

TESIS DOCTORAL

ZINC EN DIETA Y UÑAS Y CÁNCER DE PRÓSTATA

Enrique Gutiérrez González
Directora: Beatriz Pérez Gómez



1 de febrero de 2023
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

1. Introducción

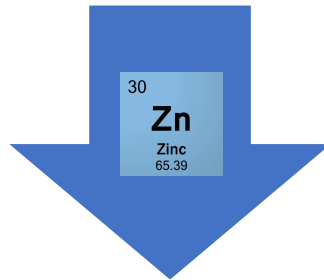
El zinc como elemento esencial

Metales traza esenciales

27 Co Cobalt 58.933	26 Fe Iron 55.847	34 Se Selenium 78.09	42 Mo Molybdenum 95.94	30 Zn Zinc 65.39
29 Cu Copper 63.546	25 Mn Manganese 54.938	5 B Boron 10.811	23 V Vanadium 50.942	14 Si Silicon 28.086



- ✓ Estructura y función de proteínas
- ✓ Inmunidad, reproducción
- ✓ Regulación síntesis de ADN

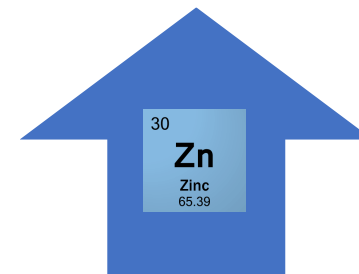


