moved to Rotterdam and started working as a doctor at the Ikazia Hospital. There, in January 2020 he started his residence in Internal Medicine. In his spare time, he likes to do various sports activities, such as shuffling wooden pieces around at a chess board.



