

University of Groningen

## Anemia, erythropoietin and iron in heart failure

Grote Beverborg, Niels

**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:*

2019

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

*Citation for published version (APA):*

Grote Beverborg, N. (2019). *Anemia, erythropoietin and iron in heart failure*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

### 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.

# A

**Dutch summary**

**Publications list**

**Oral presentations**

**Grants and prizes**

**Dankwoord**



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

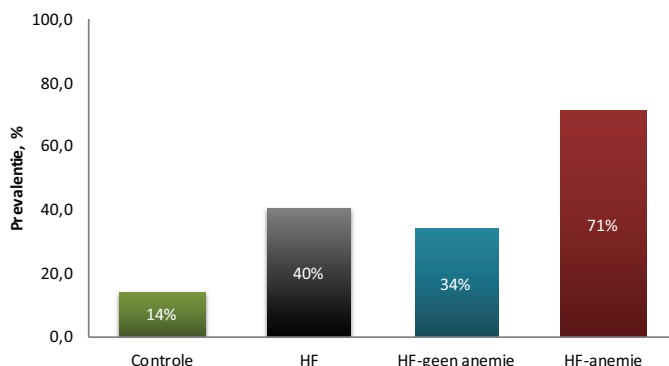
Op dit moment is het niet mogelijk hartfalen (HF) te genezen. De behandeling richt zich daarom op het verbeteren van de symptomen en kwaliteit van leven. HF resulteert vaak in een afgenomen zuurstoftransport naar de organen en daarmee in klachten zoals vermoeidheid en inspanningsintolerantie. Het zuurstoftransport wordt echter door meerdere factoren bepaald. Deze thesis onderzoekt de rol van twee veel voorkomende aandoeningen, ook wel comorbiditeiten genoemd, bij patiënten met HF die resulteren in verminderd zuurstoftransport: anemie (bloedarmoede) en ijzerdeficiëntie. Het is bekend dat anemie en ijzerdeficiëntie grote effecten hebben op de kwaliteit van leven van patiënten met HF. Daarom zijn deze twee comorbiditeiten interessante behandelingsmogelijkheden. Hoewel grote overlap tussen beide aandoeningen bestaat, wordt steeds vaker het onderscheid gemaakt. Het onderscheid wordt gemaakt aangezien ze onafhankelijk van elkaar effecten hebben op de kwaliteit van leven en de overleving van patiënten met HF. Deze thesis draagt bij aan deze gedachte door de directe negatieve effecten van ijzerdeficiëntie op de contractiele functie van menselijke cardiomyocyten aan te tonen in vitro.

In het eerste deel van de thesis wordt anemie behandeld. Anemie komt veel voor bij patiënten met HF (30-50%) en is geassocieerd met meer symptomen en mortaliteit.<sup>1-3</sup> Bloedtransfusies en erythropoëtine (EPO) kunnen snel het hemoglobinegehalte verhogen, maar hebben geen positief effect op de prognose van patiënten. In **hoofdstuk 2** wordt de behandeling van anemie besproken. Een groot aandeel in dit hoofdstuk is weggelegd voor de behandeling met recombinant (kunstmatig) EPO. Endogene (menselijke) EPO-spiegels, voornamelijk door de nieren geproduceerd, zijn vaak verhoogd in patiënten met HF.<sup>4-7</sup> Het verder verhogen door het behandelen met recombinant EPO kan daardoor in theorie nadelig zijn. Het was ons doel om te onderzoeken of de endogene EPO-spiegel invloed heeft op het aanslaan van de behandeling van recombinant EPO. Er is echter weinig bekend over endogeen EPO. Vandaar dat we begonnen met het bestuderen van endogeen EPO in een groot aantal mensen representatief voor de gehele populatie in **hoofdstuk 3** en **hoofdstuk 4**. We laten zien dat hoge spiegels van endogeen EPO geassocieerd zijn met cardiovasculaire risico factoren. Onafhankelijk van dit effect is een verdubbeling van het endogene EPO geassocieerd met een 32% hoger risico op het ontwikkelen van HF. Tevens zijn hoge EPO-spiegels geassocieerd met beroertes. Eerder is al gerapporteerd dat een behandeling met recombinant EPO kan leiden tot meer beroertes en trombo-embolieën in patiënten met HF.<sup>10,11</sup>

