

# The value of vitamins after a colorectal cancer diagnosis

## Citation for published version (APA):

Koole, A. J. L. (2020). *The value of vitamins after a colorectal cancer diagnosis: associations of vitamin D, B-vitamins, and supplement use with fatigue and quality of life*. Ipskamp Printing BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20201217jk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2020

## DOI:

[10.26481/dis.20201217jk](https://doi.org/10.26481/dis.20201217jk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



# SUMMARY





A growing number of patients survive colorectal cancer. This is attributable to detection in an earlier stage of the cancer and to enhancing treatment options. The so-called survivors of colorectal cancer are individuals living with a current or past diagnosis of colorectal cancer. Colorectal cancer survivors often continue to experience health problems due to the tumour and anti-cancer therapy, that negatively impact their quality of life in the years after treatment. Fatigue is one of the most common and distressing symptoms of colorectal cancer survivors. There is a need for effective and tailored strategies on how to improve the quality of life and reduce fatigue in colorectal cancer survivors.

As introduced in **chapter 1** of this thesis, we aimed to obtain insight in the role of supplements, vitamin D, and B-vitamins (status and intake) in relation to quality of life and fatigue in the growing population of colorectal cancer survivors. Previous studies already showed that colorectal cancer survivors are frequent users of supplements. Current recommendations, such as from the World Cancer Research Fund, advise against the use of supplements and recommend to obtain an adequate intake by the diet alone. Furthermore, the use of validated methods to estimate dietary intake in research is essential to correctly estimate the relation between dietary intake, including the intake of vitamins, and a certain health outcome, such as quality of life.

Three main aims were addressed:

- I. To examine the association of supplement use in general, and the use of supplements containing vitamin D and B-vitamins, with quality of life and fatigue in colorectal cancer survivors (chapters 2, 3, and 4).
- II. To investigate whether blood biomarkers of vitamin D and B-vitamins are associated with quality of life and fatigue in colorectal cancer survivors (chapters 3 and 4).
- III. To evaluate the validity of a food frequency questionnaire in comparison to a 7-day dietary record to measure dietary intake in colorectal cancer survivors (chapter 5).

Data from the EnCoRe study (Energy for Life after ColoRectal Cancer) and the FOCUS consortium (Biomarkers related to Folate-dependent One-carbon metabolism in colorectal Cancer recUrrance and Survival) were used. The EnCoRe study is an ongoing prospective cohort study, initiated in 2012, recruiting stage I-III colorectal cancer patients upon diagnosis from three hospitals in the southeast of the Netherlands. The objective of the EnCoRe study is to investigate longitudinal associations between lifestyle factors and health-related quality of life, functioning, and prognostic outcomes in colorectal cancer survivors up to two years after the end of treatment. The international FOCUS consortium comprises four cohort studies and has the objective to analyze associations of circulating folate and related biomarkers with survival, recurrence, and quality of life in colorectal cancer survivors.

**Chapter 2** of this thesis described the use of supplements in colorectal cancer survivors, and investigated longitudinal associations between supplement use and fatigue. About 40% of the participants used supplements over the period from diagnosis to two years post-treatment. Of participants with at least two available measurements, 28% were consistent users and 45% were consistent nonusers. The remaining 27% of participants were inconsistent users, reporting both use and nonuse over time. Overall longitudinal analyses showed no statistically significant associations between supplement use and fatigue. In inter-individual analyses, supplement users reported higher fatigue compared to nonusers of supplements over time. These findings suggest that increased levels of fatigue may be a reason instead of a consequence for supplement use among colorectal cancer survivors.

In **chapter 3**, longitudinal associations between serum vitamin D concentrations and vitamin D supplements and intake with quality of life, cognitive functioning, fatigue, depression, and anxiety were investigated. Circulating 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>) concentrations decreased after diagnosis and subsequently increased during follow-up. Vitamin D deficiencies were present in 45% of colorectal cancer patients upon diagnosis. Longitudinal associations were observed between circulating 25OHD<sub>3</sub> concentrations with better quality of life and reduced fatigue, both inter- and intra-individually. No associations were found between vitamin D supplement use and quality of life. In addition, 25OHD<sub>3</sub> concentrations were not longitudinally associated with cognitive functioning, depression, and anxiety.

