

The potential of nuts and peanut butter in the prevention of cancer

Citation for published version (APA):

Nieuwenhuis, L. (2021). *The potential of nuts and peanut butter in the prevention of cancer: an epidemiological approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210120ln>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210120ln](https://doi.org/10.26481/dis.20210120ln)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Interest in the health effects of nut consumption has been increasing rapidly since nut intake was found to protect against coronary heart disease in 1992. Apart from its effect on cardiovascular diseases, nut intake has recently also been associated with a reduced risk of other non-communicable diseases and mortality, including cancer-related mortality. The effects on cancer-related mortality were substantial, and therefore nuts might offer promising potential for cancer prevention. Primary prevention of cancer is very important, because cancer incidence remains high and because of the poor prognosis of some cancer types. However, prospective evidence on the relation between nut consumption and cancer risk is limited.

For this reason, the primary aim of this thesis was to investigate the associations between nut and peanut butter intake and the risk of cancer in men and women in the prospective Netherlands Cohort Study on diet and cancer (NLCS). More specifically, we studied the associations of total nut, tree nut, peanut, and peanut butter intake with the risk of esophageal, gastric, colorectal, pancreatic, lung, breast, endometrial, ovarian, prostate, and total cancer in men and women. As secondary aim, we investigated the associations between nut and peanut butter intake and the risk of colorectal tumors harboring *APC*, *KRAS*, or *BRAF* mutations, p53 overexpression, or microsatellite instability, to account for molecular heterogeneity and to provide new insights in the possible involvement of these genes in the associations between nut intake and colorectal cancer development.

The NLCS was initiated in September 1986 and included 120,852 men and women aged 55-69 years, from 204 Dutch municipal population registries. At baseline, participants completed a self-administered 11-page baseline questionnaire on lifestyle, dietary intakes, and other potential cancer risk factors. This baseline questionnaire included a validated 150-item food frequency questionnaire (FFQ) that focused on habitual food consumption during the year preceding baseline. A case-cohort approach was applied, in which cases were derived from the entire cohort, whereas the person-years at risk for the total cohort were estimated using a subcohort. This subcohort consisted of 5000 participants who were randomly sampled from the entire cohort at baseline, and was followed-up biennially for information on vital status. Cancer cases in the total cohort were identified through annual record linkage with the Netherlands Cancer Registry and the Netherlands Pathology Registry (PALGA). In this thesis, we used data from the follow-up period September 1986-December 2006 (20.3 years of follow-up). For the analysis of the molecular subtypes of colorectal cancer, the follow-up period September 1986-December 1993 (and excluding the first 2.3 years) was used because tumor material has been collected for colorectal tumors that occurred during this period for an earlier project.

In Chapter 2, we observed that increased nut intake was associated with a statistically significant decreased risk of esophageal squamous cell carcinoma and gastric non-cardia adenocarcinoma. A nonsignificant positive association was seen for the risk of esophageal adenocarcinoma, and no clear association was found for gastric cardia adenocarcinoma.

For peanut butter consumption, nonsignificant positive associations were found for the esophageal cancer subtypes, but not for the gastric cancer subtypes.

In Chapter 3, we observed significant nonlinear inverse associations with rectal cancer for total nut, peanut, and peanut butter intake in women in restricted cubic spline analyses, and borderline significant nonlinear inverse associations for total nut and peanut intake in men. No significant associations were observed for other anatomical CRC subtypes. Regarding the molecular CRC subtypes after 7.3 years of follow-up, peanut butter intake was significantly associated with an increased risk of colorectal tumors that did not develop through the serrated neoplasia pathway in men.

Nut intake was non-significantly inversely associated with microscopically confirmed pancreatic cancer risk in men, and a significantly reduced risk was observed for peanut butter intake (Chapter 4). In women, no significant associations with microscopically confirmed pancreatic cancer were seen for nut or peanut butter intake. The observed associations were weaker when looking at total pancreatic cancer risk.

In Chapter 5, total nut, tree nut, and peanut intake were significantly related to a reduced risk of small cell lung carcinoma in men, after controlling for detailed smoking habits. No significant associations were found in men for the other lung cancer subtypes or total lung cancer, in women, or for peanut butter intake.

A significant inverse association was found between nut intake and the risk of estrogen receptor (ER)-negative postmenopausal breast cancer (Chapter 6). There were no significant inverse associations with ER-positive or total breast cancer risk. There was no variation between progesterone receptor (PR) subtypes, although the ER-negative PR-negative subtype was also significantly inversely associated with nut intake. No significant associations were found between peanut butter intake and breast cancer risk or its ER/PR-subtypes.

In Chapter 7, no significant association between the intake of total nuts, tree nuts, peanuts, and peanut butter and the risk of endometrial or ovarian cancer were observed. Significant interactions were seen in the endometrial cancer analyses, in particular an interesting interaction between total nut intake and cigarette smoking status, in which increasing nut consumption appeared to attenuate the inverse association between cigarette smoking and endometrial cancer risk.

