

University of Groningen

## Energy balance in obesity

Hoorneborg, Warner

DOI:

[10.33612/diss.1139699157](https://doi.org/10.33612/diss.1139699157)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2024

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hoorneborg, W. (2024). *Energy balance in obesity: Effects of bariatric surgery and vagus nerve stimulation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.1139699157>

### Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*



## **Appendices**

**English summary**

**Nederlandse samenvatting**

**Acknowledgements**

**Short resume**

**List of publications**



## APPENDIX I | ENGLISH SUMMARY

### Background

Under healthy conditions, energy intake is approximately equal to energy expenditure, which means that our body weight remains relatively constant over longer periods of time. What is striking is that it is often easier to gain weight and more difficult to lose weight. This is because the system that controls the energy balance is very sensitive to a negative state, but relatively tolerant to a positive state. Our biological make-up in combination with the socio-economic society that ensures that food is always available has led to a huge increase in severe obesity worldwide, which results in far-reaching health problems. Because our own body cannot stop us, it is important to develop strategies that result in long-term weight loss. Bariatric surgery has proven to be an effective method for sustainable weight loss. Despite the great success of bariatric procedures, the underlying mechanisms are still unclear, they also have their downsides and complications can occur. This thesis presents three different surgical procedures; Roux-en-Y gastric bypass (**chapter 2 and 3**), ileal transposition (**chapter 4**) and electrical stimulation of the vagus nerve (**chapter 5 and 6**).

### *Aim*

The general aim of this thesis is to study the effects of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) surgery, ileal transposition (IT) and vagus nerve stimulation (VNS) on energy balance parameters and glucose homeostasis. This is investigated in healthy rats after IT, a diet-induced obese rat model after RYGB and in type 2 diabetic rats after VNS.

### Approach

In **chapter 2** the effects of continued feeding a high fat diet with added sucrose (HF/S) on RYGB-induced body weight loss is explored. In **chapter 3** detailed meal related parameters are investigated and coupled to glycemic control after RYGB-induced body weight loss. In **chapter 4** a detailed description of the ileal transposition as bariatric surgery procedure is described, and its effects on different energy balance parameters are studied.

**Chapter 5** uncovers the acute effect of vagus nerve stimulation (VNS) on glucose homeostasis using labelled glucose. It gives a detailed description of how glucose is processed by the pancreas, liver and peripheral tissue during VNS without the effect of weight change. In **chapter 6** the effects of VNS on eating behavior and gly-

cemic control are studied in a type 2 diabetic rat model over a three week period. The main findings of this thesis are summarized and discussed in **chapter 7**.

## Results

### *Roux-en-Y gastric bypass surgery*

In **chapters 2 and 3** we investigated how feeding with two different macronutrient compositions influences the outcomes of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) in rats. The diets consisted of: a standard (healthy) diet whose energy content consisted of: 50% carbohydrates, 22% fat and 28% protein (LF diet) and a high fat with added sucrose (unhealthy) diet, whose energy content consisted of: 35.7% carbohydrates (of which 45.5% sugars), 44.7% fat and 19.6% protein (HF/S diet). In **chapter 2** we looked at the effect of the different diets on general recovery after surgery and weight loss over a period of three weeks after surgery. We consistently demonstrate that rats on an HF/S diet had increased body weight and increased fat storage compared to rats eating an LF diet. This so-called diet-induced obese phenotype was successfully reversed by RYGB surgery, leading to similar body weights between groups three weeks after RYGB surgery. What also immediately emerged during the experiment is that the rats on a LF diet showed signs of general malaise and hypothermia, while the rats on a HF/S diet did not. The reason why rats on an LF diet became hypothermic is likely due to inflammatory activation associated with the surgical procedure. The interesting thing about this phenomenon is that the rats on the HF/S diet were less affected by the surgical procedure. This difference may be explained by the obesity paradox, where obesity can improve the outcome of acute infections under certain conditions, despite being a risk factor for many chronic diseases. The main finding of this study was that the total weight loss after RYGB surgery was mainly explained by the cumulative reduction in energy intake in combination with body weight just before RYGB surgery. Diet type had no specific contribution to weight loss (other than its effect on energy intake and body weight for RYGB). The mechanisms by which stored fat and diet type exert these effects may be of clinical importance. In **chapter 3** we investigated the effect of meal-related parameters on glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass surgery. The diet appeared to have a major influence on the intake rate and circulating glucose levels after RYGB. This interaction effect of the HF/S diet on RYGB leads to an increased glucose peak after a mixed meal challenge and could potentially result in inadequate adaptation of beta cell function. Therefore, the main finding of this study was that animals on a high-fat diet containing sucrose were unable to maintain normal eating behavior and showed the most difficulty in processing glucose.