**Chapter 4** investigated associations of B-vitamin related biomarkers and B-vitamin supplement use with quality of life using data of the FOCUS consortium. Two markers of vitamin B6 status were statistically significantly associated with quality of life in cross-sectional analyses at six months post-diagnosis. First, higher pyridoxal 5'-phosphate (PLP) concentrations were associated with better physical, role, and social functioning, and reduced fatigue. Second, increased 3'-hydroxykynurenine ratio (HKr), an inverse marker of vitamin B6 status, was associated with reduced global quality of life, and lower levels of physical and role functioning. Biomarkers of folate, vitamin B2, and vitamin B12 were not associated with quality of life. No associations were observed for changes in biomarker concentrations between diagnosis and six months. Notably, participants who stopped using B-vitamin supplements after diagnosis reported higher fatigue compared to nonusers of supplements.

The validity of a 253-item food frequency questionnaire was evaluated in a subsample of 100 participants of the EnCoRe study at one year post-colorectal cancer treatment, as reported in **chapter 5**. Dietary intake over the preceding month as measured by a food frequency questionnaire was compared to intake as measured by a 7-day dietary record. Spearman correlations >0.50 were found for 15 of 19 nutrients, with highest agreement for vitamin B12, polysaccharides, and alcohol. Correlations >0.50 were found for 17 of 20 food groups, with

highest agreement for cereals and cereal products, fish, and potatoes. The FFQ performed less well (correlations  $<0.50$ ) for the micronutrients folic acid, riboflavin, calcium, and dietary folate equivalents, and the food groups legumes; nuts, seeds, and snacks; and fats, oils, and savory sauces. The Spearman correlation between total scores of the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research dietary recommendations was 0.53. All in all, the food frequency questionnaire performed moderately well to good for most nutrients and food groups in comparison to the dietary record.

**Chapter 6** gave a summary and interpretation of the main results, reflected on methodological aspects such as external validity and causality, gave important implications that could be drawn from the results, and formulated directions for future research. There is a need for specific attention regarding the current general recommendations to obtain an adequate intake of nutrients through the diet, and not to use supplements, during the post-treatment survivorship trajectory, both among health care professionals and survivors themselves. In addition, it is of importance for colorectal cancer survivors to have access to reliable information and options on how to effectively deal with health problems such as fatigue that frequently occur after a cancer diagnosis. Further, this thesis pointed out that vitamin D deficiencies are common among this population. Awareness of vitamin D deficiencies among GPs, surgeons and other health care professionals would contribute to a more active approach in terms of monitoring and guidance in working towards reducing the prevalence of vitamin D deficiencies in colorectal cancer survivors.

Targeting vitamin D and B6 status are promising potential approaches for reducing fatigue and improving the quality of life of colorectal cancer survivors. First, however, more longitudinal and experimental studies are needed to further unravel the nature of the associations, to draw conclusions about cause and effect, and to develop and evaluate effective approaches to improve the quality of life of colorectal cancer survivors.



A large, solid orange circle is centered in the upper half of the page. Inside this circle, the word "SAMENVATTING" is written in white, bold, uppercase letters.

# **SAMENVATTING**







Steeds meer patiënten overleven colorectalkanker. Dit komt doordat de diagnose tegenwoordig vaker in een vroeger stadium wordt gesteld en doordat behandelingsmogelijkheden blijven verbeteren. De zogeheten overlevers van colorectalkanker zijn mensen die colorectalkanker hebben of in het verleden hebben gehad. Overlevers van colorectalkanker blijven vaak gezondheidsproblemen ervaren, als gevolg van de tumor en de behandeling daarvan, welke hun kwaliteit van leven tot jaren na de behandeling negatief kunnen beïnvloeden. Vermoeidheid is één van de meest voorkomende en ingrijpende symptomen onder overlevers van colorectalkanker. Er zijn nog onvoldoende effectieve en op maat gemaakte methoden om de kwaliteit van leven in deze specifieke populatie te verbeteren en vermoeidheidsklachten te verminderen.

Zoals ingeleid in **hoofdstuk 1** onderzoeken we in dit proefschrift wat de rol is van supplementgebruik en vitamine D en B-vitamines (zowel status als inname) in relatie tot de kwaliteit van leven en vermoeidheid in de groeiende populatie van overlevers van colorectalkanker. Eerdere onderzoeken hebben laten zien dat overlevers van colorectalkanker veelvuldig supplementen gebruiken. De huidige adviezen, onder andere van het Wereld Kanker Onderzoek Fonds, raden supplementgebruik echter af en adviseren om benodigde voedingsstoffen binnen te krijgen door middel van de voeding.

