



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Combatting metabolic disease : ethnic aspects, mechanisms and novel treatment strategies

Nahon, K.J.

Citation

Nahon, K. J. (2018, November 15). *Combatting metabolic disease : ethnic aspects, mechanisms and novel treatment strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66800>

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/1887/66800>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66800> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Nahon, K.J.

Title: Combatting metabolic disease : ethnic aspects, mechanisms and novel treatment strategies

Issue Date: 2018-11-15

LIST OF PUBLICATIONS

te Beek ET, Hay JL, Bullman JN, Burgess C, **Nahon KJ**, Klaassen ES, Gray FA, van Gerven JM. Pharmacokinetics and central nervous system effects of the novel dual NK1 /NK3 receptor antagonist GSK1144814 in alcohol-intoxicated volunteers. **Br J Clin Pharmacol** 2013;75(5):1328-1339.

Te Beek ET, Chen X, Jacobs GE, **Nahon KJ**, de Kam ML, Lappalainen J, Cross AJ, van Gerven JM, Hay JL. The effects of the nonselective benzodiazepine lorazepam and the alpha2 /alpha3 subunit-selective GABAA receptor modulators AZD7325 and AZD6280 on plasma prolactin levels. **Clin Pharmacol Drug Dev** 2015;4(2):149-154.

Nahon KJ*, van Dam AD*, Kooijman S, van den Berg SM, Kanhai AA, Kikuchi T, Heemskerk MM, van Harmelen V, Lombes M, van den Hoek AM, de Winther MP, Lutgens E, Guigas B, Rensen PC, Boon MR. Salsalate activates brown adipose tissue in mice. **Diabetes** 2015;64(5):1544-1554.

Nahon KJ, Boon MR, Bakker LE, Prehn C, Adamski J, Jazet IM, van Dijk KW, Rensen PC, Mook-Kanamori DO. Physiological changes due to mild cooling in healthy lean males of white Caucasian and South Asian descent: A metabolomics study. **Arch Biochem Biophys** 2016;589:152-157.

Nahon KJ*, Hoeke G*, Bakker LEH, Norkauer SSC, Dinnes DLM, Kockx M, Lichtenstein L, Drettwan D, Reifel-Miller A, Coskun T, Pagel P, Romijn F, Cobbaert CM, Jazet IM, Martinez LO, Kritharides L, Berbee JFP, Boon MR, Rensen PCN. Short-term cooling increases serum triglycerides and small high-density lipoprotein levels in humans. **J Clin Lipidol** 2017;11(4):920-928.

Nahon KJ*, Kantae V*, Straat ME, Bakker LEH, Harms AC, van der Stelt M, Hankemeier T, Jazet IM, Boon MR, Rensen PCN. Endocannabinoid tone is higher in healthy lean South Asian than white Caucasian men. **Sci Rep** 2017;7(1):7558.

Nahon KJ, Boon MR, Doornink F, Jazet IM, Rensen PCN, Abreu-Vieira G. Lower critical temperature and cold-induced thermogenesis of lean and overweight humans are inversely related to body mass and basal metabolic rate. **J Therm Biol** 2017;69:238-248.

Nahon KJ*, Hoeke G*, Bakker LEH, Jazet IM, Berbee JFP, Kersten S, Rensen PCN, Boon MR. Short-term cooling increases serum angiotensin-like 4 levels in healthy lean men. **J Clin Lipidol** 2018;12(1):56-61.

Nahon KJ*, Martinez-Tellez B*, Sanchez-Delgado G, Abreu-Vieira G, Llamas-Elvira JM, van Velden FHP, Pereira Arias-Bouda LM, Rensen PCN, Boon MR, Ruiz JR. The impact of using BARCIST 1.0 criteria on quantification of BAT volume and activity in three independent cohorts of adults. **Sci Rep** 2018;8(1):8567.

Nahon KJ*, Kantae V*, den Haan R, Hanssen MJW, Harms AC, van der Stelt M, Hankemeier T, Jazet IM, Van Marken Lichtenbelt WD, Rensen PC, Boon MR. Endocannabinoid gene expression in skeletal muscle and white adipose tissue in overweight South Asian and white Caucasian men. **Obesity** 2018; 26(8):1332-1337.

