

University of Groningen

Nutrients and diet quality in gastrointestinal cancers

Moazzen, Sara

DOI:
[10.33612/diss.146370190](https://doi.org/10.33612/diss.146370190)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Moazzen, S. (2020). *Nutrients and diet quality in gastrointestinal cancers*. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.146370190>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter

10

Summary

Summary
Nederlandse samenvatting
Acknowledgement
About the author
List of publications
Research institute SHARE

Chapter

10

Summary

This thesis contributes to the body of knowledge regarding the role of food components and diet quality in GI cancer risk and prognosis, with a focus on (1) the effect of long-term population-based supplementation of folic acid and iron on GI-cancer risk, (2) the effect of diet quality on GI-cancer risk, and (3) diet quality status among GI-cancer survivors.

Chapter 1 of this thesis provides a general introduction. GI cancers, as a group of malignancies, affect the digestive system. They include esophageal, gastric, and colorectal cancers. As the most prevalent cancer type and the second leading cause of cancer mortality worldwide, GI-tract cancers affect ~3.5 million new people and cause ~2.2 million deaths annually. The etiology of GI cancers consists of molecular-based pathways in GI cancer progression, including inflammation and oxidative stress, genomic instability, telomere shortening, impaired DNA-repair systems, polyamine metabolism, and activation-induced cytidine deaminase. Nutrients and foods affect GI carcinogenesis via molecular pathways involved in GI cancer etiology. These pathways include inflammation and oxidative response, genome health and stability, telomere length protection, and proper function of DNA repair system. Strong evidence confirms the role of several food components and foods – including fiber, calcium, sodium, and red and processed meat – in gastrointestinal

prevention and progression. There are consistent, albeit limited findings on the effect of foods with a high vitamin C and D content and multivitamin supplements in the prevention of GI cancers. Nevertheless, findings on the role of supplementation with specific micronutrients, including folic acid and iron, in reducing the risk of GI cancers remain controversial. Moreover, the evidence on the effect of diet quality on GI-cancer risk and prognosis are inconclusive.

Chapter 2 evaluates whether folic-acid intake and folate status are associated with reduced colorectal-cancer risk. This chapter presents a broad systematic review, accompanied by a meta-analysis consisting of randomized clinical trials, cohort, and case-control studies, investigating the effect of folic acid supplementation and folate status on risk of colorectal cancer. The findings in this chapter indicate that the differences in bioavailability and metabolism of synthetic folic acid and natural dietary folate, as well as the variation in the baseline characteristics of subjects and various methods of folate status assessment, might be the main reasons for these controversies. The findings of the present study highlight the importance of individualized folic-acid-supplement intake, given that the beneficial effects of long-term folic-acid supplementation have not been confirmed.

Chapter 3 focuses on the potential association between national flour fortification with folic acid and iron on the one hand and a potentially increased GI-cancer occurrence in the population on the other. This investigation explored long-term population-based food fortification with folic acid and iron in Iran and the correlation with the rate of common cancers of the GI tract. In this study, I measured the cancer occurrence in Iran before the fortification period and compared this with the cancer occurrence after the fortification program had been implemented. The findings presented in this chapter demonstrate that long-term national folic-acid fortification combined with iron was not accompanied by consistent changes in esophageal or gastric cancer rates. Nonetheless, the significant increase in colorectal cancer rates after fortification requires further investigation.

Chapter 4 questions whether there is a relationship between long-term folic-acid supplement intake and GI-cancer risk in women. In this chapter, I explored the long-term effects of maternal folic-acid supplementation on colorectal-cancer risk in a homogeneous study population. In this chapter, the association in the entire rural population of the Azerbaijan province in Iran was assessed. Iran has applied nationwide food fortification with folic acid over the last 10 years. The findings in this chapter indicate that colorectal-cancer risk was unaffected in the population in which women of childbearing age were prescribed supplemental folic acid at regular intervals.

Leaving the question of supplementation or fortification with folic acid and the risk of GI cancers, the focus turns in a more general direction: the role of diet quality in GI-cancer risk.

Chapter 5 investigates the association between high quality diet and the upper gastrointestinal (UGI) cancer risk. This chapter presents the findings of an extensive, systematic review and meta-analysis of existing data on the association between diet quality and UGI cancers. I assessed whether there was sufficient evidence of high scientific quality to develop dietary guidelines for the prevention of UGI cancers.