De genoemde bevindingen versterkten onze gedachte dat het geven van recombinant EPO nadelig kan zijn in patiënten met HF, met name in de patiënten met een hoge

endogene EPO spiegel. We hebben de respons op darbepoetin-alfa, een vorm van recombinant EPO, onderzocht in **hoofdstuk 5**. Na 2 doseringen blijkt een kwart van de patiënten met HF geen of nauwelijks een toename te laten zien in hemoglobine. Dit zijn ook de patiënten met de slechtste prognose. Helaas konden we niet op voorhand voorspellen welke patiënten niet goed zouden reageren. Een hoge endogene EPO-spiegel was geassocieerd met een slechte reactie op darbepoetin-alfa, maar voorspelde dit niet nauwkeurig genoeg. Het wordt nu in de richtlijnen aangeraden om anemie te behandelen door onderliggende oorzaken te identificeren en te corrigeren.<sup>12</sup> Van deze oorzaken is een ijzertekort het vaakst voorkomend en belangrijkste.<sup>13</sup>

Ijzer is een essentieel sporenelement, benodigd voor vele cellulaire processen als co-factor in enzymen en zuurstof transporterende eiwitten. Het ijzer metabolisme wordt strikt gereguleerd en ijzer wordt op verschillende plekken en in verschillende vormen opgeslagen. Hierdoor is het moeilijk de ijzerstatus te bepalen. In **hoofdstuk 5**, wilden wij een gevalideerde definitie opstellen met behulp van de gouden standaard van ijzer bepaling: het beenmerg biopt. Met behulp van het beenmerg biopt laten we zien dat 40% van de patiënten met HF een ijzertekort heeft (zie *figuur 1* voor een vergelijking met gezonde vrijwilligers) en dat ijzertekort het beste vastgesteld kan worden met behulp van een TSAT <20%. Patiënten met een ferritine <100ng/mL en een TSAT ≥20% worden op dit moment behandeld alsof ze een ijzertekort hebben. Onze data laat zien dat dit mogelijk niet juist is. Deze patiënten hebben geen ijzertekort in hun beenmerg en hebben niet een slechtere prognose dan andere patiënten met HF. Tevens hebben deze patiënten geen voordeel van behandeling met intraveneus ijzer.



**Figuur 1 – De prevalentie van ijzertekort volgens de ijzerkleuring van het beenmerg.** De prevalentie van ijzertekort in gezonde deelnemers (n=7) en patiënten met HF die op de wachtlijst staan voor een bypassoperatie (n=42), vervolgens ingedeeld naar de aanwezigheid van anemie volgens de WHO definitie (mannen: Hb < 8.1 mmol/L [13.0 g/dL], vrouwen: Hb < 7.45 mmol/L [12.0 g/dL]). IJzertekort is hier gedefinieerd als minder dan 10% van de erythroblasten (voorlopers van de rode bloedcel) die ijzer bevatten. HF – heart failure.

In een beenmerg biopt kan ook gekeken worden naar de pathofysiologie van het ijzertekort. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een absoluut tekort aan ijzer, bijvoorbeeld door bloedverlies of te weinig inname van ijzer, en een lage beschikbaarheid van ijzer wanneer het “gevangen” zit in witte bloedcellen.<sup>14,15</sup> In **hoofdstuk 7** hebben we dit onderscheid gemaakt. Een laag ferritine (<128ng/mL) is een goede indicator voor een absoluut tekort aan ijzervoorraad. Patiënten met een toereikende ijzervoorraad (ferritine $\geq$ 128ng/mL) maar desalniettemin een ijzertekort benoemen we “gebrekig ijzer gebruik”, aangezien het ijzer wel in voorraad is, maar het niet door de juiste cellen gebruikt kan worden. Een absoluut ijzertekort is geassocieerd met anemie, een lage kwaliteit van leven en een slechte prognose. Een gebrekig ijzer gebruik is geassocieerd met inflammatie. Patiënten met een gebrekig ijzer gebruik hebben een prognose gelijk aan die van andere HF-patiënten. Deze patiënten hebben mogelijk geen baat bij behandeling met intraveneus ijzer. Immers, er is voldoende ijzer maar dit kan niet juist gebruikt worden.

