



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic determinants of cholesterol and energy metabolism : implications for cardiometabolic health

Blauw, L.L.

Citation

Blauw, L. L. (2018, September 20). *Genetic determinants of cholesterol and energy metabolism : implications for cardiometabolic health*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/65600>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/65600>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/65600> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Blauw, L.L.

Title: Genetic determinants of cholesterol and energy metabolism : Implications for cardiometabolic health

Issue Date: 2018-09-20

Dankwoord

Dit proefschrift zou niet tot stand hebben kunnen komen zonder de medewerking van velen. Daarom wil ik iedereen, die op enige wijze bij dit proefschrift betrokken is geweest, daarvoor bedanken.

In het bijzonder gaat mijn dank uit naar mijn promotor Prof. dr. Rensen en mijn copromotor Dr. ir. De Mutsert. Ik wil jullie bedanken voor alle inspirerende vrijdagochtendmeetings, die mij hebben doen inzien dat wetenschap is waar mijn hart ligt. Beste **Patrick**, jouw enthousiasme is onevenaarbaar en heeft mij telkens weer gestimuleerd om het beste uit mezelf te halen. Beste **Renée**, jouw inzicht en scherpzinnige blik voegden altijd de juiste nuance toe aan onze discussies. Ik had me geen betere begeleiding kunnen wensen.

In dank wil ik ook graag de namen noemen van degenen die mij hebben laten kennis maken met de kunst van de epidemiologie. Prof. dr. Dekkers, beste **Olaf**, bedankt voor de waardevolle samenwerking aan het begin van mijn promotietraject. **Raymond**, jij bent de enige die mij ooit heeft gezegd dat genetica niet ingewikkeld is. Nu kunnen we daar nog lang over twisten, feit is dat een goede docent elke stof begrijpelijk kan maken. **Ruifang**, you helped me out with everything that I could never have understood on my own. **Ingeborg**, het was fijn dat jouw deur altijd openstond als ik vragen had. **Stella** en **Dennis**, dank jullie wel voor alle hulp en input. Alle collega's van de NEO studie wil ik bedanken voor de fijne samenwerking. Mijn dank gaat tevens uit naar alle deelnemers en allen die hebben bijgedragen aan het opzetten en voortzetten van de NEO studie.

Mijn directe collega's van de sectie Endocrinologie wil ik bedanken voor de samenwerking en geweldige werksfeer. **Mariëtte**, jouw motivatie en enthousiasme voor onderzoek hebben me enorm geïnspireerd. **Kimberly**, jij was degene die mij op mijn eerste dag meenam naar de lunch, daarvoor alleen al wil ik je ontzettend bedanken. **Eline**, ik ben blij dat we tegelijk zijn begonnen en veel ervaringen hebben kunnen delen. **Laura**, jouw belangstelling en interesse in anderen is een geweldige eigenschap. **Andrea**, ik kijk met veel plezier terug op onze congresbezoeken in Banff en Innsbruck, de hardlooptraining en mijn bezoek aan Oxford. Beste collega's van mijn C7-rij, **Huub**, **Anne-Sophie**, **Bas**, **Femke**, **Maaike**, **Ingrid**, en **Cornelie** het flexen met jullie was me een waar genoegen. **Jimmy**, ik heb met veel plezier met jou samengewerkt en ik waardeer je openheid en interesse enorm. **Yanan**, thank you for guiding me through the field of CETP. **Chris**, ik kan je niet genoeg bedanken voor alle moeite die je in de CETP metingen hebt gestopt. **Sander**, **Iris**, **Jan**, **Zhuang**, **Rosa**, **Enchen**, **Lauren**, **Wietse**, **Robin**, **Lisa**, **Lisa**, **Rob**, **Hetty**, **Trea** en

Isabel, jullie zijn geweldige collega's en hebben mijn promotietraject tot een onvergetelijke tijd gemaakt. **Daphne**, ik bewonder jouw organisatorisch talent en ik wil je bedanken voor je inzet toen je stage bij mij liep. Last but not least, **Marjolein** en **Marianne**, dank jullie wel voor alle hulp en ondersteuning.

Alle collega's van de Meijer-groep en Humane Genetica wil ik bedanken voor de waardevolle bijdragen tijdens de werkbesprekingen. Prof. dr. Willems van Dijk, beste **Ko**, alle inspirerende discussies hebben geleid tot een mooie samenwerking. **Jan**, bedankt voor je hulp bij de eQTL analyses. **Lisa**, wat hebben wij bijzonder vaak hetzelfde idee. Het was geweldig om samen met jou paranimf te mogen zijn.