### *Ileal transposition*

In **chapter 4** a detailed description of the surgical methodology of ileal transposition (IT) is given. In addition, we also investigated its outcomes on energy balance parameters in rats fed a diet with equal proportions of macronutrients (33% carbohydrates, 33% fats and 33% proteins). Energy expenditure was measured by indirect calorimetry during a day of fasting, a day of restricted food intake, and a day of ad libitum intake. This chapter showed that neither energy budget nor energy efficiency differed between rats undergoing IT and sham surgery. The weight loss of IT rats was due to reduced energy intake. The observed increased energy expenditure related to energy intake could possibly prevent the animals from ultimately compensating for this weight loss by eating more.

### *Vagus nerve stimulation*

In **chapter 5** we showed that stable, labeled glucose levels decreased faster in rats receiving electrical stimulation of the anterior sub-diaphragmatic vagus nerve (VNS+) compared to the control group (VNS-). This effect was due to an increased glucose clearance rate, independent of insulin levels or glucose production. We speculated that the glucose clearance rate depends on increased glucose uptake in peripheral tissue and not on hepatic uptake, as this is insulin dependent. Important when considering these findings is that norepinephrine increased during the experiment, which could be effectively reduced in the VNS+ group. For health complications in cardio metabolic diseases with a shifted balance towards sympathetic overload, electrical stimulation of the vagus nerve could provide therapeutic relief. In **chapter 6** we therefore investigated the effects of electrical stimulation of the vagus nerve in freely moving, type 2 diabetic rats. In this study, no effect of vagus nerve stimulation on body weight and glucose homeostasis was observed. However, the main finding of this study is that vagus nerve stimulation resulted in an increase in circulating cytokines that influenced glucose levels and therefore the type 2 diabetes phenotype.

### **Conclusion**

Overall, in this thesis we showed that the variation of total weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery was mainly explained by cumulative energy intake reduction and body weight just prior to RYGB surgery, without a specific contribution of diet type on weight loss beyond its effect on energy intake and body weight just prior to RYGB. However, rats on a high fat with sucrose diet could not maintain normal eating behavior and showed the most difficulties in processing glucose.

Secondly, we showed that the primary cause of weight reduction following ileal transposition is a transient reduction in energy intake. In addition, ileal transposition increases ingestion-related energy expenditure.

Finally, we showed that anterior sub-diaphragmatic vagus nerve stimulation increased glucose clearance independently from insulin in healthy anaesthetized rats. Translating these findings to a type 2 diabetic rat model showed that anterior sub-diaphragmatic vagus nerve stimulation did not alter energy parameters nor glucose homeostasis parameters, even though it did show an increase in circulating TNF- $\alpha$  levels.

#### *Recommendations related to bariatric surgery*

We recommend to study bariatric surgery in a genetically homogenous population that is prone to obesity that looks in detail at dietary interventions, meal analyzes and weight development. In addition, it can be very interesting if there is not only a 'mandatory' diet, but also a diet in which rats can choose their own macronutrients. Later more diverse models of (genetic) obesity can be studied.

#### *Recommendations related to vagus nerve stimulation*

We recommend to study the effect of vagus nerve stimulation in a diet-induced obese rat model. In addition, to study the effect of vagus nerve stimulation on different branches of the vagus nerve as potential target against type 2 diabetes. Finally, it can be very interesting to combine vagus nerve stimulation with other therapies to increase the efficacy against cardiometabolic diseases.