The quality of the pooled findings was then assessed. Findings from this chapter suggest the possibility of offering evidence-based general dietary advice for the prevention of UGI cancer, but the evidence is currently of insufficient quality to develop dietary recommendations. A dietary recommendation for UGI prevention would provide a unified approach that could be clinically applied to improve diet quality among people at higher risk of UGI cancers, leading to better prevention. Such a recommendation could also be used as a mandate to improve diet quality among patients diagnosed with UGI cancers, which in turn could lead to better prognoses.

Chapter 6 assesses the association between high diet quality – as measured by priority defined by dietary indices – and the risk of colorectal cancer. This chapter applies the same strategy as that used in the previous chapter. The first step was to assess the association between diet quality and the risk of colorectal cancer. In the next step, I evaluated the quality of the overall findings for individual dietary indices, exploring whether there was sufficient high-quality evidence to apply current knowledge in the development of dietary guidelines for the prevention and management of colorectal cancer. Given the clear evidence that a high diet quality offers benefits in the prevention of CRC, we advocate for general dietary advice regarding these benefits to be offered in clinical settings. However, for efficient CRC prevention, further investigations are warranted on the role of recommendations concerning food components and lifestyle factors, as well as ethnicity and geographic region.

Chapter 7 assesses the effect of diet quality, as quantified by general or cancer-specific dietary indices, on GI-cancer risk. In this chapter, the long-term effect of diet quality on GI-cancer risk was assessed for a population-based cohort setting, with a median follow-up of eight years (inter quartile range=two years). Based on the findings from this chapter, it is concluded that further research is needed to develop quality indicators that target undesirable dietary and lifestyle habits in homogenous populations, with the goal of developing a common tool that is culturally validated for different populations.

Chapter 8 turns to the issue of diet quality status among GI-cancer survivors, exploring the variation in relation to tumor site and time since diagnosis. In the next step, I compared this group with a cohort of individuals with no history of cancer. Providing clinicians with an overview of diet quality among GI cancer survivors, the adherence to dietary guidelines and the mean daily intake of food components of diet among these patients are presented. The findings in this chapter indicate that diet quality in GI-cancer survivors is similar to that of the reference population; and both groups need to improve their diet quality. Well-targeted dietary interventions are required to improve diet quality among both GI-cancer survivors and the general population.

In conclusion, this thesis provides various recommendations for future research, highlighting discrepancies in the existing evidence on the effect of folic acid and iron supplementation and folate status on GI-cancer risk. The recommendations are as follows:

- A unified pooling analysis concerning categories of nutrients, folic-acid intake, and iron intake or status should resolve the discrepancies in findings on exposure

to these nutrients across populations.

- Given the possible exiting synergy among genetic susceptibility for GI cancers and metabolomics fingerprints and their interaction with nutrients, future studies should investigate the added value of including genetic susceptibility and metabolomics profiles in risk-prediction for colorectal cancer for different levels of nutrients.
- Given there is insufficient evidence to develop scientifically validated dietary guidelines applicable in practice for prevention of GI cancers, prospective investigations are warranted to gather evidence on diet quality, quantified by general and cancer-specific dietary indices.
- A focus on individual genetic and metabolic state in future investigations would offer a fine-tuned depiction of the relationships between nutrients and GI cancers among people with different genetic susceptibility and metabolomics profiles.

Netherlands Samenvatting

Dit proefschrift draagt bij aan kennis over de rol van voedingscomponenten en voedingskwaliteit bij het risico op en de prognose van gastro-intestinale kankers (GI kankers). In dit proefschrift wordt ingegaan op het effect van langdurige populatiebrede suppletie (extra inname) van foliumzuur en ijzer en de kwaliteit van voeding op het risico op GI kankers, en op de kwaliteit van het dieet van overlevenden van een GI kanker.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift bestaat uit een algemene introductie. GI kankers is de groep van kankers die gerelateerd zijn aan het spijsverteringsstelsel. GI kankers omvatten slokdarm-, maag- en colorectale kankers. Het is wereldwijd de meest voorkomende kankersoort en de tweede belangrijkste oncologische doodsoorzaak. Jaarlijks worden wereldwijd ongeveer 3,5 miljoen nieuwe GI kankers gediagnosticeerd, die met elkaar verantwoordelijk zijn voor 2,2 miljoen sterfgevallen per jaar. Er zijn verschillende moleculaire mechanismen die een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van van GI kankers. Voorbeelden van dergelijke mechanismen zijn: ontsteking en oxidatieve stress, instabiliteit van het genoom, telomeer verkorting, een verzwakt DNA-herstelsysteem, polyaminemetabolisme, en door activering geïnduceerde cytidine-deaminase. De gedachte is dat onze voeding via deze moleculaire mechanismen van invloed is op het al dan die ontstaan van GI kankers. Het is bewezen dat voeding die veel vezels, calcium, natrium, en rood en bewerkt vlees bevat, het ontstaan van GI kankers kan remmen, dan wel bevorderen. Er is een klein aantal studies dat laat zien dat voedingsmiddelen met een hoog gehalte aan vitamine C, D en multivitaminen supplementen, een rol spelen bij de preventie van GI kankers. De resultaten over de rol van de extra inname van foliumzuur en ijzer bij het risico op GI kanker is controversieel. Echter, het bewijs over het effect van gezonde voeding op de kans en de prognose van GI kankers is tot op heden niet eenduidig.