Nahon KJ, Doornink F, Straat ME, Botani K, Martinez-Tellez B, Abreu-Vieira G, van Klinken JB, Voortman GJ, Friesema ECH, Ruiz JR, van Velden FHP, de Geus-Oei L, Smit F, Pereira Arias-Bouda LM, Berbée JFP, Jazet IM, Boon MR, Rensen PCN. Effect of sitagliptin on energy metabolism and brown adipose tissue in overweight individuals with prediabetes: a randomized placebo-controlled trial. **Diabetologia** 2018; *in press*.

Boon MR, Hanssen MJW, Brans B, M. HCJ, Hoeks J, **Nahon KJ**, Bakker C, van Klinken JB, Havekes B, Schaart G, Jazet IM, Rensen PCN, van Marken Lichtenbelt WD. Effect of L-arginine on glucose metabolism in South Asian and white Caucasian prediabetic males. **Diabetologia** 2018; *in press*.

Kuipers EN, Kantae V, Eveleens Maarse BC, van den Berg SM, van Eenige R, **Nahon KJ**, Reifel-Miller A, Coskun T, de Winther M, Lutgens E, Kooijman S, Hankemeier T, Harms AC, van der Stelt M, Rensen PCN, Boon MR. Derailment of the endocannabinoid system by high fat diet starts in adipose tissue; *submitted*.

Nahon KJ*, Janssen LGM*, Bilsen MP, van Eijk J, Botani K, Overduin LA, Martinez-Tellez B, Ruiz JR, Burakiewicz J, Dzyubachyk O, Webb AG, Kan HE, Berbée JFP, Jazet IM, Boon MR, Rensen PCN. Effect of mirabegron on energy expenditure and brown adipose tissue in healthy lean South Asian and white Caucasian men; *in preparation*.

*shared first authorship

CURRICULUM VITAE

Kimberly Jessica Nahon werd geboren op 31 oktober 1987 te Voorburg. Zij groeide op in Zoetermeer met haar ouders, zus Joya en broer Dennis. Haar VWO diploma behaalde zij in 2006 aan het Alfrink College te Zoetermeer. Vervolgens begon zij aan de bachelor Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit van Leiden.

Tijdens haar bachelorstage deed zij onderzoek naar Ewing en Osteosarcoom onder leiding van dr. Dagmar Berghuis en dr. Emmeline Buddingh binnen het Immunologisch laboratorium van de Kindergeneeskunde. In 2009 behaalde zij haar bachelordiploma Biomedische Wetenschappen. In datzelfde jaar nam zij deel aan het schakeltraject 'Journey into Medicine' om toegelaten te worden tot de bachelor Geneeskunde. In 2011 behaalde zij tevens haar bachelordiploma voor Geneeskunde, waarna zij in de daarop volgende jaren de master Biomedische wetenschappen en Geneeskunde combineerde.

In het kader van de master Biomedische wetenschappen deed zij twee onderzoeksstages: eerst participeerde zij in klinisch onderzoek naar de interactie tussen alcohol en een nieuw medicament in het Center for Human Drug Research (CHDR) te Leiden, onder supervisie van Erik te Beek en prof. dr. Joop van Gerven. Vervolgens deed zij preklinisch onderzoek naar het effect van salsalaat op de activiteit van bruin vet binnen de afdeling Interne Geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum onder supervisie van dr. Andrea van Dam, dr. Mariëtte Boon en prof. dr. Patrick Rensen. Voor haar onderzoek verricht tijdens deze stage ontving zij in 2015 de Hippocrates Studiefonds Award. In het kader van de master Geneeskunde liep zij een deel van haar coschappen in het buitenland. Het coschap Kindergeneeskunde deed zij in Suriname en het coschap Oogheelkunde in Nepal. Haar semi-artsstage deed zij op de afdeling Kindergeneeskunde van het Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp. In augustus 2014 behaalde zij haar master diploma voor Geneeskunde en Biomedische wetenschappen (*cum laude*).