## APPENDIX II | NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Achtergrond

Onder gezonde omstandigheden is de energie inname ongeveer gelijk aan het energieverbruik, waardoor ons lichaamsgewicht over langere perioden relatief constant blijft. Wat opvalt is dat het vaak makkelijker is om aan te komen en moeilijker om af te vallen. Dit komt doordat het systeem dat de energiebalans controleert zeer gevoelig is voor een negatieve toestand, maar relatief tolerant voor een positieve toestand. Onze biologische opmaak in combinatie met de socio-economische maatschappij die ervoor zorgt dat er altijd voedsel ter beschikking is heeft wereldwijd tot een enorme toename van ernstige obesitas geleid, wat verstrekkende gezondheidsproblemen tot gevolg heeft. Omdat ons eigen lichaam ons geen halt toe roept, is het dus van belang om strategieën te ontwikkelen die lange-termijn gewichtsverlies tot gevolg hebben. Bariatrische chirurgie heeft zich bewezen als effectieve methode voor duurzame gewichtsverlies. Ondanks het grote succes van bariatrische ingrepen zijn de onderliggende mechanismen nog steeds onduidelijk, daarnaast kennen ze ook hun keerzijde en kunnen er complicaties optreden.

Dit proefschrift presenteert drie verschillende operatieve ingrepen; Roux-en-Y gastric bypass (**hoofdstuk 2 en 3**), ileale transpositie (**hoofdstuk 4**) en elektrische stimulatie van de nervus vagus (**hoofdstuk 5 en 6**).

### *Doel*

Het algemene doel van dit proefschrift was om de effecten van Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)-chirurgie, ileale transpositie (IT) en elektrische stimulatie van de nervus vagus (VNS) op energiebalansparameters en glucosehomeostase te bestuderen. Dit wordt onderzocht bij gezonde ratten na ileale transpositie, een door voeding geïnduceerd obese rattenmodel na Roux-en-Y gastric bypass en ratten met type 2 diabetes na elektrische stimulatie van de nervus vagus.

### Benadering

In **hoofdstuk 2** worden de effecten van het voeren van een vetrijk dieet met toegevoegde sucrose (HF/S) op het door RYGB geïnduceerde gewichtsverlies onderzocht. In **hoofdstuk 3** worden gedetailleerde maaltijd-gerelateerde parameters onderzocht en gekoppeld aan glycemische controle na RYGB-geïnduceerd gewichtsverlies. In **hoofdstuk 4** wordt een gedetailleerde beschrijving van de ileale transpositie als bariatrische chirurgische procedure beschreven, en worden de



effecten ervan op verschillende energiebalansparameters bestudeerd. **Hoofdstuk 5** onthult het acute effect van VNS op de glucose homeostase met behulp van gelabelde glucose. Het geeft een gedetailleerde beschrijving van hoe glucose wordt verwerkt door de pancreas, de lever en het perifere weefsel tijdens VNS zonder het effect van gewichtsverandering. In **hoofdstuk 6** worden de effecten van VNS op het eetgedrag en de glycemische controle bestudeerd in een rattenmodel met type 2 diabetes gedurende een periode van drie weken. De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift zijn samengevat en besproken in **hoofdstuk 7**.

## Resultaten

### *Roux-en-Y gastric bypass*

In **hoofdstuk 2 en 3** hebben we onderzocht hoe voeding met twee verschillende macronutriënt samenstellingen de uitkomsten van Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) beïnvloedt in ratten. De diëten bestonden uit: een standaard (gezond) dieet waarvan de energie-inhoud bestond uit: 50% koolhydraten, 22% vet en 28% eiwit (LF dieet) en een hoog vet met toegevoegde suikers (ongezond) dieet, waarvan de energie-inhoud bestond uit: 35.7% koolhydraten (waarvan 45.5% suikers), 44.7% vet en 19.6% eiwit (HF/S dieet). In **hoofdstuk 2** keken we naar het effect van de verschillende diëten op algemene herstel na de operatieve ingreep en de gewichtsverlies over een periode van drie weken na de operatie. We tonen consequent aan dat ratten op een HF/S dieet een verhoogd lichaamsgewicht en een verhoogde vetopslag hadden vergeleken met ratten die een LF dieet aten. Dit zogenoemde dieet-geïnduceerd obese fenotype werd met succes teruggedraaid door de RYGB operatie wat tot gelijke lichaamsgewichten tussen de groepen drie weken na de RYGB operatie leidde. Wat tijdens het experiment ook direct naar voren kwam, is dat de ratten op een LF dieet tekenen van algemene malaise en hypothermie lieten zien terwijl de ratten op een HF/S dieet dit niet hadden. De reden waarom ratten op een LF dieet hypothermie kregen, is waarschijnlijk te wijten aan ontstekingsactivatie geassocieerd met de operatieve ingreep. Het interessante aan dit fenomeen is dat de ratten op het HF/S dieet minder werden getroffen door de operatieve ingreep. Dit verschil kan verklaard worden door de obesitas-paradox, waarbij obesitas de uitkomst van acute infecties onder bepaalde omstandigheden kan verbeteren, ondanks dat het een risicofactor is voor veel chronische ziekten. De belangrijkste uitkomst van deze studie was dat het totale gewichtsverlies na een RYGB operatie voornamelijk werd verklaard door de cumulatieve vermindering van de energie-inname in combinatie met lichaamsgewicht vlak vóór de RYGB-operatie. Het dieettype had geen specifieke bijdrage aan het gewichtsverlies (buiten het effect op de energie-inname en het lichaamsgewicht voor RYGB). De