In Hoofdstuk 2 wordt bestudeerd of de extra inname van foliumzuur en de foliumzuurstatus geassocieerd is met een verminderd risico op het ontwikkelen van een colorectaal kanker. De aanleiding van dit onderzoek is dat de effecten van de extra inname van foliumzuur op dikkedarm kanker niet eenduidig zijn. Dit hoofdstuk bestaat uit een uitgebreid systematisch review en een meta-analyse waarin data uit eerder gepubliceerde studies worden beschreven en samengevat. De studies die worden besproken zijn gerandomiseerde klinische studies, cohortstudies en case-control studies, waarin het effect van de extra inname van foliumzuur en de foliumzuurstatus op het risico op colorectaal kanker wordt onderzocht. De belangrijkste bevinding is dat terwijl de totale inname van folaat samenhangt met een verlaagde kans op dikke darm kanker, noch synthetisch foliumzuur, noch het folaatgehalte in het bloed geassocieerd is met een verhoogd risico op dikkedarm kanker. Wij denken dat deze verschillen in biologische beschikbaarheid en het metabolisme van synthetisch foliumzuur en natuurlijk foliumzuur in de voeding, evenals de variatie in de baseline-kenmerken van proefpersonen en de verschillende methoden voor het beoordelen van de foliumzuurstatus, de belangrijkste redenen zijn voor de bestaande controverse. De bevindingen van de huidige studie ondersteunen het belang van geïndividualiseerde inname van foliumzuur supplementen, aangezien

de gunstige effecten van langdurige foliumzuursuppletie niet worden bevestigd. **In Hoofdstuk 3** gaat het over de vraag wat het verband is tussen extra inname van foliumzuur en ijzer en de kans op het ontstaan van GI kankers. In Iran wordt sinds 2007 foliumzuur en ijzer aan het meel toegevoegd. Dit meel wordt gebruikt in het brood dat door vrijwel iedereen dagelijks wordt gegeten. Dit hoofdstuk gaat dan ook over het mogelijke verband tussen deze nationale meelverrijking met foliumzuur en ijzer enerzijds, en een mogelijk verhoogde kans op het voorkomen van GI kankers in de Iraanse bevolking. Hiertoe heb ik het vóórkomen van deze GI kankers vóór de meelverrijkingsperiode vergeleken met het vóórkomen van deze GI kankers na implementatie van de meelverrijking in Iran. Bevindingen uit dit hoofdstuk laten zien dat langdurige nationale foliumzuurverrijking in combinatie met ijzer niet heeft geleid tot duidelijke veranderingen in het vóórkomen van maagkanker of slokdarmkanker. Echter, omdat we wel een toename van het aantal darmkankers zien sinds de start van deze meelverrijking, vereist de deze nationale meelverrijking met foliumzuur en ijzer wel nader onderzoek.

Hoofdstuk 4 gaat over de de vraag of er een verband is tussen de langdurige extra inname van foliumzuur en het risico op GI kankers bij vrouwen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt de extra inname van foliumzuur geadviseerd als zij een kidnerwens hebben, dit vanwege de gunstige effecten op de ontwikkeling van hun nog niet geboren kind. In dit hoofdstuk heb ik de lange termijn effecten van deze extra inname van foliumzuur door vrouwen op de kans op colorectale kanker onderzocht. Ik heb dit onderzoek uitgevoerd onder de gehele plattelandsbevolking van de provincie Azerbeidzjan in Iran. Iran is een van de regio's in de wereld waar sinds 2007 een landelijke meelverrijking met foliumzuur en ijzer werd toegepast. Deze groep vrouwen kan worden gezien als een homogene onderzoekspopulatie die via twee wegen extra foliumzuur krijgt. Op basis van de bevindingen in dit hoofdstuk kan geconcludeerd worden dat deze extra foliumzuur inname bij deze vrouwen niet heeft geleid tot een extra kans op darmkanker.