De vorige hoofdstukken hebben laten zien dat de effecten van een ijzertekort verder reiken dan anemie. Wij hebben de geïsoleerde effecten van ijzertekort op menselijke cardiomyocyten bestudeerd in **hoofdstuk 8**. Stamcellen zijn tot cardiomyocyten gedifferentieerd en vervolgens is het ijzer weggevangen met deferoxamine. Het ijzertekort veroorzaakt een afgenomen mitochondriële functie, door minder functionerende mitochondriële ijzer-zwavel complexen I t/m III. Gelijkelijk aan studies in dieren en metingen in hartweefsel van patiënten zijn de heem afhankelijke complexen IV en V gespaard.<sup>16,17</sup> De cardiomyocyten met een ijzertekort hadden minder ATP beschikbaar en een verminderde contractiekracht en relaxatie-snelheid. Deze effecten zijn bijna volledig omkeerbaar na het toevoegen van transferrine gebonden ijzer. De bevindingen zouden de slechte inspanningscapaciteit en prognose van patiënten met HF en een ijzertekort kunnen verklaren, alsook de verbetering na behandeling met intraveneus ijzer.<sup>2,3</sup> Het moet echter benadrukt worden dat het hier bestudeerde ijzertekort zeer heftig is en waarschijnlijk niet volledig representatief voor wat we zien in patiënten.

De beschreven data laten een rol zien voor ijzer in het verergeren van HF. In **hoofdstuk 9** onderzoeken we de associatie tussen ijzerstatus en de belangrijkste veroorzaker van HF: coronairlijden. Met behulp van genetische data laten we zien dat een hogere ijzervoorraad en beschikbaarheid beschermend werken voor het optreden van coronairlijden. Vervolgonderzoek zal uit moeten wijzen of suppletie van ijzer dan ook het optreden van coronairlijden kan voorkomen. Daarnaast zal toekomstig onderzoek zich richten op de effecten van intraveneus ijzer op de prognose van patiënten met HF en eventuele effecten op de skeletspieren, waar ijzer een vergelijkbare rol speelt als die in het hart.

## REFERENTIES

1. Van Deursen, V. M. *et al.* Co-morbidities in Heart failure. *Heart Fail. Rev.* **19**, 163–172 (2014).
2. Groeneweld, H. F. *et al.* Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 818–827 (2008).
3. Ebner, N. *et al.* The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int. J. Cardiol.* **205**, 6–12 (2016).
4. Mastromarino, V., Volpe, M., Musumeci, M. B., Autore, C. & Conti, E. Erythropoietin and the heart: facts and perspectives. *Clin. Sci. (Lond)*. **120**, 51–63 (2011).
5. Lönnberg, M., Garle, M., Lönnberg, L. & Birgegård, G. Patients with anaemia can shift from kidney to liver production of erythropoietin as shown by glycoform analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **81–82**, 187–192 (2013).
6. van der Meer, P. *et al.* Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **44**, 63–7 (2004).
7. Belonje, A. M. S. *et al.* Erythropoietin levels in heart failure after an acute myocardial infarction: Determinants, prognostic value, and the effects of captopril versus losartan. *Am. Heart J.* **157**, 91–96 (2009).
8. Hillege, H. L. *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* **106**, 1777–1782 (2002).
9. Hillege, H. L. *et al.* Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J. Intern. Med.* **249**, 519–526 (2001).
10. Pfeffer, M. A. *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2019–32 (2009).
11. Swedberg, K. *et al.* Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1210–1219 (2013).
12. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **37**, 2129–2200m (2016).
13. Nanas, J. N. *et al.* Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 2485–2489 (2006).
14. Ganz, T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* **93**, 1721–41 (2013).
15. Weiss, G. & Goodnough, L. T. Anemia of Chronic Disease. *Inflammation* **352**, 1011–1023 (2012).
16. Rensvold, J. W. *et al.* Complementary RNA and protein profiling identifies iron as a key regulator of mitochondrial biogenesis. *Cell Rep.* **3**, 237–45 (2013).
17. Khechaduri, A., Bayeva, M., Chang, H.-C. & Ardehali, H. Heme levels are increased in human failing hearts. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 1884–93 (2013).