mechanismen waarmee opgeslagen vet en het voedingstype deze effecten uitoefenen, kunnen van klinisch belang zijn. In **hoofdstuk 3** hebben we naar effect van maaltijd gerelateerde parameters op de glycemische controle na een Roux-en-Y gastric bypass operatie onderzocht. Het dieet bleek een grote invloed te hebben op de innamesnelheid en de circulerende glucosespiegels na RYGB. Dit interactie-effect van het HF/S-dieet op RYGB leidt tot een hogere glucose piek na een belasting met een glucose-challenge en zou mogelijk kunnen resulteren in onvoldoende aanpassing van de bètacelfunctie. Daarom was de belangrijkste uitkomst van dit onderzoek dat dieren op een vetrijk dieet met sucrose geen normaal eetgedrag konden handhaven en de meeste problemen vertoonden bij het verwerken van glucose.

### *Ileale transpositie*

In **hoofdstuk 4** wordt een gedetailleerde beschrijving gegeven van de chirurgische methodologie van ileale transpositie, daarnaast hebben we ook de uitkomsten ervan onderzocht op energiebalans parameters in ratten gevoed met een dieet met een gelijke verhouding van macronutriënten (33% koolhydraten, 33% vetten en 33% eiwitten). Het energieverbruik werd gemeten middels indirecte calorimetrie tijdens een dag van vasten, een dag met een beperkte voedsel inname, en een dag met ad libitum inname. Noch het energiebudget, noch energie efficiëntie verschilde tussen ratten die IT en controleoperaties ondergingen. Het gewichtsverlies van IT ratten was te wijten aan verminderde energie inname. Het waargenomen verhoogde energieverbruik gerelateerd aan de energie inname zou mogelijk kunnen voorkomen dat de dieren uiteindelijk dit gewichtsverlies compenseren door meer te gaan eten.

### *Elektrische stimulatie van de nervus vagus*

In **hoofdstuk 5** hebben we aangetoond dat stabiel, gelabelde glucosewaarden sneller daalden bij ratten die elektrische stimulatie van de voorste sub-diafragmatische nervus vagus (VNS+) kregen, vergeleken met de controle groep (VNS-). Dit effect was te wijten aan een verhoogde glucoseklaringssnelheid, onafhankelijk van insuline levels of glucoseproductie. We speculeerden dat de glucoseklaringssnelheid afhankelijk is van een verhoogde glucoseopname in perifeer weefsel en niet van de opname in de lever, aangezien dit insulineafhankelijk is. Belangrijk bij het overwegen van deze bevindingen is dat noradrenaline tijdens het experiment toenam, wat effectief zou kunnen worden verlaagd in de VNS+-groep. Voor gezondheidscomplicaties bij cardiometabole ziekten met een verschoven evenwicht richting sympathische overbelasting zou elektrische stimulatie van de nervus vagus therapeutische verlichting kunnen bieden. In **hoofdstuk 6** hebben we daarom

de effecten onderzocht van elektrische stimulatie van de nervus vagus in type 2 diabetes ratten. In deze studie werd geen effect waargenomen van elektrische stimulatie van de nervus vagus op lichaamsgewicht- en glucose homeostase. De belangrijkste uitkomst van deze studie is echter dat stimulatie van de nervus vagus resulteerde in een toename van circulerende cytokines die de glucosespiegels en daardoor het type 2 diabetes fenotype beïnvloedden.