Na het onderzoeken van de specifieke kwestie van de extra inname van foliumzuur door supplementen dan wel door meelverrijking en het risico op GI kankers, verschuift het accent van dit onderzoek naar een meer algemene richting, namelijk de rol van de kwaliteit van het dieet bij de kans op GI kankers.

In Hoofdstuk 5 wordt het verband tussen de kwaliteit van voeding en de kans op kankers in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel (UGI kankers) onderzocht. In dit hoofdstuk worden de bevindingen gepresenteerd van een uitgebreid systematisch review en een meta-analyse van eerdere studies die het verband tussen kwaliteit van voeding en het vóórkomen van UGI kankers beoordelen. Deze bevindingen werden samengevoegd en de kwaliteit van de samengevoegde bevindingen werd beoordeeld. Ik heb geëvalueerd of er voldoende bewijs is van hoog wetenschappelijk niveau om op basis van deze studies algemene voedingsrichtlijnen te ontwikkelen voor de preventie van UGI kankers. De bevindingen uit dit hoofdstuk suggereren dat er een mogelijkheid is om tot een algemeen voedingsadvies te komen voor de preventie van UGI kankers. Echter, op dit moment is het bewijs van onvoldoende kwaliteit om tot deze voedingsadviezen te komen. Het is van belang om onderzoek

van voldoende kwaliteit te doen, zodat er algemene voedingsrichtlijnen kunnen worden ontwikkeld waarmee de kans op UGI kankers kan worden verlaagd. Deze richtlijnen kunnen dan specifiek worden ingezet voor mensen met een verhoogde kans op een UGI kanker. Ook kunnen deze richtlijnen worden ingezet om mensen die al gediagnosticeerd zijn met een UGI kanker te ondersteunen in hun dieet, wat kan leiden tot een betere prognose.

Hoofdstuk 6 onderzoekt het verband tussen kwaliteit van voeding gemeten met bestaande voedingslijsten en de kans op darmkanker. In dit hoofdstuk is dezelfde strategie gebruikt als in hoofdstuk 5. Ook in dit hoofdstuk worden de bevindingen gepresenteerd van een uitgebreid systematisch review en een meta-analyse van eerdere studies die het verband tussen kwaliteit van voeding, zoals gemeten met bestaande voedings vragenlijsten en het vóórkomen van darmkanker presenteren. In de volgende stap heb ik de kwaliteit van de bevindingen per voedings vragenlijst geëvalueerd. Het doel hiervan was om te onderzoeken of er voldoende hoogwaardig bewijs bestaat om de huidige kennis over gezonde voeding en de preventie van darmkanker te vertalen naar voedingsrichtlijnen voor de preventie darmkanker. Mijn conclusie is dat een hoge voedingskwaliteit, zoals vastgelegd in de richtlijnen voor gezonde voeding, een verlaagde kans geeft op het vóórkomen van darmkanker. Wij pleiten er dan ook voor dat deze adviezen voor gezonde voeding ook in de klinische praktijk worden gegeven. Echter, omdat er grote verschillen zijn tussen studies, die mogelijk samenhangen met verschillen in leefstijl, etniciteiten en geografische regio's, moet er meer onderzoek worden gedaan naar de relatie tussen gezonde voeding en de preventie van darmkanker, waarbij rekening wordt gehouden met deze verschillen in leefstijl, etniciteiten en geografische regio's.