No significant associations were seen between total nut, tree nut, and peanut intake and the risk of total, advanced, and non-advanced prostate cancer (Chapter 8). Peanut butter consumption was significantly positively associated with the risk of non-advanced prostate cancer.

Finally, in Chapter 9, total nut, tree nut, peanut, and peanut butter intake were not associated with the risk of total cancer in men or women. Moreover, no associations were found with smoking-(un)related and alcohol-(un)related cancers in both sexes.

This thesis concludes with a summary of the main findings, overall interpretation, a discussion of methodological considerations, implications, and recommendations for future research in Chapter 10. Overall, our results indicate that nut consumption shows promising potential in the prevention of several cancer types, including esophageal squamous cell carcinoma, gastric non-cardia adenocarcinoma, rectal cancer, small cell lung carcinoma (in men), and ER-negative and ER-negative PR-negative postmenopausal breast cancer (in women). However, the protective effects were not very strong and differed between men and women. For peanut butter intake, the associations with cancer risk were less consistent. Nuts might thus represent a relatively cheap option that might contribute to the prevention of the worldwide public health problem of cancer and to the prevention of other diseases. Nuts can be readily incorporated into healthy diets, although it is important to be aware of potential tree nut and peanut allergies.

Nederlandse samenvatting

De interesse in de gezondheidseffecten van nootconsumptie is snel toegenomen sinds aangetoond werd dat nootconsumptie bescherming biedt tegen coronaire hartziekten in een studie in 1992. Naast dit effect op hart- en vaatziekten is de inname van noten recentelijk ook geassocieerd met een verlaagd risico op andere niet-overdraagbare ziekten en sterfte, inclusief sterfte door kanker. De effecten op sterfte door kanker waren aanzienlijk en daarom bieden noten mogelijk een veelbelovende optie in kankerpreventie. Primaire preventie van kanker is erg belangrijk, vanwege de hoge kankerincidentie en de slechte prognose van sommige kankertypes. Prospectief bewijs voor een relatie tussen nootconsumptie en kankerrisico is echter beperkt.

Het hoofddoel van dit proefschrift was om de associaties tussen de inname van noten en pindakaas en het risico op kanker bij mannen en vrouwen te onderzoeken in de prospectieve Nederlandse Cohort Studie naar voeding en kanker (NLCS). We hebben de associaties tussen de inname van noten, pinda's en pindakaas en het risico op slokdarm-, maag-, colorectaal-, alvleesklier-, long-, borst-, endometrium-, ovarium-, prostaat- en totale kanker onderzocht in mannen en vrouwen. Als secundair doel onderzochten we de associaties tussen de inname van noten en pindakaas en het risico op colorectale tumoren met *APC*-, *KRAS*- of *BRAF*-mutaties, overexpressie van p53 of microsatelliet instabiliteit, om rekening te houden met moleculaire heterogeniteit en om nieuwe inzichten te verkrijgen in de mogelijke betrokkenheid van deze genen in de associaties tussen de inname van noten en de ontwikkeling van colorectalkanker.

De NLCS is gestart in september 1986 en bestaat uit 120.852 mannen en vrouwen in de leeftijd 55-69 jaar, afkomstig uit 204 Nederlandse gemeentelijke bevolkingsregisters. Bij aanvang van de studie vulden alle deelnemers een vragenlijst in over leefstijl, voedingsgewoontes en andere potentiële risicofactoren voor kanker. De vragenlijst bestond uit 11 bladzijdes en omvatte ook een gevalideerde voedingsvragenlijst over 150 voedingsitems, gericht op de gebruikelijke voedselconsumptie in het jaar voorafgaand aan de start van de studie. Er werd een case-cohortbenadering toegepast, waarbij kankerpatiënten afkomstig waren uit het gehele cohort, terwijl het aantal persoonsjaren at risk voor het totale cohort werd geschat met behulp van een subcohort. Dit subcohort bestond uit 5000 deelnemers die bij aanvang van de studie willekeurig geselecteerd werden uit het totale cohort en die tweejaarlijks werden opgevolgd voor informatie over hun vitale status. Kankerpatiënten in het totale cohort werden geïdentificeerd door middel van een jaarlijkse koppeling met de Nederlandse Kankerregistratie en het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). In dit proefschrift hebben we gegevens gebruikt uit de follow-up periode september 1986-december 2006, oftewel een periode van 20,3 jaren. Voor de analyse van de moleculaire subtypes van colorectalkanker is de follow-up periode september 1986-december 1993 (exclusief de eerste 2,3 jaren) gebruikt omdat materiaal van colorectale tumoren alleen verzameld is gedurende deze periode voor een eerder project.

In Hoofdstuk 2 vonden we dat een hogere nootinname geassocieerd was met een statistisch significant verlaagd risico op plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm en non-cardia adenocarcinoom van de maag. Een niet-significante positieve associatie werd gezien voor het risico op adenocarcinoom van de slokdarm, en er werd geen duidelijke associatie gevonden voor cardia adenocarcinoom van de maag. Voor de consumptie van pindakaas werden niet-significante positieve associaties gevonden voor de subtypes van slokdarmkanker, maar niet voor de subtypes van maagkanker.