De drie doelstellingen die aan de orde komen in dit proefschrift zijn:

- I. Het bestuderen van associaties van supplementgebruik in het algemeen en het gebruik van supplementen die vitamine D of B-vitamines bevatten, met kwaliteit van leven en vermoeidheid bij overlevers van colorectalkanker (hoofdstuk 2, 3 en 4).
- II. Het onderzoeken van associaties tussen biomarkers van vitamine D en B-vitamines in het bloed en de kwaliteit van leven en vermoeidheid bij overlevers van colorectalkanker (hoofdstuk 3 en 4).
- III. Het evalueren van de validiteit van een voedselfrequentievragenlijst in vergelijking met een 7-daags voedingsdagboek om de voedingsinname van overlevers van colorectalkanker te schatten (hoofdstuk 5).

Er is gebruik gemaakt van gegevens van de EnCoRe-studie (Energie voor het leven na ColoRectaalkanker) en het internationale FOCUS-consortium (Biomarkers related to Folate-dependent One-carbon metabolism in colorectal Cancer recurrence and Survival). De EnCoRe-studie is een prospectieve cohortstudie en includeert sinds 2012 colorectalkankerpatiënten vanuit drie ziekenhuizen in de provincie Limburg: het Maastricht Universitair Medisch Centrum+, het Zuyderland Medisch Centrum in Sittard-Geleen en het VieCuri Medisch Centrum in Venlo/Venray. Er vinden vanaf de diagnose tot twee jaar na afloop van de behandeling vijf huisbezoeken plaats om longitudinale associaties te onderzoeken tussen leefstijlfactoren en kwaliteit van leven, functioneren, en prognostische uitkomsten. Het internationale FOCUS-consortium bestaat uit vier cohortstudies, waaronder de EnCoRe-studie, en heeft als doel associaties te

onderzoeken tussen folaat en gerelateerde biomarkers en overleving, terugkeer van kanker en de kwaliteit van leven van overlevers van colorectalkanker.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift is een beschrijving gegeven van het gebruik van supplementen door overlevers van colorectalkanker, onder andere de frequentie, het type supplementen en de redenen voor gebruik zijn beschreven. Daarnaast is onderzocht of supplementgebruik over de tijd geassocieerd is met vermoeidheid. Uit de analyses bleek dat 40% van de studiedeelnemers supplementen gebruikt tussen diagnose en twee jaar na afloop van de behandeling. Van de mensen waarvan ten minste twee herhaalde metingen beschikbaar waren, was 28% een consistente gebruiker van supplementen en 45% een consistente niet-gebruiker. De overige 27% was een inconsistente gebruiker; zij rapporteerden zowel gebruik als niet-gebruik. In de longitudinale analyses waarin tussen- en binnenpersoonsassociaties werden gecombineerd, werden geen associaties geobserveerd met vermoeidheid. De tussenpersoonsassociaties lieten zien dat supplementgebruikers meer vermoeid waren in vergelijking met de niet-gebruikers. Deze bevindingen suggereren dat vermoeidheid een reden zou kunnen zijn voor het gebruik van supplementen door overlevers van colorectalkanker.

In **hoofdstuk 3** hebben we associaties onderzocht van serum vitamine D concentraties, vitamine D supplementgebruik en inname door de voeding, met kwaliteit van leven, cognitief functioneren, depressie en angst. De 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>) concentratie in het bloed nam na diagnose eerst af en nam vervolgens vanaf zes weken na het einde van de behandeling weer toe. Bij diagnose had 45% van de colorectalkankerpatiënten een vitamine D deficiëntie. Er werd een longitudinale dosis-respons associatie geobserveerd tussen hogere 25OHD<sub>3</sub> concentraties en een betere kwaliteit van leven en minder vermoeidheid, zowel binnen als tussen personen. 25OHD<sub>3</sub> concentraties waren niet longitudinaal geassocieerd met cognitief functioneren, depressie en angst. Er werden ook geen associaties gevonden tussen vitamine D supplementgebruik en kwaliteit van leven.