## **Conclusie**

Het algehele beeld dat naar voren komt uit de experimenten gepresenteerd in dit proefschrift is dat het totale gewichtsverlies na Roux-en-Y gastric bypass wordt enerzijds verklaard door de cumulatieve vermindering van de energy inname en anderzijds door het lichaamsgewicht voor de RYGB operatie, zonder een specifieke bijdrage van het dieettype op gewichtsverlies, afgezien van het effect op de energie-inname en het lichaamsgewicht vlak vóór RYGB. Ratten op een dieet met een hoog vetgehalte en sucrose konden echter geen normaal eetgedrag handhaven en vertoonden de meeste problemen bij het verwerken van glucose.

Ten tweede tonen we aan dat de primaire oorzaak van gewichtsvermindering na ileale transpositie een vermindering van de energie-inname is, daarnaast zorgt ileale transpositie voor een verhoogt energieverbruik gerelateerd aan voedsel inname.

Ten slotte resulteert stimulatie van de voorste sub-diafragmatische nervus vagus in een verhoogde glucoseklaring, onafhankelijk van insuline, bij gezonde, verdoofde ratten. In dit proefschrift is getracht om deze bevindingen te vertalen naar een type 2 diabetes rattenmodel. Echter toonde aan dat elektrische stimulatie van de nervus vagus de energieparameters noch de glucosehomeostase parameters veranderde, ook al vertoonde het wel een toename van het circulerende TNF- $\alpha$ .

### *Aanbevelingen met betrekking tot bariatrische chirurgie*

We raden aan om bariatrische chirurgie te bestuderen in een genetisch homogene populatie die gevoelig is voor obesitas, waarbij gedetailleerd wordt gekeken naar voedingsinterventies, maaltijdanalyses en gewichtsonwikkeling. Daarnaast kan het heel interessant zijn als er niet alleen sprake is van een 'verplicht' dieet, maar ook van een dieet waarbij ratten zelf hun macronutriënten kunnen kiezen. In volgende fasen van onderzoek kunnen diermodellen met een meer diverse (genetische) oorzaak van obesitas bestudeerd worden.

*Aanbevelingen met betrekking tot elektrische stimulatie van de nervus vagus*

Ten eerste raden we aan om het effect van elektrische stimulatie van de nervus vagus in obese ratten te bestuderen. Daarnaast om het effect van elektrische stimulatie van de nervus vagus op verschillende takken van de nervus vagus te onderzoeken, als potentieel doelwit voor de behandeling van type 2 diabetes. Ten slotte kan het interessant zijn om elektrische stimulatie van de nervus vagus te combineren met andere therapieën om de werkzaamheid tegen cardio metabole ziekten te vergroten.

## APPENDIX III | ACKNOWLEDGEMENTS

You see in front of you the most important part of this thesis. The work described in this thesis has been the result of the collaboration with many colleagues and support of family and friends. There are many people that have been part of this exciting journey that I would like to thank.

This journey would not have been possible without my supervisors, therefore I would like to thank them first for this awesome journey.

**André**, Thank you for all your help, feedback and positive energy. I genuinely liked our meetings in your office and I always left your room with a smile and new energy to work on my PhD. Most importantly, I really liked the smileys at the end of your mails :)

**Gertjan**, we've worked together throughout my whole academic journey and during the symposium "Facts about Food" I organized in 2015. You are always willing to help and full of new ideas to bring research forward. Thanks for all the opportunities and help you gave me throughout these years.

I want to thank all members of the reading committee for the time they invested in reviewing this thesis. In addition I want to thank all co-authors involved in my projects.

I also want to thank the P.I.'s from the different departments I've worked in/with. **Anton**, thanks for all your wisdom and insights, especially during our trip to Gent. **Bauke**, thank you for supervising my bachelor's thesis. **Cato**, thank you for taking care of the plants, these will fit great with a shirt of FC Groningen on the wall... **Han**, thank you for all your help during my masters and PhD project and for the help with discovering new rock bands to listen to. **Jocelien**, I really appreciated our talks, both research related and unrelated. Don't hesitate to ask me if you need an extra person for the Friday evening football training. **Sahar** thank you for all the collaborations and tips for my *in vitro* and PhD project.

To all staff, **Christa**, **Jan B**, **Jan K**, **Kunja**, **Roy**, and **Wanda**. **Jan B**, your down-to-earth comments during the surgeries made me the confident micro-surgeon I am today (it was also nice to always bother you before your first coffee of the day). **Wanda**, thank you for all your humor and help with my *in vitro* projects.