In september 2014 keerde zij terug naar de afdeling Interne Geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum waar zij, onder supervisie van prof. dr. Patrick Rensen, dr. Mariëtte Boon en dr. Ingrid Jazet, startte met haar promotieonderzoek. In 2014 won zij de prof. dr. J. Terpstra Young Investigator Award van de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek (NVDO) voor beste onderzoeksvoorstel op het gebied van Diabetes. Daarnaast ontving zij in 2015 een reisstipendium van de Nederlandse Vereniging voor Farmacologie (NVF) voor het bijwonen van een congres in Snowbird (Amerika). In 2016 ontving zij een Young Investigator Fellowship Award van de European Atherosclerosis Society (EAS). Het promotieonderzoek, waarvan de resultaten zijn beschreven in dit proefschrift, werd afgerond in juli 2018. In augustus van dat jaar startte Kimberly als arts-niet-in-opleiding (ANIOS) op de afdeling Kindergeneeskunde in het Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp.

DANKWOORD

Onderzoek doen is 'teamwork', zonder een hele groep van enthousiaste en behulpzame mensen om mij heen was dit proefschrift nooit tot stand gekomen. Om die reden zou ik graag willen afsluiten met een woord van dank aan iedereen die heeft bijgedragen.

Allereerst zou ik graag mijn promotor en copromotoren bedanken. Prof. dr. Rensen, beste Patrick, bedankt voor de begeleiding. Jouw soms overweldigende enthousiasme heeft mijn passie voor het onderzoek alleen maar doen toenemen. Dr. Boon, beste Mariëtte, ik bewonder je toewijding voor het onderzoek en kijk met plezier terug op onze samenwerking. Dr. Jazet, beste Ingrid, jouw klinische blik was altijd erg waardevol. Patrick, Mariëtte en Ingrid, jullie hebben mij wegwijs gemaakt in de wondere wereld van het bruin vet onderzoek. Bedankt voor jullie geduld en het vertrouwen in mij.

Daarnaast wil ik mijn directe collega's van de Endo bedanken voor de fijne samenwerking en leuke tijd. Een aantal mensen zou ik graag specifiek willen bedanken. Andrea, jouw enthousiasme tijdens mijn stage heeft er zeker aan bijgedragen dat ik een paar maanden later als collega naast jou zat, bedankt daarvoor. Eline, 'C7 buurvrouw', moeilijke vraagstukken, wetenschappelijk of persoonlijk, jij was er altijd bereid om mee te denken, bedankt. Geerte, vele projecten hebben wij samen succesvol gerund, bedankt voor de fijne samenwerking. Lisanne en Maaïke, bedankt voor alle hulp en de gezellige Endomeiden-etentjes, ik ben jaloers op jullie kookkunsten. Sander, Yanan en Gustavo bedankt voor het kritisch meedenken over de data en jullie vindingrijke oplossingen. Jimmy, jouw hulp en wetenschappelijke input bij de verschillende projecten heb ik zeer gewaardeerd. Chris, Trea en Hetty jullie waren onmisbaar tijdens mijn promotie. Bedankt voor het delen van jullie expertise op het gebied van celkweek, enzymatische assays, qPCRs en Western blots. Isabel, Amanda, Lianne, Zhuang, Enchen, Lauren, Milena, Ingrid, Robin, Jan, Anne-Sophie, Lisa, Lisa, Jinlan, Jorge, Joost, Rob en Wietse, bedankt voor de gezelligheid tijdens de pauzes, borrels en labuitjes.

Mijn klinische collega's mag ik ook niet vergeten. Laura, bedankt voor de gezelligheid en attente ontbijtjes tijdens de vroege studiedagen van 'onze' mirabegron studie. Borja, thank you for your scientific input in the clinical trials, you are a true excel master. Huub, Rosa en Iris, bedankt voor de goede zorgen voor 'mijn proefpersonen' als ik op vakantie of congres was. Bep, jij was onmisbaar in het klinisch onderzoekscentrum, specifieke dank voor je hulp tijdens de onmogelijk vroege weekenduren waarin wij de spierbiopsen afnamen. Malou, Femke, Bas, Marlous, Ashna, Manuela, Pieter, Cornelia en Maurice bedankt voor de steun en gezelligheid. Marjolein en Marianne, bedankt voor jullie hulp en ondersteuning. Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik ook veel hulp gehad van stu-

denten; Boukje, Maaïke, Luuk, Fleur, Roy, Manu, Kani, Lisanne en Jari, mijn dank is groot voor jullie inzet en leergierigheid. Op de fiets door Leiden om mensen te rekruteren of tosti's bakken na afloop van een studiedag, niks was te gek.