Oligospermia

Trastornos inmunológicos

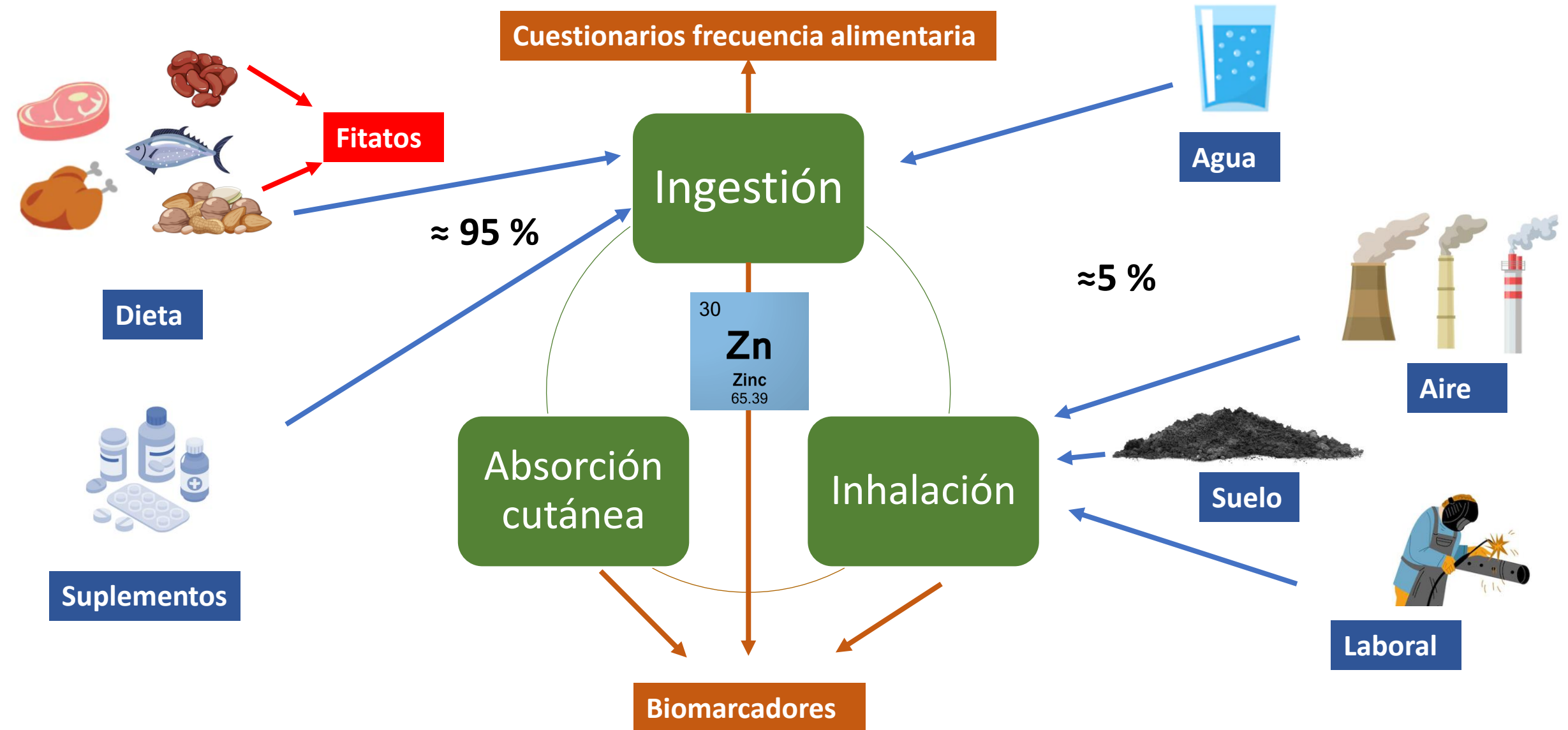
Roturas y oxidación ADN

Náuseas, vómitos, dolor
epigástrico, letargo



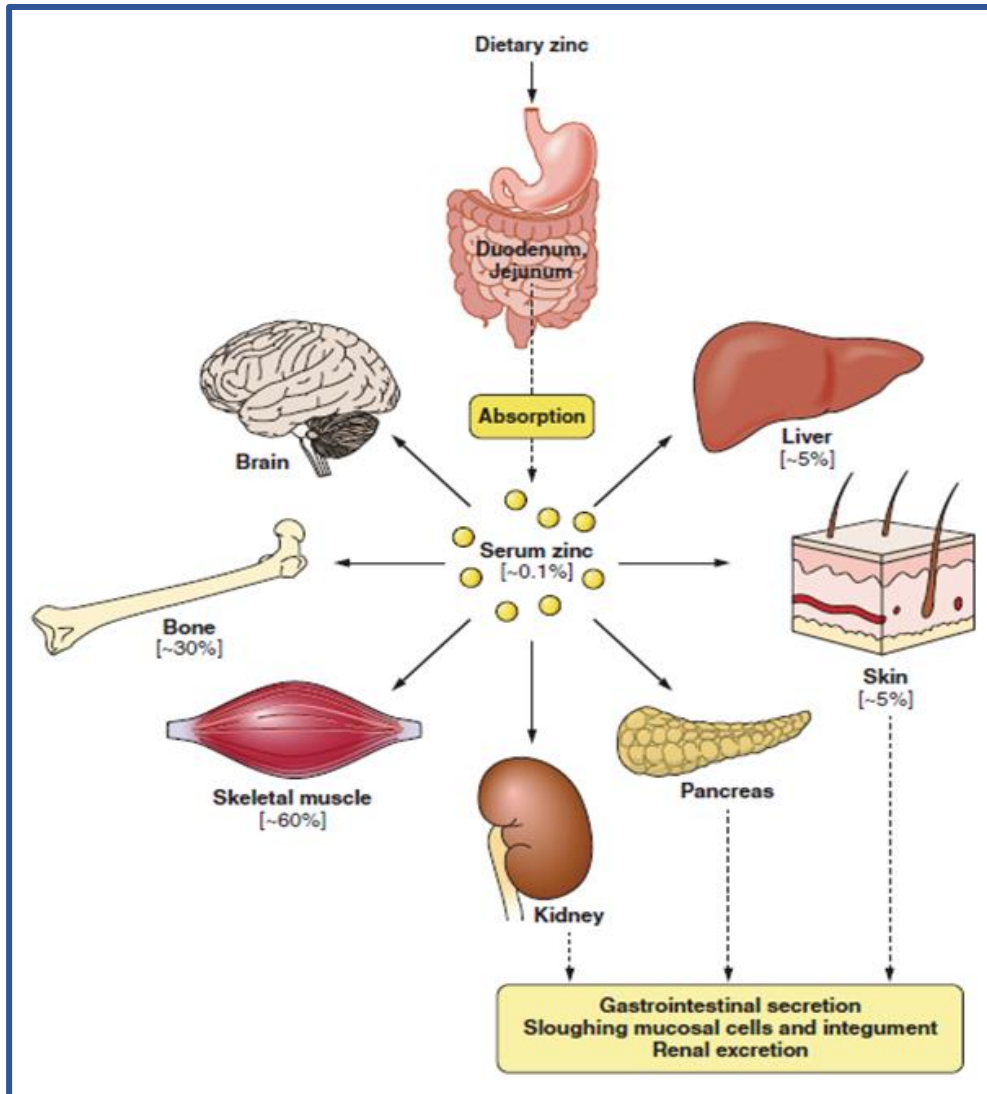
1. Introducción

Fuentes y vías de exposición al zinc

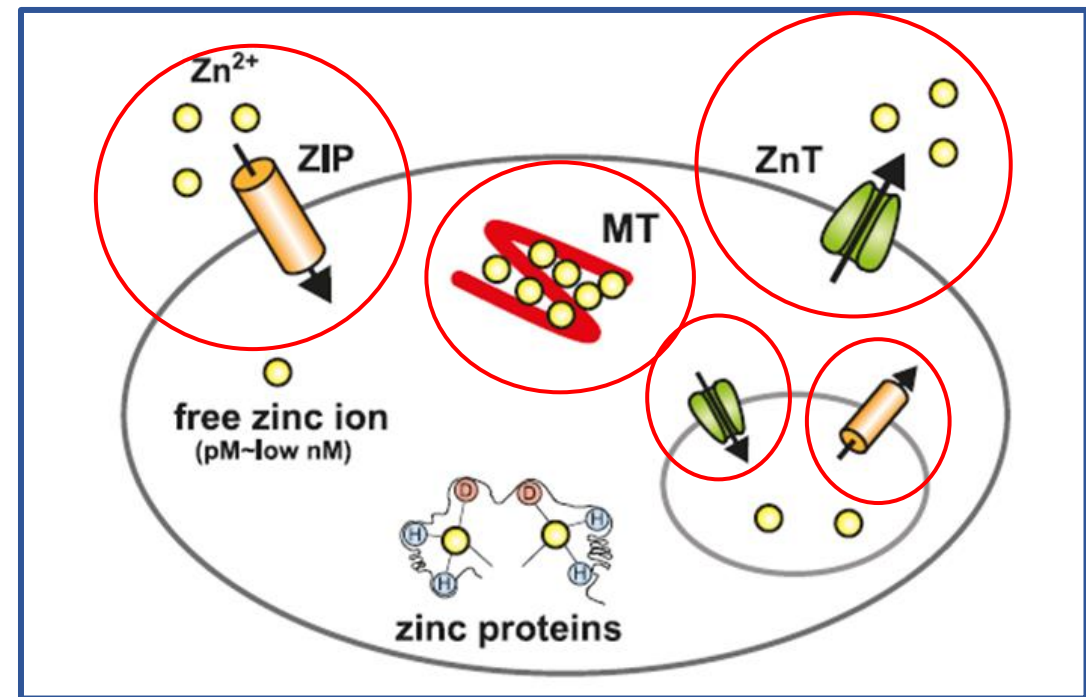
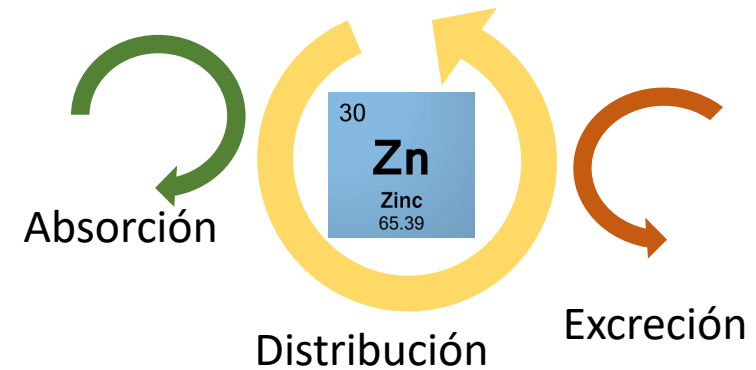