To all my ex-students, thank you all for helping me with my experiments. **Joel**, your relax vibe was infectious (and I'm sorry that I let you play a game with my football team). **Dániel**, your ingenuity and developmental skills were of great help to get my project started, and more importantly thanks for all the talks/tips about beer. **Mariska**, your independence and ability to plan experiments so I had to work during the weekends was admirable. Also, thanks for keeping me sharp on my Strava challenges. **Jasper**, your flexibility to work on different projects was amazing! Thanks for all your help. **Leon**, thank you for all your help with the meal pattern analyses. I really enjoyed our coffee moments where we just talked about life. **Christy**, your talent with writing and your sarcastic humor helped me a lot during the final stages of my PhD.

To **all PhD students** I have worked with and met along the way. **Anouk** (for the good talks during our coffee breaks – I still think you secretly wanted to join room 0258), **Bara** (for our fun morning conversations in the surgery room – a guaranteed 'good busy' start of the day), **Edit** (for our ongoing talks about life) and **Renate** (thanks for making all those cakes/desserts).

A special thanks to everybody from room 0258 (why did we skip the matching tattoos?). **Anouschka** (thanks for including me in your breakfast club), **Betty** (it's patat! - I still think you're secretly a hooligan), **Danielle** (thanks for your amazing quotes – most should not be repeated due to obvious reasons), **Kevin** (for just being awesome, and for scoring the most beautiful goal I've ever seen – we should keep sending memes), **Laura** (without your input I don't think we would have had so much fun during the lunch discussions), **Nur** (thanks for supervising me during my master project) and **Steffen** (for teaching me the value of a big entrance).

**Bente** (for your energy and snappy remarks), **Kong** (for your relaxed vibe and all the Friday afternoon drinks), **Mayerli** (for your enthusiasm and talks and most importantly your ninja skills), **Mila** (for accepting my weird sense of humor), **Xiaodan** (for always smiling and continuing my *in vitro* projects). For everybody who are still writing their thesis: good luck and enjoy the journey!

A huge thanks go to my paronyms: Too both, you are awesome! Thank you for all your help today and tomorrow (Yes, I think the two of you should do the cleaning!) **Giorgio**, thank you for being an awesome desk mate and colleague! I hope de Slag om Norg will be the first to many Mountainbike trips in the Netherlands and Italy. **Niels**, thanks for all the talks, drinks, trips and diners and most of all for sacrificing your house for the parties of room 0258.

— *I will continue in Dutch / Ik ga in het Nederlands verder* —

De tijd die ik kon besteden aan activiteiten die niks te maken hadden met mijn proefschrift zorgden voor enorm veel energie om mijn proefschrift te kunnen afronden. Denk aan voetbal, vakanties, weekendjes weg, avondjes bier (en whisky) drinken, mountainbiken, pub-quizzes, vrijgezellenfeesten en bruiloften. Daarom wil ik iedereen bedanken van de **Skiffmeisters (Damian, Dennis, Ewoud, Mart, Niels, Robert, Simone, Thieu, Tim en Yaniek)**, de mannen van **Helpman 4-6 (en 35+)** en ook **Arjen en Fenna, Jan Gert en Anne-Marie en Marcel en Boukje**. Ik ben blij met zoveel vrienden waarmee ik alles kan delen. Mogen er nog vele jaren bij komen!

Zonder de steun van mijn familie was het nooit gelukt om dit boekje af te schrijven. Bedankt **Heit, Marko, Willemijn, Hans, Rebecca, Geert Jan, Tjeerd en Christianne** en natuurlijk ook **Milan, Emily, Olivier, Boaz, Matthias, Eveline en Veerle**. Kortgezegd de hele beestenboel bij elkaar, ik kan niks anders zeggen dan dat ik super blij ben met zo'n geweldige familie! Daarnaast natuurlijk ook de hele **Kijk in de Vegte** familie, voor mij voelt het nog steeds alsof we op vakantie zijn als we bij jullie op de boerderij zijn.