Hoofdstuk 7 beoordeelt het effect van voedingskwaliteit, gekwantificeerd door algemene of oncologie specifieke voedingsvragenlijsten, op de kans op GI kankers. In dit hoofdstuk werd het lange termijn effect van de kwaliteit van de voeding en de kans op GI kankers bestudeerd in een populatie-gebaseerde cohort. De mensen in dit cohort werden mediaan acht jaar vervolgd (inter-kwartiel bereik: twee jaar). Al deze mensen woonden in het noorden van Nederland. Dit cohort kan dan ook als een homogeen cohort worden beschouwd. We zagen dat het volgen van de richtlijnen voor gezonde voeding de kans op dikke darm kanker verlaagd. Er werd geen relatie gevonden tussen het volgen van deze richtlijnen en een verlaagde kans op UGI kankers. Op basis van de bevindingen uit dit hoofdstuk kan worden geconcludeerd dat verder onderzoek nodig is om kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen die gericht zijn op de preventie van GI kankers voor specifieke populaties. Bij de ontwikkeling van deze kwaliteitsindicatoren moet dan rekening worden gehouden met leefstijl en de voedingsgewoonten van deze specifieke populaties.

Hoofdstuk 8, richt zich op de voedingskwaliteit bij overlevenden van GI kankers, waarbij de kwaliteit van voeding van overlevenden van GI kankers werd bestudeerd. Ik heb de kwaliteit van voeding van deze groep vergeleken met de kwaliteit van voeding van de mensen zonder voorgeschiedenis van kanker. Bevindingen uit dit hoofdstuk geven aan dat de voedingskwaliteit bij overlevenden van GI-maligniteiten vergelijkbaar was met die in de referentiepopulatie. Voor beide groepen is het van belang dat zij hun kwaliteit van voeding verbeteren. Goed gerichte voedingsinterventies

zijn nodig om de kwaliteit van voeding van patiënten met GI kanker en die van de algemene bevolking te verbeteren.

Concluderend kom ik in dit proefschrift met de volgende aanbevelingen voor toekomstige onderzoek waarmee meer duidelijk kan worden gegeven over de effecten van de extra inname van foliumzuur en ijzer en het belang en definitie van gezonde voeding in relatie tot de kans op GI kankers:

- Ondanks dat er al meerdere goede voedingsvragenlijsten zijn, blijft het van belang om het meten van de inname van voedingscomponenten te optimaliseren. Alleen op deze manier kunnen wij de relatie tussen voedingsinname en de extra inname van bijvoorbeeld foliumzuur en ijzer, de foliumzuurstatus en het op het risico op maagdarkanker beter definiëren.
- Gezien de mogelijke synergie tussen genetische gevoeligheid voor GI kanker, de metabolische vingerafdrukken en de interactie met de inname van voedingsstoffen, zouden toekomstige studies niet alleen moeten kijken naar de relatie tussen gezonde voeding en de kans op GI kanker, maar ook naar de genetische gevoeligheid en metabolische profielen voor GI kanker.
- Nieuw prospectief onderzoek zou moeten worden gedaan om het beperkte bewijs over de effecten van de kwaliteit van voeding, gemeten met algemene en kankerspecifieke voedingsvragenlijsten, op de kans op GI kankers. Dit onderzoek zou ook moeten worden uitgevoerd in regio's waar dit tot nu toe nog niet is onderzocht.
- Onderzoek naar de genetische en metabolische toestand van het individu biedt de mogelijkheid om ons begrip van de relatie tussen voedingsstoffen en het vóórkomen GI kankers te verbeteren

Acknowledgment

Five years ago, in October 2015, I met my supervisors, **Professor Truuske de Bock** and **Dr. Behrooz Z Alizadeh**, at my hometown university in Tabriz, Iran. Today, looking back, I am incredibly grateful to have met them that day, introducing myself and describing my strong desire to obtain a PhD in nutrition and gastrointestinal cancer. From that day until September 2017, when I officially began my PhD at UMCG, and throughout the period of my PhD study, they provided me with unconditional support. This dissertation would not have been possible without the help of both of my supervisors.

Dear **Truuske**, I would like to thank you for all your support throughout my doctoral dissertation. Working with you for the past five years has been a pleasure and has only fostered my interest in research. Dear **Behrooz**, thank you for your support, feedback, and patience during my dissertation work, and special thanks to you for your deep empathy in the difficulties I encountered. Alongside the scientific aspects, I learnt a lot from your patience and empathy.

My special gratitude goes to **Professor Reza Amani**, **Dr. Nasrin Sharifi**, **Dr. J. G. M. (Hans) Burgerhof**, and **Dr. K. M. (Karin) Vermeulen**, whose doors were always open to me and who were always available to provide fresh perspectives. Thank you for being willing to give a helping hand in any way that you could.

I would also like to express my appreciation to the reading committee – **Professor E. Kampman**, **Professor G. J. Navis**, and **Professor G. A. P. Hospers** – for reviewing and evaluating my thesis.