1. Introducción

Homeostasis del zinc



Fuente: Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological Reviews*. 2015;95(3):749-84.



Fuente: Kimura T, Kambe T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):336.

1. Introducción

Biomarcadores de exposición a zinc



- ✓ Ingesta
- ✓ Suplementación de Zn

Sangre y derivados



- ✓ Suplementación de Zn

Orina

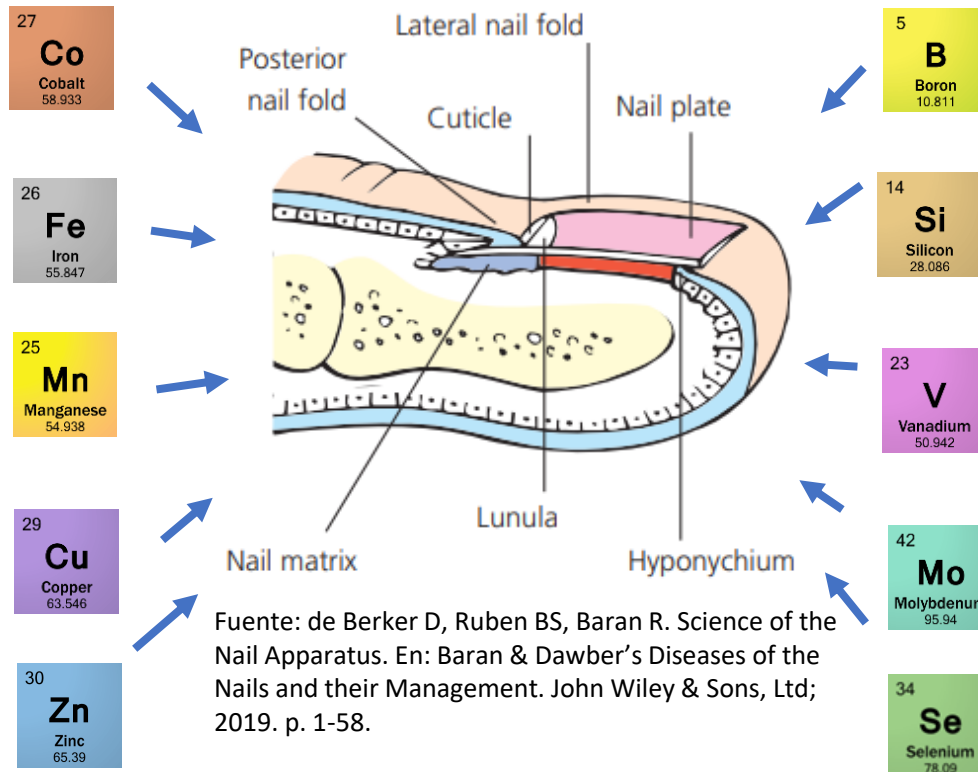


- ✓ Déficit/exceso de Zn

Pelo



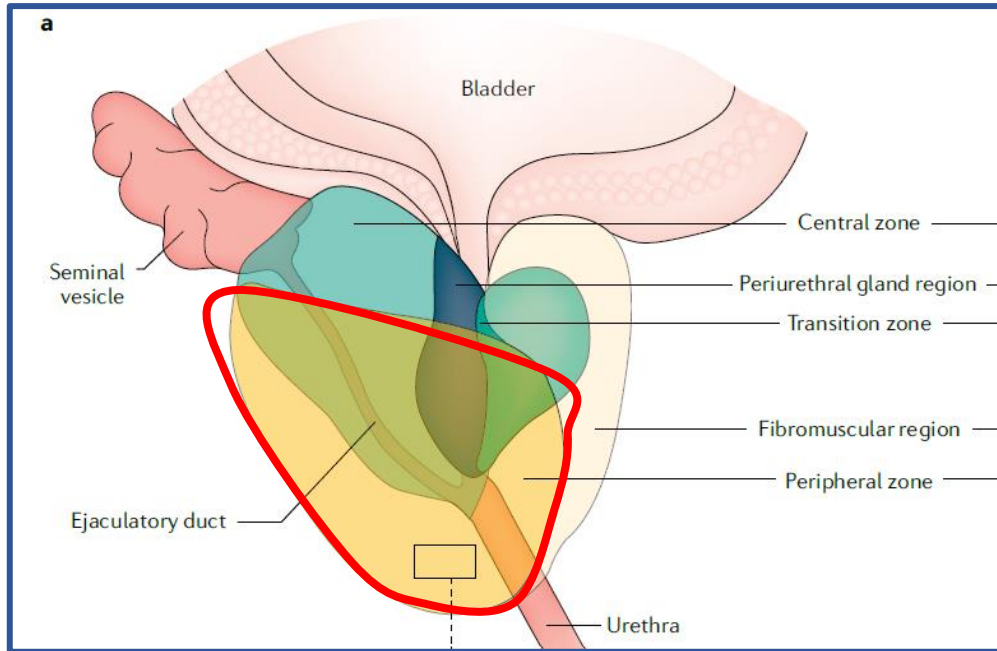
Uñas de los pies