## PUBLICATION LIST

**Grote Beverborg N**, Said MA, van der Wal HH, Verweij N, van der Meer P, van der Harst P. Genetically determined high ferritin levels are protective for coronary artery disease. Submitted

Bömer N, **Grote Beverborg N**, Hoes M, Streng K, Vermeer M, Dokter M, IJmker J, Anker SD, Hillege H, Lang C, Ng L, Samani N, Tromp J, van Veldhuisen DJ, Touw D, Voors AA, van der Meer P. Selenium and outcome in heart failure. Submitted

**Grote Beverborg N**, van der Wal HH, Klip IT, Anker SD, Cleland J, Dickstein K, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Low iron storage versus defective iron utilization in heart failure: differences in clinical profile and outcome. Under revision

van der Pol A, Gil A, Tromp J, Silljé H, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis E, **Grote Beverborg N**, Schouten EM, de Boer RA, Bischoff R, van der Meer P. 5-oxoprolinase ablation leads to heart failure with a preserved ejection fraction in mice. Cardiovascular research, **2018**

Hoes MF\*, **Grote Beverborg N\***, Kijlstra JD, Kuipers J, Ovchinnikova ES, Dwinkels DW, Giepmans BNG, Rodenburg RJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, van der Meer P. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial respiration. European Journal of Heart Failure, **2018**

**Grote Beverborg N**, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, Swinkels DW, van Pelt J, Mulder AB, Bulstra SK, Vellenga E, Mariani MA, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. Circulation Heart Failure, **2018**

van der Meer P, **Grote Beverborg N**, Pfeffer MA, Olson K, Anand IS, Westenbrink BD, McMurray JJV, Swedberg K, Young JB, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Hyporesponsiveness to Darbepoetin Alfa in Patients with Heart Failure and Anemia in the RED-HF Study (Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure): Clinical and Prognostic Associations. Circulation Heart Failure, **2018**

**Grote Beverborg N**, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? Journal of the American College of Cardiology Heart Failure, **2018**

**Grote Beverborg N**, van der Meer P. IJzerdeficiëntie bij patiënten met hartfalen. Focus Vasculair., **2017**

van der Wal H, **Grote Beverborg N**, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Pharmacotherapy for co-morbidities in chronic heart failure: a focus on hematinic deficiencies, diabetes mellitus and hyperkalemia. Expert opinion on pharmacotherapy, **2016**

**Grote Beverborg N**, van der Wal HH, Klip IT, Voors AA, de Boer RA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Hillege HL, van der Harst P, Bakker SJ, van der Meer P. High serum erythropoietin levels are related to heart failure development in subjects from the general population with albuminuria: data from PREVEND. European Journal of Heart Failure, **2016**

**Grote Beverborg N**, Verweij N, Klip IT, van der Wal HH, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Bakker SJL, van der Harst P, van der Meer P. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. PLoS One, **2015**

van der Wal H, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, **Grote Beverborg N**, Voors AA, Banasiak W, van Veldhuisen DJ, Bruguera J, Ponikowski P, Jankowska EA, van der Meer P. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. Heart, **2015**

## ORAL PRESENTATIONS

**European Society of Cardiology Congress 2018, August 25 – 29, Munich, Germany.** *'Iron deficiency in heart failure: low storage vs defective utilization'*

**European Society of Cardiology – Heart Failure 2017 – 4<sup>th</sup> World Congress on Acute Heart Failure, April 29 – May 2, Paris, France.** *'The definition of iron deficiency in heart failure'*

**American Heart Association (AHA) 2015: Scientific Sessions, November 7 – 11, Orlando, Florida, US.** *'High serum erythropoietin levels are related to heart failure development in subjects from the general population with albuminuria'*

## GRANTS AND PRIZES

**Phospholamban Patient Foundation Out-of-the-box grant: €25.000.** *'Antisense therapy for phospholamban R14del cardiomyopathy: moving towards clinical development'*