Voorts wil ik ook alle anderen bedanken met wie ik samen gepubliceerd heb of die mij op andere wijze hebben bijgestaan gedurende mijn promotietraject. **Ahmad** en Prof. dr. Pijl, beste **Hanno**, ik ben blij dat jullie mij betrokken hebben bij jullie project, waarvan ik veel heb geleerd, zowel op wetenschappelijk als journalistiek vlak. **Peter** and **Sebastian**, I really enjoyed collaborating with you. Prof. dr. Jukema, beste **Wouter**, bedankt voor de effectieve bijdrage aan alle CETP-manuscripten. Prof. dr. Quax, beste **Paul**, ik wil je ontzettend bedanken voor je interesse en steun, zowel als lid van mijn Begeleidingscommissie als op het hockeyveld.

Tot slot, **Geerte** en **Tim**, ik heb ontzettend met jullie gelachen tijdens de EAS in Praag, met tot gevolg dat ik nooit meer iemand met een headset serieus kan nemen. Het was geweldig om met jullie samen te werken en ik ben vereerd dat jullie naast mij willen staan in het Academiegebouw op 20 september.

Zonder de steun van mijn lieve familie en vrienden was ik nooit zover gekomen. Ik kan niet in woorden uitdrukken hoeveel jullie voor mij betekenen.

List of publications

Blauw LL, Boon MR, Rosendaal FR, de Mutsert R, Gast KB, Willems van Dijk K, Rensen PCN, Dekkers OM. Smoking is associated with increased resting energy expenditure in the general population: The NEO study. *Metabolism* 2015; 64(11):1548-55.

Blauw LL, de Mutsert R, Lamb HJ, de Roos A, Rosendaal FR, Jukema JW, Wang Y, Willems van Dijk K, Rensen PCN. Serum CETP concentration is not associated with measures of body fat: The NEO study. *Atherosclerosis* 2016; 246:267-273.

Blauw LL, Aziz NA, Tannemaat MR, Blauw CA, de Craen AJ, Pijl H, Rensen PCN. Diabetes incidence and glucose intolerance prevalence increase with higher outdoor temperature. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017; 5(1):e000317.

Blauw LL, Noordam R, Trompet S, Berbée JFP, Rosendaal FR, van Heemst D, Willems van Dijk K, Mook-Kanamori DO, de Mutsert R, Rensen PCN. Genetic variation in the obesity gene *FTO* is not associated with decreased fat oxidation: the NEO study. *International Journal of Obesity* 2017; 41(10):1594-1600.

Christen T, Trompet S, Noordam R, **Blauw LL**, Gast KB, Rensen PCN, Willems van Dijk K, Rosendaal FR, de Mutsert R, Jukema JW. Mendelian randomization analysis of cholesteryl ester transfer protein and subclinical atherosclerosis: A population-based study. *Journal of Clinical Lipidology* 2018; 12(1):137-144.

Blauw LL, Li-Gao R, Noordam R, de Mutsert R, Trompet S, Berbée JFP, Wang Y, van Klinken JB, Christen T, van Heemst D, Mook-Kanamori DO, Rosendaal FR, Jukema JW, Rensen PCN, Willems van Dijk K. Circulating cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration: a genome-wide association study followed by Mendelian randomization on coronary artery disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* 2018; 11(5):e002034.

Blauw LL, Li Z, Rensen SS, Greve JWM, Verhoeven A, Derks RJ, Giera M, Wang Y, Rensen PCN. Metabolic liver inflammation in obesity does not robustly decrease hepatic and circulating CETP. *Atherosclerosis* 2018; 275:149-155.

Blaauw LL, Noordam R, Soidinsalo S, Blaauw CA, Li-Gao R, de Mutsert R, Berbée JFP, Wang Y, van Heemst D, Rosendaal FR, Jukema JW, Mook-Kanamori DO, Würtz P, Willems van Dijk K, Rensen PCN. Circulating CETP causally decreases large HDL and increases small VLDL without affecting LDL. *Submitted*.

Van Eyk HJ*, **Blaauw LL***, Bizino MB, Wang Y, Willems van Dijk K, de Mutsert R, Smit JWA, Lamb HJ, Jazet IM, Rensen PCN. Hepatic triglyceride content does not affect circulating CETP: lessons from a liraglutide intervention trial and a population-based cohort. *Submitted*. [* *Authors contributed equally*]

Blaauw LL, Noordam R, Berbée JFP, et al. Genetic variation in MC4R does not affect atherosclerotic plaque phenotype and cardiovascular disease outcomes irrespective of sex, BMI and blood pressure. *In preparation*.