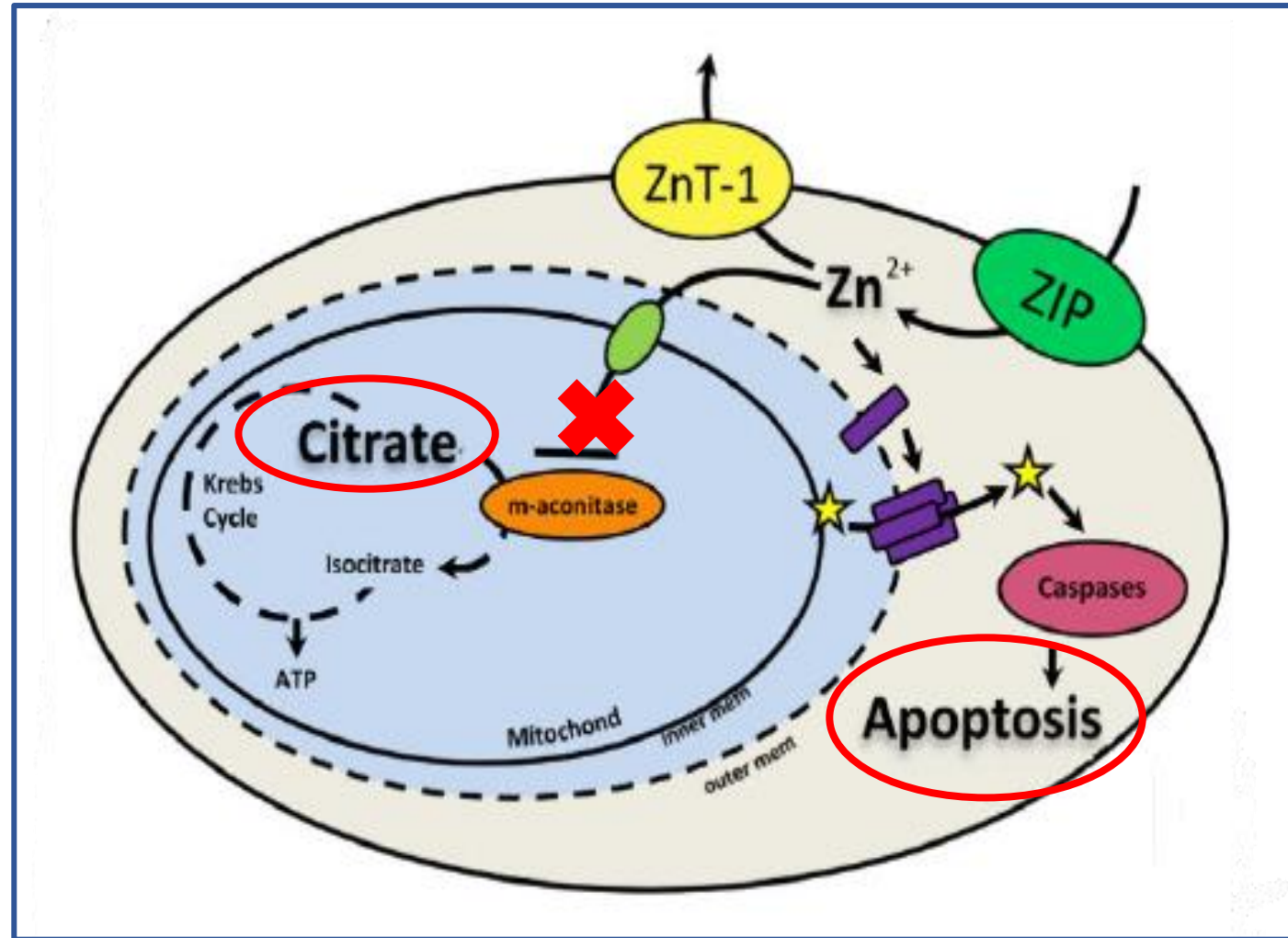
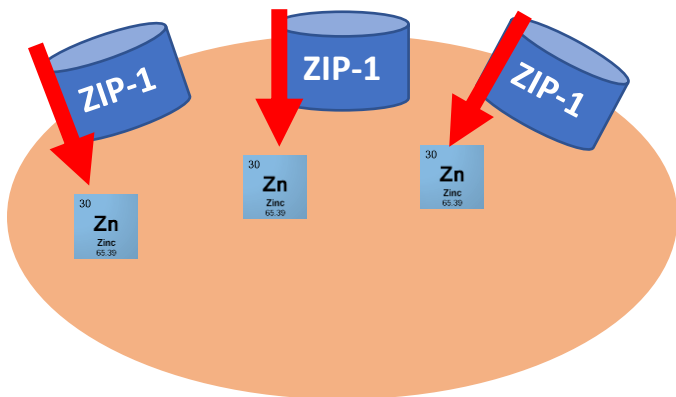
Inductively Coupled Plasma
Mass Spectrometry, ICP-MS

1. Introducción

Zinc y su relación con la próstata



Fuente: Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 4 de febrero de 2021;7(1):1-27.