In Hoofdstuk 3 hebben we significante niet-lineaire inverse associaties met rectumkanker waargenomen in vrouwen voor totale nootinname en voor de inname van noten, pinda's en pindakaas apart in zogeheten 'restricted cubic spline analyses' (waarin lineariteit niet verondersteld wordt) en niet-significante niet-lineaire inverse associaties voor de totale inname van noten en pinda's in mannen. Er werden geen significante associaties waargenomen voor de andere anatomische subtypes van colorectalkanker. In de analyses van de moleculaire colorectalkanker-subtypen was een hogere pindakaasconsumptie significant geassocieerd met een verhoogd risico op colorectale tumoren die zich niet ontwikkelden via de serrated neoplasia pathway in mannen na 7,3 jaren follow-up.

Een hogere nootconsumptie was niet-significant geassocieerd met een lager risico op microscopisch bevestigde alvleesklierkanker bij mannen en er werd een significant verlaagd risico waargenomen voor de inname van pindakaas (Hoofdstuk 4). Bij vrouwen werden geen significante associaties gezien met microscopisch bevestigde alvleesklierkanker voor de inname van noten of pindakaas. De waargenomen associaties waren zwakker wanneer gekeken werd naar het risico op totale alvleesklierkanker.

In Hoofdstuk 5 was een hogere totale nootinname en een hogere inname van noten en pinda's afzonderlijk significant gerelateerd aan een verlaagd risico op kleincellig longcarcinoom bij mannen, zelfs nadat we uitgebreid gecorrigeerd hadden voor rookgewoonten. Er werden geen significante associaties gevonden bij mannen voor de andere subtypes van longkanker of totale longkanker, bij vrouwen of voor pindakaasconsumptie.

Een significant verband is gevonden tussen een hogere nootconsumptie en een lager risico op estrogenreceptor (ER)-negatieve postmenopauzale borstkanker (Hoofdstuk 6). Er waren geen significante inverse associaties met het risico op ER-positieve of totale borstkanker. Er was geen variatie tussen de progesteronreceptor (PR) subtypes, hoewel het ER-negatieve PR-negatieve subtype ook significant invers geassocieerd was met nootconsumptie. Er werden geen significante associaties gevonden tussen de inname van pindakaas en het risico op borstkanker of de ER/PR-subtypes.

In Hoofdstuk 7 werd geen significant verband waargenomen tussen de inname van totale noten, noten, pinda's en pindakaas afzonderlijk en het risico op endometrium- of ovariumkanker. Significante interacties werden gezien in de endometriumkankeranalyses, en dan met name een interessante interactie tussen totale nootconsumptie en het roken van sigaretten, waarbij een hogere nootconsumptie de inverse associatie tussen het roken

van sigaretten en het risico op endometriumkanker lijkt te verzwakken.

Er werden geen significante associaties gezien tussen totale nootinname of de inname van noten en pinda's individueel en het risico op totale, gevorderde en niet-gevorderde prostaat­kanker (Hoofdstuk 8). Een hogere consumptie van pindakaas was significant geassocieerd met een verhoogd risico op niet-gevorderde prostaat­kanker.

Ten slotte waren in Hoofdstuk 9 totale nootconsumptie en de consumptie van noten, pinda's en pindakaas niet geassocieerd met het risico op totaal kanker in mannen of vrouwen. Bovendien werden bij beide geslachten geen associaties gevonden tussen noot- en pindakaasconsumptie en rook- en alcohol-(on)gerelateerde kankers wanneer we deze kankertypes als aparte groepen analyseerden.

Dit proefschrift sluit af met een samenvatting van de belangrijkste bevindingen, algemene interpretatie, bespreking van methodologische overwegingen, implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek in Hoofdstuk 10. Over het algemeen laten onze resultaten zien dat nootconsumptie een veelbelovende optie kan zijn in de preventie van een aantal kankertypes, waaronder plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm, non-cardia adenocarcinoom van de maag, rectumkanker, kleincellig longcarcinoom (in mannen) en ER-negatieve en ER-negatieve/PR-negatieve postmenopauzale borstkanker (in vrouwen). De beschermende effecten waren echter niet erg sterk en verschilden tussen mannen en vrouwen. Voor pindakaasconsumptie waren de associaties met het risico op kanker in het algemeen minder eenduidig. Noten zouden dus een relatief goedkope optie kunnen zijn die zou kunnen bijdragen aan de preventie van het wereldwijde gezondheidsprobleem van kanker, en mogelijk ook aan de preventie van andere ziekten. Noten kunnen gemakkelijk worden opgenomen in een gezond dieet, hoewel het daarbij belangrijk is rekening te houden met mogelijke noten- en pinda-allergieën.