**Ubbo Emmius Fonds – Junior Scientific Masterclass (UEF-JSM) Talent Grant 2017: €7.000.** *'The iron hypothesis: a Mendelian randomization study to assess the association between iron and cardiovascular diseases'*

**Winner of the Cardiology poster session at the International Student congress of (bio)Medical Sciences (ISCOMS).** *'Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates'*

## DANKWOORD

De hoofdstukken zijn geschreven, de introductie en discussie staan op papier. Het moeilijkste gehad? Welnee. Bij dezen het lastigste, maar ook een van de mooiste stukken: op papier een poging om recht te doen aan iedereen die mij de afgelopen jaren gesteund en geholpen heeft in het realiseren van dit proefschrift.

Om te beginnen mijn eerste promotor, prof. dr. Peter van der Meer. Beste Peter, vanaf het allereerste begin heb ik mij op mijn plek gevoeld onder jouw begeleiding. Jouw enthousiasme voor het onderzoek, ambitie en positieve aanpak motiveerden mij en hebben geleid tot mooie projecten en resultaten. Ik waardeer je eerlijkheid en de ruimte die je mij gaf om projecten een eigen draai te geven en mij te ontwikkelen als onderzoeker. Ook ben ik je zeer dankbaar voor je steun en hulp bij mijn plannen om een jaar naar Stockholm te gaan.

Prof. dr. Dirk Jan van Veldhuisen. Beste Dirk Jan, dank voor je inspirerende visie. Mede door jouw mentaliteit van aanpakken is het mogelijk geweest de projecten in twee jaar te voltooien. Ik herinner mij nog altijd de eerste les: zorg dat elk manuscript één duidelijke boodschap uitdraagt. Je wist altijd de waarde van resultaten goed in te schatten en het te verpakken tot één duidelijk verhaal.

Beste prof. dr. D. de Zeeuw, prof. dr. C.A.J.M. Gaillard en prof. dr. M.P. van den Berg, hartelijk dank voor het plaatsnemen in de leescommissie en jullie tijd en moeite om mijn proefschrift te beoordelen.

Prof. dr. Adriaan Voors, beste Adriaan, mijn eerste contact bij de cardiologie was met jou. Jouw gedrevenheid en passie hebben mij aangespoord een promotietraject in de cardiologie te beginnen. Ik heb je begeleiding altijd als zeer prettig ervaren en ik ben je dankbaar voor je directe, eerlijke en stimulerende commentaar.

IJsbrand en Vincent, jullie hebben mij wegwijs gemaakt op de onderzoeksafdeling en de basis gelegd voor mijn promotietraject. IJsbrand, dankzij jouw werk is de DEFINE-HF-studie een succes geworden. Bedankt.

Martijn, toen ik aan ons gezamenlijke ijzer project begon, wist ik niet goed wat te verwachten. Hoe moesten we een project tussen de "voor- en achterkant van de gang", tussen de biologen en artsen, vormgeven? Dankzij jou werd het een succesvol project en ben ik zo enthousiast geworden over het experimentele onderzoek dat ik mij nu ook

aan de achterkant van de gang bevind. Ik prijs mijzelf rijk met onze samenwerking en vriendschap. Dankje. Ik kijk ernaar uit om nog lang samen te blijven werken.

Nils, jou hoef je nooit om hulp te vragen. Jij ziet al in dat iemand hulp nodig heeft voordat diegene het zelf door heeft. Dank voor vele interessant discussies, je gezelligheid, enthousiasme en een geweldig congres in München.

Haye, vanaf het begin hebben wij hetzelfde traject doorlopen. We hebben samen geleerd, "geSTATAt", gefietst, gebaald en gevierd. Nu zullen onze wegen tijdelijk scheiden, maar contact zullen we houden. Ik hoop je over een jaar in de kliniek weer te zien en nog vele jaren fijn samen te werken.