Throughout the course of my PhD, I was blessed to have many friends and colleagues whose company made the journey memorable and joyful. **Ellen** and **Bart**, with my entire heart, I am grateful to both of you for being there as my second family. You were angels sent to me to help me handle my toughest days. With your help, my time in Groningen has been full of warm, sweet memories. **Jing Wang**, you have been my friend and office-mate since the very first days of my PhD: thanks for all friendly hang-outs, the hotpots, your kind presence, and letting me have your company as my paronymph at the end of my PhD journey. Our memories will always bring a smile to my face. **Maleen**, I will miss our coffee times, shared meals, Iranian tea, coffee, and talks. Thank you for motivating me to have my first experience with hugging cats and taking dancing courses. **Samiksha**, it has only been a year since we met, but we now consider each other among our closest and best friends. No matter how much time passes or how many new people I meet, I will always admire your pure heart and empathy. **Kim**, your enthusiasm as an empathetic friend and a professional colleague were of great help to me as I worked through the most pressing period of my PhD. Special thanks for all your help as my paronymph in the final stage. **Anna**, thanks for being my buddy! There was nothing better than our trip to Lagos, our time at music festivals, and our evening in a house boat. You spiced up my PhD journey. **Rikstje**, thanks for being a great office-mate. **Elnaz**, thank you for your company, for dining out with me, and for our friendly chats. The concerts were all the more amazing with you. **Pato**, sharing the same database

was not always easy, but we made it! And we have two shared projects. Thanks for tolerating the pressing timeline of the projects and always being willing to help. **Tesfa**, our discussions about research were extremely valuable for this project and they generated ideas for the future. I hope that you continue to dream big and I look forward to collaborating with you in future.

I would also like to thank **Natalia, Shifteh, Neda, Reza, Vera, Anh, Jing Du, Leonie, Petra, Joyce, Tian**, and all the other members of epidemiology department for being excellent colleagues.

Sevgili **Annem**, varlığımın ilk gününden beri sadece anne değil, aynı zamanda en iyi arkadaşım oldun. Hayatını çocuklarına adadın, zorlukların üstesinden geldin ve arzularımın gerçekleşmesinde herşekilde yardımcı oldun, senin kızın olmaktan her zaman gurur duyacağım ve sana her zaman minnettarım. Sen bir rol modelsin ve ben yaşlandıkça hayatıma olan katkını daha da anlıyorum. Her şey için teşekkür ederim ve umarım benimle gurur duyarsın.

Sevgili **Babam**, bilinçli olarak bilmeden bile, eleştirel düşüncemin gelişmesinde en etkili kişi oldun. Akıllı ve haklı kararlar alma yeteneğin karakterimi şekillendirdi. Değerlerin ve ilkelerin benim için ahlaki bir pusula oldu. Beni her zaman yakından izliyordun, ama aynı zamanda beni yargılamadan veya eleştirmeden kendi kararlarımı almamda ve kendi tecrübelerime izin verdin. Tüm değerli hayat dersleri ve hayatımda olduğun için teşekkür ederim.

Yaser, sevgili ağabeyim, ilgilendiğin insanlara yardım etmek ve gizlice yanında durmak için içsel özelliklerin benzersizdir. Ağabey olarak, bazen bir baba gibi, tüm bu yıllar boyunca birçok pratik şeye muazzam bir şekilde yardımcı oldun. Her şey için teşekkür ederim ve sana da en iyilerini diliyorum, çünkü temiz kalbin yalnızca en iyilerini hak ediyor.

Taher, sevgili ağabeyim, çok dürüst bir insansın ki bunu dikkate değer buluyorum. Hayallerim için çabaladığım tüm yıllar içinde, omuzlarından çok fazla yük alarak bana çok yardımcı oldun. Şimdiye kadarki en iyi kardeş ve dost olduğun için teşekkürler.

Sevgili eşim, **Meisam**, 2016 yılında, birlikte bir hayatı paylaşmaya karar aldıktan kısa bir süre sonra, bu uzun ve zorlu yolculukta yanımda olacağına ve bana destek olacağına söz verdin. Doktora derecenizi birkaç yıl önce almış olduğun için çok şanslıydım, yoksa belkide bu üç yıl içinde yaşadığım zorluklarda bu kadar anlayışlı ve destekleyici olamazdın, İkimiz de dizüstü bilgisayarlarımızın arkasında uzun günler ve geceler geçirdik ve çok çalıştık. Desteğin, sevgin ve sabrın olmasaydı bu asla mümkün olmazdı.