Ook andere afdelingen waren van belang. Hierbij wil ik de collega's van de Meijer-groep en Humane Genetica bedanken voor hun input op het onderzoek tijdens de meetings en de afdeling Urologie voor de gezelligheid tijdens de koffie. Ko en Jan, jullie hulp heb ik zeer gewaardeerd. Vasudev, Amy, Mario en Thomas, bedankt voor de samenwerking omtrent de endocannabinoïdenprojecten. Daarnaast wil ik alle medewerkers van de afdeling Radiologie van het Alrijne ziekenhuis in Leiderdorp bedanken. Tjerk, Nick, Bram en alle anderen, bedankt voor alle goede zorgen, mede dankzij jullie inzet liep de sita studie op rolletjes! Ook de afdeling Radiologie van het LUMC was onmisbaar. Lenka, Frits, Lioe-Fee, Andrew, Hermien en Jedrek bedankt voor het delen van jullie expertise op het gebied van BAT beeldvorming en jullie bijdrage aan de klinische studies. Maarten van Tol en Jolanda van der Zee, bedankt voor de mogelijkheid om mijn twee passies, onderzoek en de kliniek, te kunnen combineren in het dubbeltraject.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift was natuurlijk niet mogelijk geweest zonder de vrijwilligers van de klinische studies. Hierbij wil ik ook jullie graag bedanken voor deelname aan het onderzoek en jullie vertrouwen in mij.

Zonder de support van vrienden was dit promotie-traject heel anders geweest. Lieve vrienden, bedankt voor jullie steun en super leuk dat jullie altijd weer geïnteresseerd waren in mijn verhalen over bruin vet. 'BW-buddies': Jasmijn, Jessica, Madelon, Marieke, Sabrina, Sarah en Susan, onze gezellige etentjes enweekendjes weg zal ik niet snel vergeten! Dat wij deze tradities maar lang in ere mogen houden. 'Dubbeltraject vrienden': Erik, Gido, Jaap, Lennard, Lisanne en Sanne. Bedankt voor de leuke uitjes en interessante wetenschappelijke discussies.

Tenslotte zou ik graag mijn familie bedanken. In het bijzonder, Joya en Dennis. Als zus en broer, maar ook als collega-onderzoekers, begrijpen jullie als geen ander wat het inhoudt om promotieonderzoek te doen. Dank jullie wel voor jullie medeleven de afgelopen jaren. Ik wacht nog op het moment dat wij een gezamenlijk onderzoek gaan opzetten naar het effect van bruin vet op de signaaltransductie van proteoglycan 4 in kanker-geïnduceerde atherosclerotische lesies. Omie, ik kan altijd bij u langs voor een kop thee en een luisterend oor, bedankt. Papa en Mama, dat ik hier vandaag mag staan heb ik zeker ook aan jullie te danken. Jullie hebben mij altijd gestimuleerd om het beste uit mijzelf te halen en staan altijd voor mij klaar.

Lieve Casper, samen hebben wij de mooiste reizen gemaakt en de leukste avonturen beleefd. Dank je wel voor je onvoorwaardelijke steun, liefde en begrip en voor al je goede zorgen (voor mij en voor Joost), Lieve kleine Joost, jouw komst tijdens mijn promotie heeft voor nog meer motivatie gezorgd om dit proefschrift op tijd af te ronden. Maar het heeft mij ook geleerd om stil te staan bij alle mooie dingen in het leven en de tijd te nemen om daar met volle teugen van te genieten, bedankt daarvoor!

Kimberly

01-08-2018