

Summary

Nederlandse samenvatting

SUMMARY

The growing interest in the role of micronutrients in optimizing health and prevention of diseases results in increasing use of dietary supplements. Ageing is associated with higher risk on fracture, coronary heart disease, stroke, cancer and frailty. However, there is limited evidence to evaluate the role of the micronutrients in health and disease among older adults. Common used micronutrients are B-vitamins, calcium and vitamin D. Consequently, it is essential to identify the role of these micronutrients on the most common diseases in the ageing population. In this thesis we addressed the effect of these micronutrients on body composition, fractures, cardiovascular diseases and cancer. Furthermore, the role of the interaction of calcium and vitamin D in the association between diuretics and bone health, and the interaction of SNPs in the association between calcium and colorectal cancer is described in this thesis. Chapter 1 provides a general introduction on B-vitamins in the one carbon mechanism, calcium and vitamin D, the role of these micronutrients on health and disease and a description of the studies based in this thesis.

In all age categories, prevalence of overweight is growing, including the older population (1). Overweight has been associated with several diseases, such as increased risk of coronary heart disease, type 2 diabetes, strokes and certain types of cancers (2, 3). In chapter 2, we examined the association between vitamin D, B-vitamins and body composition in the B-PROOF study. We observed that a higher BMI and fat percentage were associated with lower serum 25(OH)D levels in older population. Also that overweight persons and persons with a higher fat percentage were at risk of vitamin D insufficiency. B-vitamins were associated with body composition, however, we found no effect of the B-vitamins intervention on body composition. This suggests that B-vitamins may not have a role in the etiology of obesity or changes in the body composition in this population.

In chapter 3 we showed that treating older persons with moderately increased homocysteine concentrations with combined folic acid and vitamin B12 supplementation was associated with a mild excess risk of overall cancer and statistically significant increased risk for colorectal cancer when compared with control group. This effect was even more pronounced in compliant participants. Furthermore, we assessed the long-term effect of micronutrients on other disease outcomes and found neither an effect on fracture risk, nor on cardiovascular disease in older individuals in the extended follow-up study of the B-PROOF trial. Individuals with high total homocysteine concentrations, probably with a higher chance of deficiency of B vitamins, might have

a decrease risk of fracture after supplementation. However, due to the low number of cases in the stratified analysis these findings should be interpreted with caution.

The interplay of micronutrients, SNPs and drug on diseases was evaluated in chapter 4. A positive association was shown between thiazide use (past use and current use) and LS-BMD and no association was found between thiazide use and LS-TBS. The associations were seen in participants older than 65 years old. In contrast to the thiazide use, we showed a decrease in LS-TBS if LD use was for a longer period and an increase in LS-BMD if LD use was for a short time period. Hence, our study prevents any strong conclusion on the impact of LD-use on bone health. Moreover, we found no consistently modified effect by vitamin D or dietary calcium intake in the association between LD-use and indices of bone health.

Finally we evaluated the association between calcium (intake and level) and colorectal cancer with the interplay of SNPs for calcium level in these associations. Dietary calcium intake higher than 1.485 mg/day compared to average calcium intake (1.100-1.485 mg/day) seems to be protective for CRC. However, after adjusting in a subgroup for albumin, we found an increased risk of CRC for dietary calcium intake. The weighted genetic risk score (GRS) from the calcium level SNPs were significant in the interaction analysis between calcium intake and calcium level and CRC risk. After stratification, we observed a lower CRC risk for subjects with a lower GRS. Overall, calcium homeostasis could contribute in other disease processes, i.e. neoplasms, and since other factors could play a role in calcium homeostasis and CRC risk which should be investigated in the future.

Based on the results of this thesis, dietary supplementation is recommended for people with proven deficiencies and not above recommended daily doses. The optimal dose for dietary supplementation should be further investigated. Furthermore, the use of micronutrients should be monitored for the potential risks. Negative effects of supplementation should be investigated in the future. Also, the interaction between nutrition and medication is recommended to be studied thoroughly.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Door de grote interesse in de rol van micronutriënten bij het verbeteren van gezondheid en het voorkomen van ziektes, is het gebruik van voedingssupplementen toegenomen in de laatste jaren. De meest gebruikte micronutriënten zijn B-vitaminen, calcium en vitamine D. Veroudering is geassocieerd met een hoger risico op botbreuken, hart- en vaatziekten, kanker en andere problemen bij kwetsbare ouderen. Uit de geringe bewijzen uit de wetenschap is het lastig om de rol van micronutriënten bij gezondheid en ziekte(-ontwikkeling) van ouderen vast te stellen. Hierdoor is het belangrijk om de rol van micronutriënten (specifiek B-vitaminen, calcium en vitamine D) op de meest voorkomende ziektes bij ouderen te onderzoeken. In dit proefschrift behandelen we het effect van deze micronutriënten op lichaamssamenstelling, botbreuken, hart- en vaatziekten en kanker. Daarnaast, beschrijven we de rol van de interacties van calcium en vitamine D in de associatie tussen diuretica en botgezondheid, en de interactie van de SNPs in de associatie tussen calcium en colorectaal kanker. **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over B-vitaminen in het 'one-carbon' mechanisme, calcium en vitamine D. Daarnaast gaat hoofdstuk 1 nader in op de rol van deze micronutriënten op gezondheid en ziekten, en wordt een beschrijving gegeven van de studies die in dit proefschrift aan de orde komen.