Hepiniz için minnettarlığımı kelimelere dökmek, sözellikle on 3 yıldaki desteğiniz için bir teşekkür olarak size sunabileceğim en az şeydir. Elbette, bir parça metin bu teze katkınızı hafife alıyor. İşte bu yüzden size kalbimin en büyük parçasını verdim, bunun önümüzde sahip olacağımız uzun yaşam yolculuğunda yürümemize yardımcı olacağını umarak... Her zaman yanımda olduğunuz gibi sizin için de yanınızda olacağım...

About the author

Sara Moazzen was born in Gogan, Iran, on May 19, 1988. Together with her family, she then moved to Tabriz, a major city in northwest of Iran. In 2010, she graduated as a nutritionist from Tabriz University of Medical Science. She obtained her master's degree in nutrition from Ahvaz University of Medical Sciences, Iran, in 2013. She spent three years as a researcher in cancer epidemiology at Tabriz University of Medical Science and the University Medical Center Groningen (UMCG; 2014-2017), investigating the role of dietary components and overall diet quality in gastrointestinal cancers risk and survivorship. In 2017, she received a bursary grant for a Ph.D. position from UMCG. During her PhD period, she completed various research programs and took a large number undergraduate and postgraduate courses in applied nutritional science, human biology, physiology, pathology, research methodology, data analysis, and statistical modelling to expand her knowledge of various disciplines. Her long-term professional goals include becoming an independent researcher in nutrition and major health-related issues and developing clinical applications for the findings in personalized nutrition.



LIST OF PUBLICATIONS

- Moazzen, S., Cortes Ibanez., van Leeuwen, BL., Alizadeh, B. Z., de Bock, G. H. Assessment of diet quality and adherence to dietary guidelines in gastrointestinal cancer survivors; A cross sectional study. *Nutrients* 2020, 12(8), 2232. doi.org/10.3390/nu12082232, (Top 20% Publication).
- Moazzen, S., Dolatkah, R., Dastgiri, S., Tabrizi, J. S., Shaarbaf, J., Alizadeh, B. Z., de Bock, G. H. Flour fortification with folic acid and iron and gastrointestinal cancers: critical appraisal of long term national fortification. *Nutr Cancer*. 2020 10:1-5. doi: 10.1080/01635581.2020.1801778.
- 2020 Moazzen, S., van der Sloot KWJ., de Bock, G. H., Alizadeh BZ. Systematic review and meta-analysis of diet quality and colorectal cancer risk: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020 2:1-10. doi: 10.1080/10408398.2020.1786353 (Top 5% publication).
- Moazzen, S., van der Sloot KWJ., Vonk RJ., de Bock GH., Alizadeh BZ. Diet quality and upper gastrointestinal cancers risk: a meta-analysis and critical assessment of evidence quality. *Nutrients*, 2020, 12(6), 1863. doi:10.3390/nu12061863 (Top 20% publication).
- Moazzen, S., Dastgiri S., Abdollahi H., Dolatkah, R., Tabrizi, J. S., Shaarbaf, J., Alizadeh, B. Z., de Bock, G. H. Folic acid supplement intake and risk of colorectal cancer in women; a case control study. *Annals of global health*. *Ann Glob Health*. 2020 27:86(1):23. doi: 10.5334/aogh.2664.
- 2019 Morshedi, M., Hashemi,R., Moazzen, S., Sahebkar A., Hosseinifard, ES. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. *Neuroinflammation J*, *JNEU-D-19-00567R1*. doi: 10.1186/s12974-019-1611-4 (Top 10% publication)
- 2018 Moazzen, S., Dolatkah, R., Tabrizi, J. S., Shaarbaf, J., Alizadeh, B. Z., de Bock, G. H., Dastgiri, S. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*.2018 ;37(6 Pt A):1926-1934. doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.010. Epub 2017 Oct 28 (Top 5% publication)
- 2017 Tahmasebi, K., Amani, R., Nazari, Z., Ahmadi, K., Moazzen, S., & Mostafavi, S. A. Association of mood disorders with serum zinc concentrations in adolescent female students. *Biol Trace Elem Res*, 178(2), 180–188. doi:10.1007/s12011-016-0917-7.
- 2015 Heidarzadeh, M., Jodeiry, B., Hosseini, M. B., Mirnia, K., Akrami, F., Habbibollahi, A., Moazzen S., Dastgiri, S. High risk infants follow-up: a case study in iran. *Int J Pediatr*, 817540. doi:10.1155/2015/817540.
- 2014 Amani, R., Moazen, S., Shahbazian, H., Ahmadi, K., & Jalali, M. T. Flavonoid-rich beverage effects on lipid profile and blood pressure in diabetic patients. *World J Diabetes*, 5(6), 962–968. doi:10.4239/wjd.v5.i6.962.
- 2013 Moazzen, S., Amani, R., Homayouni Rad, A., Shahbazian, H., Ahmadi, K., & Taha Jalali, M. Effects of freeze-dried strawberry supplementation on metabolic biomarkers of atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab*, 63(3), 256–264. doi:10.1159/000356053.