Essentieel voor plezier in het werk zijn je collega's. En bij de (experimentele) cardiologie betreft dit een geweldige groep mensen. David, Abdullah en Niek (dank voor alle hulp met de genetische data), Mathilde, Gijs, Atze, Jasper, Katya, Pedro, Tim, Annet, Karla, Lisa, Tom, Licette, Jozine, Salva, Carolin, Joylene, Aad, Eline, Koen, Laura, Minke, Hanna, Thomas, Anne, Lysanne, Frank, Chris, Mattia, Harmen, Jan, Mariëlle, Meelad, Ruben de W., Ruben E., Bao-Oanh, Bastiaan, Yuya, Lawien, Hilde, Carlijn, Johanneke, Tom van L, Yldau, Quint, Anne-Marie, Bernadet, Joost, Sebastiaan, Mario, Navin, Binyam, Herman, Arnold, Rogier, Wouter te R., Wouter M., Edgar, Diederik, Silke, Marloes, Martin, Christiane, Janny, Jan, Bettine, Guido en Yanick. Bedankt voor alle leuke gesprekken, congressen, borrels en meer.

Collega's van de Cardio Research: Bernard, Ruben, Anja, Greetje, Gonda, Anke, Carolien, Trienke, Carlien, Margriet en Geert. Hartelijk bedankt voor de prettige samenwerking.

Om een promotie mogelijk te maken, een afdeling draaiende te houden, moeten er veel zaken geregeld worden die nooit in manuscripten of presentaties genoemd worden. Danielle, Alma, Audrey, Carla, Irene en Karin: hartelijk dank voor jullie steun en hulp.

Iedereen van triatlon vereniging GVAV, en in het specifiek mijn ploeg- en trainingsgenoten van de afgelopen jaren Jacob, Erik, Berry, Mathijs, Jorinde, Jacob, Rutger, Henk-Jan, Marcel, Anton, Bram en Harm-Jan, bedankt. Het is altijd fijn om onderdeel uit te maken van een groep mensen die dezelfde passie deelt. We hebben geweldige wedstrijden neergezet, mooie trainingsweekenden/weken gehad en leuke barbecues.

Luuk en Job, mijn kleine broertjes, dank voor alle leuke momenten en het zijn van de leuke broertjes die jullie zijn. We hebben lang samen fanatiek badminton gespeeld en

weekend na weekend deelgenomen aan toernooien en competitie. Ik vind het mooi om te zien hoe jullie met passie en toewijding het werk, de studie en hobby's aanvliegen.

Papa en mama, ik prijs mij gelukkig met jullie. Het liefst kom ik nog steeds elk weekend thuis, maar de uitstapjes waarbij we fietsen, wandelen en lekker lunchen combineren zijn meer dan een goed alternatief.

Tot slot, lieve Marjolein. Vanaf het begin stond jij aan mijn zijde. Dankzij jou heb ik soms een stapje terug kunnen doen en genoten van de kleine dingen. Ook als ik weer eens een dag of week te vol heb gepland, klaag je niet en genieten we van elk moment samen. Bedankt voor je onvoorwaardelijke steun en liefde. Ik ben trots op de manier waarop jij in het leven staat en je bijdrage aan dit boekje. Ik kijk uit naar de toekomst samen, ons avontuur in Zweden en alles wat daarna komt.

Bedankt.

Niels



Niels Grote Beverborg was born on September 24th 1992 in Oldenzaal, the Netherlands. He grew up and obtained his Gymnasium degree in Hengelo in 2010. During his bachelors, Niels performed research in the field of pathology and abdominal surgery at the University Medical Center Groningen and completed the Junior Scientific Masterclass Honors program. After a "cum laude" completion of his propaedeutic and bachelor's degree in 2013, Niels performed his scientific internship at the department of Cardiology at the University Medical Center of Groningen. Hereafter, he successfully applied for a personal MD/PhD grant under the supervision of prof. dr. Peter van der Meer and prof. dr. Dirk Jan van Veldhuisen. This allowed him to pursue a PhD degree while simultaneously completing his master's studies in Medicine. He performed clinical rotations at the University Medical Center Groningen, Nij Smellinghe located in Drachten and the Medical Center of Leeuwarden. His research was focused on the role of anemia, erythropoietin and iron in heart failure. Niels performed both clinical and translational studies to address these topics, the results of which are presented here. During his PhD, Niels presented his work at various international meetings and received the EUF-JSM Talent Grant. He received grants for future research projects and is currently applied as a post-doctoral fellow under the supervision of prof. dr. Peter van der Meer.