In alle leeftijdscategorieën, zien we overgewicht toenemen, zo, ook bij ouderen. Overgewicht is geassocieerd met ziekten zoals een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, type 2 diabetes, beroerte en sommige kankersoorten. In **hoofdstuk 2** hebben we de associatie tussen vitamine D en B-vitaminen en het lichaamssamenstelling onderzocht in de B-PROOF studie. In de populatie van de B-PROOF studie, vonden we dat een hogere BMI en een hoger vetpercentage geassocieerd zijn met lagere 25(OH) D waarden. Daarnaast zagen we dat mensen met overgewicht en een hoog vetpercentage mogelijk vitamine D insufficiënt waren. Overigens vonden we dat B-vitaminen geassocieerd waren met lichaamssamenstelling, maar we vonden geen effect van de interventie met de B-vitaminen op lichaamssamenstelling. Dit suggereert dat B-vitaminen mogelijk geen rol hebben in de etiologie van obesitas of veranderingen in lichaamssamenstelling van personen binnen deze populatie.

In **hoofdstuk 3** hebben we laten zien dat de oudere populatie met een mild verhoogde homocysteïne concentratie, die foliumzuur en vitamine B12 suppletie hadden gekregen (de interventie groep), een mild verhoogd risico hadden op ontwikkeling van alle kankersoorten en een statistisch significant verhoogde kans op colorectaal kanker, vergeleken met de controle groep. Dit effect was zelfs meer aanwezig bij trouwe deelnemers, die de suppletie bijna elke dag innamen. Verder hebben we het lange

termijn effect van micronutriënten op andere ziekte-uitkomsten onderzocht. In de verlengde follow-up van de B-PROOF studie vonden we geen effect van de interventie op zowel botbreuken als op hart- en vaatziekten binnen de oudere populatie. In de groep ouderen met verhoogde homocysteïne concentratie (>15.1 mmol/l), die waarschijnlijk een hogere kans hebben op B-vitamine deficiëntie, vonden we dat suppletie risico op botbreuken mogelijk vermindert. Echter, door het lage aantal botbreuken in de gestratificeerde analyse, moeten deze bevindingen voorzichtig geïnterpreteerd worden.

De wisselwerking tussen micronutriënten, SNPs en medicatie op ziektes is geëvalueerd in **hoofdstuk 4**. Een positieve associatie tussen het gebruik van thiazide medicatie (zowel gebruik in het verleden als het huidige gebruik) en LS-BMD was gevonden. Daarnaast is er geen associatie gevonden tussen thiazide gebruik en LS-TBS. Deze associaties werden gezien bij participanten ouder dan 65 jaar. In tegenstelling tot thiazide gebruik, hebben we een verlaging in LS-TBS laten zien voor een andere diuretica, namelijk lis diuretica (LD), als deze voor een langere periode gebruikt was. Daarentegen, zagen we een verhoging van LS-BMD indien LD voor een kortere periode werd gebruikt. Daarom kunnen we met onze studie geen sterke conclusies trekken over de invloed van LD gebruik op botgezondheid. Daarnaast hebben we geen consequent effect modificatie van vitamine D, of inname van calcium gevonden in de associatie tussen LD gebruik en diverse metingen van botgezondheid.

Als laatst in hoofdstuk 4 hebben we de associatie tussen calcium (gemeten naar inname en via bloedwaarde) en colorectaal kanker geëvalueerd, rekening houdend met de wisselwerking van SNPs (die belangrijk zijn voor calcium in het bloed) in deze associatie. Hierin vonden we dat calcium inname uit voeding hoger dan 1.485 mg/dag mogelijk beschermend werkt tegen colorectaal kanker, dit vergeleken met de gemiddelde calcium inname (1.100-1.485 mg/dag). Echter, na de correctie voor de albumine waarden in een subgroep analyse, vonden we juist een verhoogd risico op CRC bij een hogere calcium inname uit de voeding. De gewogen genetische risico score van de 7 SNPs voor calcium waarden waren significant in de interactie analyse tussen calcium inname, calcium uit het bloed en CRC risico. Daarin vonden we een lager CRC risico bij mensen met een lagere GRS. Het lijkt dat er andere factoren, die een rol spelen in de calcium homeostase, betrokken zijn bij de associatie tussen calcium en het risico op colorectaal kanker. Dit vraagt om nader onderzoek.

Op basis van de bevindingen van dit proefschrift, wordt het innemen van voedings-supplementen enkel aangeraden bij een bewezen deficiëntie worden gebruikt, en bovendien niet in grote hoeveelheden. De optimale dosis voor voedings-supplementen

zou nog onderzocht moeten worden. Daarnaast dient het gebruik van micronutriënten nauw gemonitord te worden. Het potentiële risico en de negatieve effecten van voedingssuppletie moeten nauwkeuriger onderzocht worden. Dit geldt ook voor de mogelijke voeding-medicatie interactie.