Curriculum vitae

Lisanne Louise Blauw werd geboren op 7 juni 1993 te Leiderdorp. Ze groeide op in Voorschoten en haalde in 2011 haar Gymnasiumdiploma aan het Stedelijk Gymnasium te Leiden (*cum laude*). In datzelfde jaar begon ze aan de opleiding Geneeskunde aan de Universiteit Leiden, waar ze in 2014 haar Bachelor of Science behaalde (*cum laude*). Tijdens haar bacheloropleiding werd haar interesse voor wetenschap gewekt en besloot ze zich aan te melden voor het MD/PhD-traject van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Na haar toelating tot dit traject startte zij in 2013 met een onderzoekproject bij de sectie Endocrinologie binnen de afdeling Interne Geneeskunde in samenwerking met de afdeling Klinische Epidemiologie onder supervisie van Prof. dr. Patrick Rensen en Prof. dr. Olaf Dekkers.

Na het afronden van haar Bacheloropleiding Geneeskunde ontving zij begin 2015 een tweejarige beurs van de Raad van Bestuur van het LUMC voor het uitvoeren van haar promotieonderzoek bij de sectie Endocrinologie binnen de afdeling Interne Geneeskunde onder supervisie van haar promotor Prof. dr. Patrick Rensen en copromotor Dr. ir. Renée de Mutsert. Tevens besloot ze in 2015 haar studie Geneeskunde te onderbreken om een schakelprogramma Werktuigbouwkunde te starten aan de Technische Universiteit Delft. Na afronding van dit schakelprogramma werd zij toegelaten tot de masteropleiding Biomedical Engineering met als specialisatie Biomaterials and Tissue Biomechanics, waaraan ze in 2017 begon.

Lisanne presenteerde de resultaten van haar onderzoek op verscheidene (bio)medische congressen. Ze kreeg tweemaal de Young Investigator Award toegekend voor presentatie van haar werk tijdens de jaarlijkse conferentie van de European Atherosclerosis Society (EAS) en was board member van het Young Talent Forum van het Cardiovasculair Onderzoek Nederland (CVON) consortium ENERGISE. Ze rondde haar promotieonderzoek, waarvan de resultaten staan beschreven in dit proefschrift, af in 2018. In ditzelfde jaar begon Lisanne aan haar masterstage voor de studie Biomedical Engineering op de afdeling Applied Stem Cell Technologies van de Universiteit Twente onder begeleiding van Prof. dr. Robert Passier en Dr. Marcelo Ribeiro.

List of abbreviations

ABC	ATP binding cassette
ALT	alanine transaminase
AMPK	AMP-activated protein kinase
ABC	ATP binding cassette
ALT	alanine transaminase
AMPK	AMP-activated protein kinase
Apo	apolipoprotein
ApoB	apolipoprotein B
aSAT	abdominal subcutaneous adipose tissue
AST	aspartate transaminase
ATP	adenosine triphosphate
BAT	brown adipose tissue
BIA	bioelectrical impedance analysis
BMI	body mass index
BMR	basal metabolic rate
C	cholesterol
CAD	coronary artery disease
CarbOx	carbohydrate oxidation
CDC	centers for disease control and prevention
CETP	cholesteryl ester transfer protein
CI	confidence interval
CMC	combined multivariate and collapsing
CV	coefficient of variation
CVD	cardiovascular disease
DNA	deoxyribonucleic acid
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
En%	energy percent
eQTL	expression quantitative trait loci
FatOx	fat oxidation
FBG	fasting blood glucose
FDG	fluorodeoxyglucose
FFM	fat free mass
FFQ	food frequency questionnaire
FTO	fat mass and obesity-associated gene
GCTA	genome-wide complex trait analysis
GLGC	Global Lipids Genetics Consortium
GLUT4	glucose transporter type 4
GNI	gross national income
GRS	genetic risk score

GTE_x	genotype-tissue expression
GWAS	genome-wide association studies
HbA_{1c}	glycated haemoglobin
HDL	high-density lipoprotein
IFN-γ	interferon γ
IL-1β	interleukin-1 β
kcal	kilocalorie
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LDL	low-density lipoprotein
LPS	lipopolysaccharide
LUMC	Leiden University Medical Center
LXRα	liver X receptor α
MAF	minor allele frequency
MET	metabolic equivalents of task
MRI	magnetic resonance imaging
MRS	magnetic resonance spectroscopy
N	urinary nitrogen excretion
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
NEO	Netherlands Epidemiology of Obesity
NMR	nuclear magnetic resonance
PC	principal component
PCSK9	proprotein convertase subtilisin-kexin type 9
PET-CT	positron emission tomography-computed tomography
REE	resting energy expenditure
RQ	respiratory quotient
SCORE	systematic coronary risk estimation
SKAT	sequence kernel association test
SNP	single nucleotide polymorphism
SQUAH	short questionnaire to assess health-enhancing physical activity
TNF-α	tumor necrosis factor α
TG	triglycerides
UCP1	uncoupling protein 1
USA	United States of America
VAT	visceral adipose tissue
VCO₂	volume of carbon dioxide exhaled
VLDL	very low-density lipoproteins
VO₂	volume of oxygen inspired
WHR	waist-to-hip ratio