Research Institute SHARE

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen.

Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: <http://www.share.umcg.nl/>

More recent theses can be found in the list below.
(supervisors are between brackets)

2020

Blikman T

Neuropathic-like symptoms in hip and knee osteoarthritis
(prof SK Bulstra, dr M Stevens, dr I van den Akker-Scheek)

Fard B

Dysvascular lower limb amputation: incidence, survival and pathways of care
(prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra)
19.10.2020 EXPAND

Niebuur J

Who volunteers and why? Understanding the role of resources and motivations in participation in voluntary work
(prof AC Liefbroer, prof N Steverink, dr N Smidt)

Thio CHL

Chronic kidney disease; insights from social and genetic epidemiology
(prof H Snieder, prof RT Gansevoort, prof U Bültmann)

Rocha dos Santos

Effects of age and fatigue on human gait
(prof T Hortobagyi, prof CJC Lamoth, prof LTB Gobbi, dr CAT Zijdewind, dr FA Barbieri)

Jong LA de

Health economics of direct oral anticoagulants in the Netherlands
(prof MJ Postma, dr M van Hulst)

Diemen MCJM van

Self-management, self-efficacy, and secondary health conditions in people with spinal cord
(prof MWM Post, prof JHB Geertzen, dr I van Nes)

Jacobs MS

Anticoagulation in atrial fibrillation; consideration for treatment and health economic aspects

(prof MJ Postma, dr M van Hulst, dr RG Tieleman)

Baars ECT

Trans-tibial prosthesis fitting and prosthesis satisfaction

(prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra)

Slagt-Tichelman E

Mother-to-infant bonding: determinants and impact in child development; challenges for maternal health care

(prof MY Berger, prof FG Schellevis, dr H Burger)

Steenbergen HA

Healthy lifestyle of people with intellectual disabilities; implementation and maintenance of lifestyle approaches within healthcare organizations

(prof CP van der Schans, dr A Waninge, dr J de Jong)

Politiek K

The challenge of hand eczema; pathogenesis, treatment, and burden of disease

(dr MLA Schuttelaar, prof PJ Coenraads)

Akhbari Ziegler S

Implementation of COPCA; a family centred early intervention programme in infant physiotherapy

(prof M Hadders-Algra, prof M Wirz, dr T Hielkema)

Brouwer SI

Motor milestones, physical activity, overweight and cardiometabolic risk; from birth to adolescence

(prof RP Stolk, dr E Corpeleijn)

Lu C (Congchao)

Physical activity and health in Dutch and Chinese children

(prof E Corpeleijn, prof R Stolk)

Oosterwijk A

From range of motion to function; loss of joint flexibility after burns: when is it a problem?

(prof CP van der Schans, dr LJ Mouton, dr MK Nieuwenhuis)

Veen MM van

Facial palsy; treatment, quality of life, and assessment
(prof PMN Werker, prof PU Dijkstra)

Mooij R

Improving quality of maternal and perinatal care in rural Tanzania
(prof J Stekelenburg, dr J van Dillen)

Bunt S

Frailty among older adults; exploring the social dimension
(prof CP van der Schans; prof BJM Steverink; dr JSM Hobbelen)

Mousavi SH

A step forward in running-related injuries
(prof J Zwerver, prof RL Diercks, dr JM Hijmans)
09.09.2020 PHR

Lip SV

The effects of preeclampsia on the maternal cardiovascular system; gene expression and its (epigenetic) regulation in experimental preeclamptic cardiovascular tissues and cells
(prof T Plösch, dr MM Faas, prof SA Scherjon)

For earlier theses visit our website