In **hoofdstuk 4** is gebruik gemaakt van de gegevens van het FOCUS-consortium om te onderzoeken of B-vitamine biomarkers en het gebruik van supplementen die B-vitamines bevatten geassocieerd zijn met kwaliteit van leven. Twee markers van vitamine B6 waren statistisch significant geassocieerd met kwaliteit van leven in cross-sectionele analyses op het tijdstip zes maanden na diagnose. Hogere concentraties van pyridoxaal-5-fosfaat waren geassocieerd met beter fysiek-, rol-, en sociaal functioneren, en minder vermoeidheid. Daarnaast was een hogere 3'-hydroxykynurenine ratio, een inverse marker van vitamine B6 status, geassocieerd met een verminderde globale kwaliteit van leven, en met lager fysiek- en rol functioneren. De overige onderzochte B-vitamines - biomarkers voor folaat, vitamine B2 en B12 - waren niet geassocieerd met kwaliteit van leven. Verder werden er geen associaties gevonden voor veranderingen in biomarkerconcentraties tussen diagnose en zes maanden en kwaliteit van leven.

Wel werd gezien dat deelnemers die stopten met het gebruik van B-vitamine supplementen na diagnose meer vermoeidheid rapporteerden in vergelijking met niet-gebruikers.

In een subgroep van 100 deelnemers van de EnCoRe-studie is de relatieve validiteit van een voedselfrequentievragenlijst onderzocht op het meetmoment één jaar na afloop van de behandeling, zoals beschreven in **hoofdstuk 5**. De voedingsinname over de voorafgaande maand zoals gemeten door een voedselfrequentievragenlijst werd vergeleken met de inname gemeten door een 7-daags voedingsdagboekje. Spearman correlatiecoëfficiënten van boven de 0.50 werden gevonden voor 15 van de 19 onderzochte nutriënten, met de hoogste overeenkomsten voor vitamine B12, polysachariden en alcohol. Verder werden correlatiecoëfficiënten van boven de 0.50 gevonden voor 17 van de 20 onderzochte productgroepen, met de hoogste overeenkomst voor graanproducten en bindmiddelen, vis en aardappelen. De voedselfrequentievragenlijst toonde minder goede resultaten (correlatiecoëfficiënten <0.50) voor de micronutriënten foliumzuur, riboflavine (vitamine B2), calcium en folaatequivalenten, en de productgroepen peulvruchten; noten, zaden en snacks; en vetten, oliën en hartige sauzen. De Spearman correlaties tussen de totale scores van de World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research aanbevelingen op het gebied van voeding was 0.53. Over het algemeen kunnen we concluderen dat de voedselfrequentievragenlijst zoals gebruikt binnen de EnCoRe-studie voldoende tot goed scoort in vergelijking met een 7-daags voedingsdagboekje.

**Hoofdstuk 6** gaf, als laatste hoofdstuk, een samenvatting en interpretatie van de belangrijkste resultaten uit het proefschrift, evenals een reflectie op de gebruikte methodologie. Tot slot werden er enkele belangrijke implicaties van de resultaten en richtingen voor toekomstig onderzoek geformuleerd. De resultaten uit dit proefschrift lieten zien dat er in de periode na de behandeling van colorectalkanker wellicht meer aandacht nodig is, zowel onder gezondheidsprofessionals als onder overlevers van colorectalkanker, voor het geldende advies om geen supplementen te gebruiken en te streven naar een adequate inname via de voeding voor het binnenkrijgen van benodigde voedingsstoffen. Daarnaast is het van belang dat overlevers van colorectalkanker toegang hebben tot betrouwbare informatie in het omgaan met gezondheidsproblemen, zoals vermoeidheidsklachten, en vanuit de zorgverlener handvatten krijgen aangereikt om klachten die zij na afloop van de behandeling kunnen ervaren te verminderen. Uit dit proefschrift bleek verder dat vitamine D deficiënties vaak voorkomen onder deze populatie. Er is daarom aandacht nodig van huisartsen, chirurgen en andere gezondheidsprofessionals voor de lage vitamine D concentraties in deze populatie zodat er een meer actieve benadering komt met betrekking tot het monitoren van de vitamine D status en het verlagen van deficiënties ten behoeve van het voorkomen en verminderen van mogelijke gezondheidsklachten.

Vitamine D en B6 zijn veelbelovende vitamines die mogelijk een rol kunnen

spelen bij het verminderen van vermoeidheid en het verbeteren van de kwaliteit van leven van overlevers van colorectalkanker. Er moet echter eerst meer longitudinaal en experimenteel onderzoek gedaan worden om oorzaak en gevolg uit elkaar te kunnen halen, om verder uit te diepen wat aan de gevonden associaties ten grondslag ligt, en om passende methoden te ontwikkelen en te evalueren voor het optimaliseren van de kwaliteit van leven van overlevers van colorectalkanker.