**Esther** zonder jou was dit allemaal niet gelukt, bij jou zijn heeft me de energie en rust gegeven die ik nodig had om mijn proefschrift af te ronden. Mijn mooiste herinneringen tijdens dit hele proces zijn met jou. Onze vakanties naar Italië, Frankrijk, Duitsland en Luxemburg, verhuizen naar Annen en natuurlijk onze prachtige bruiloft. Op naar nog vele avonturen samen! En ... als jij kookt doe ik de afwas =)

## APPENDIX IV | SHORT RESUME

### Christiaan Warner Hoornenborg

#### *Summary*

A passionate and dedicated researcher with 10 years of experience in teaching. With enthusiasm and an open approach I have supervised and guided students individually and during master and bachelor courses. My passion for science is also visible outside of academia where I participated at the science fair “the Noorderlichten” during the festival “Noorderzon” and as guest teacher at “Stichting de Jonge Onderzoekers”. I am a real team player with a flexible attitude. Being adaptive and positive is key in how I approach any challenge.

#### *Experience*

- 2022 – present **Jr. Scientist Non Clinical** uniQure
- 2018 – 2022 **PhD Neuro-endocrinology** University of Groningen and University Medical Center Groningen  
Advisors: dr. André van Beek and dr. Gertjan van Dijk  
***Distinction in scholarship*** *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* for the article *Weight loss in rats by Roux-en-Y gastric bypass surgery is primarily explained by caloric intake reduction and pre-surgery body weight* – June 2024  
**Grant** *Stichting de Cock-Hadders* – 2020 (€ 4.000)
- 2016 **Project assistant** Energy Academy Europe
- 2013 – 2016 **Teaching assistant** University of Groningen and University Medical Center Groningen

#### *Education*

- 2015 – 2017 **MSc (Honours) Biomedical Sciences** University of Groningen
- 2017 **Research intern** University of Groningen  
Advisors: dr. Gertjan van Dijk and dr. Han Moshage
- 2016 **Research intern** University Medical Center Groningen  
Advisor: dr. Rob Henning
- 2010 – 2015 **BSc Biology** University of Groningen
- 2013 **Research intern** University of Groningen  
Advisor: dr. Gertjan van Dijk



## APPENDIX V | PUBLICATIONS

**Hoornenborg C.W.**, Somogyi E., Bruggink J.E., Boyle C.N., Lutz T.A., Emous M., van Beek A.P., Nyakas C., van Dijk G. (Manuscript in preparation) A high fat with sucrose diet results in dysregulated eating and beta cell sensitivity in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery.

**Hoornenborg C.W.\***, Qomariyah N.\*, González-Ponce H.A., A.P. van Beek, Moshage H. and van Dijk G. (Submitted) Sansevieria Trifasciata leaf extract protects MIN6 pancreas-derived beta cells against streptozotocin induced cell death likely via the NF- $\kappa$ B pathway. \*shared first authors

**Hoornenborg C.W.**, Somogyi E., Bruggink J.E., Boyle C.N., Lutz T.A., Emous M., van Beek A.P., Nyakas C., van Dijk G. (2024). Weight loss in adult male Wistar rats by Roux-en-Y gastric bypass is primarily explained by caloric intake reduction, regardless of diet type. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2024 326(6) R507-R514

**Hoornenborg C.W.**, van Dijk, T.H., Bruggink J.E., van Beek A.P., van Dijk G. (2023). Acute sub-diaphragmatic anterior vagus nerve stimulation increased peripheral glucose uptake in anaesthetized rats. *IBRO Neuroscience Reports*, 15, 50-56.

Waclawiková, B., Cesar Telles de Souza, P., Schwalbe, M., Neochoritis, C. G., **Hoornenborg, W.**, Nelemans, S. A., Marrink, S. J. and El Aidy, S. (2023). Potential binding modes of the gut bacterial metabolite, 5-hydroxyindole, to the intestinal L-type calcium channels and its impact on the microbiota in rats. *Gut Microbes* 15(1), 2154544.

Somogyi, E., Sigalet, D., Adrian, T. E., Nyakas, C., **Hoornenborg, C. W.**, van Beek, A. P., Koopmans H.S. van Dijk, G. (2020). Ileal Transposition in Rats Reduces Energy Intake, Body Weight, and Body Fat Most Efficaciously When Ingesting a High-Protein Diet. *Obesity Surgery*, 30(9833).

Somogyi, E., **Hoornenborg, C. W.**, Bruggink, J. E., Nyakas, C., Beek, A. P. Van, & Dijk, G. (2020). Ileal transposition; a non-restrictive bariatric surgical procedure that reduces body fat and increased ingestion-related energy expenditure. *Physiology & Behavior* 219(6):112844.