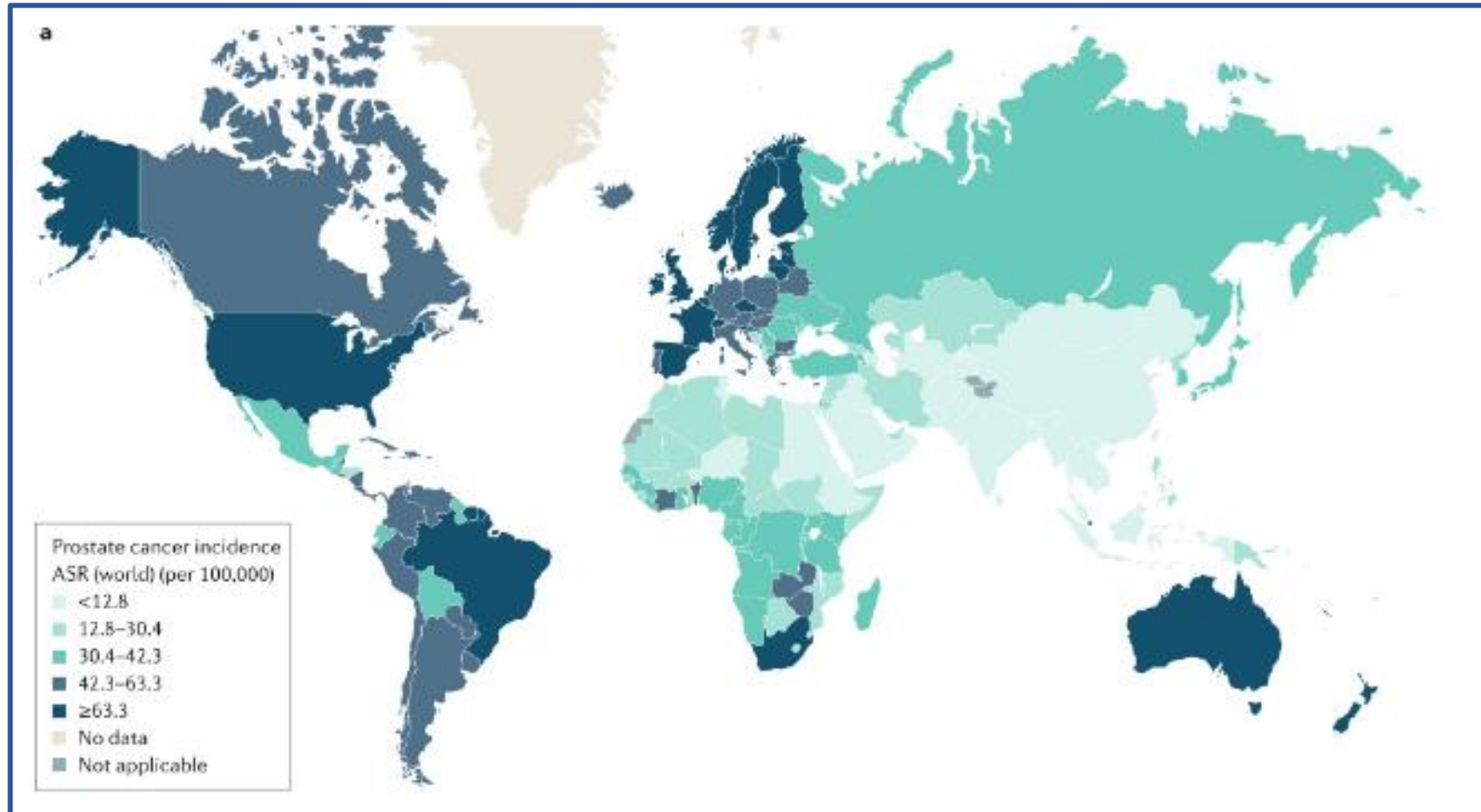


Fuente: Franz MC, Anderle P, Bürzle M, Suzuki Y, Freeman MR, Hediger MA, et al. Zinc transporters in prostate cancer. Mol Aspects Med. junio de 2013;34(2-3):735-41.

1. Introducción

El cáncer de próstata como problema de salud pública: incidencia

- ✓ 2º cáncer más frecuente en hombres
- ✓ Más frecuente en países desarrollados
- ✓ Aumento incidencia por cribado PSA y detección más precoz
- ✓ Reducción cambio en recomendaciones cribado

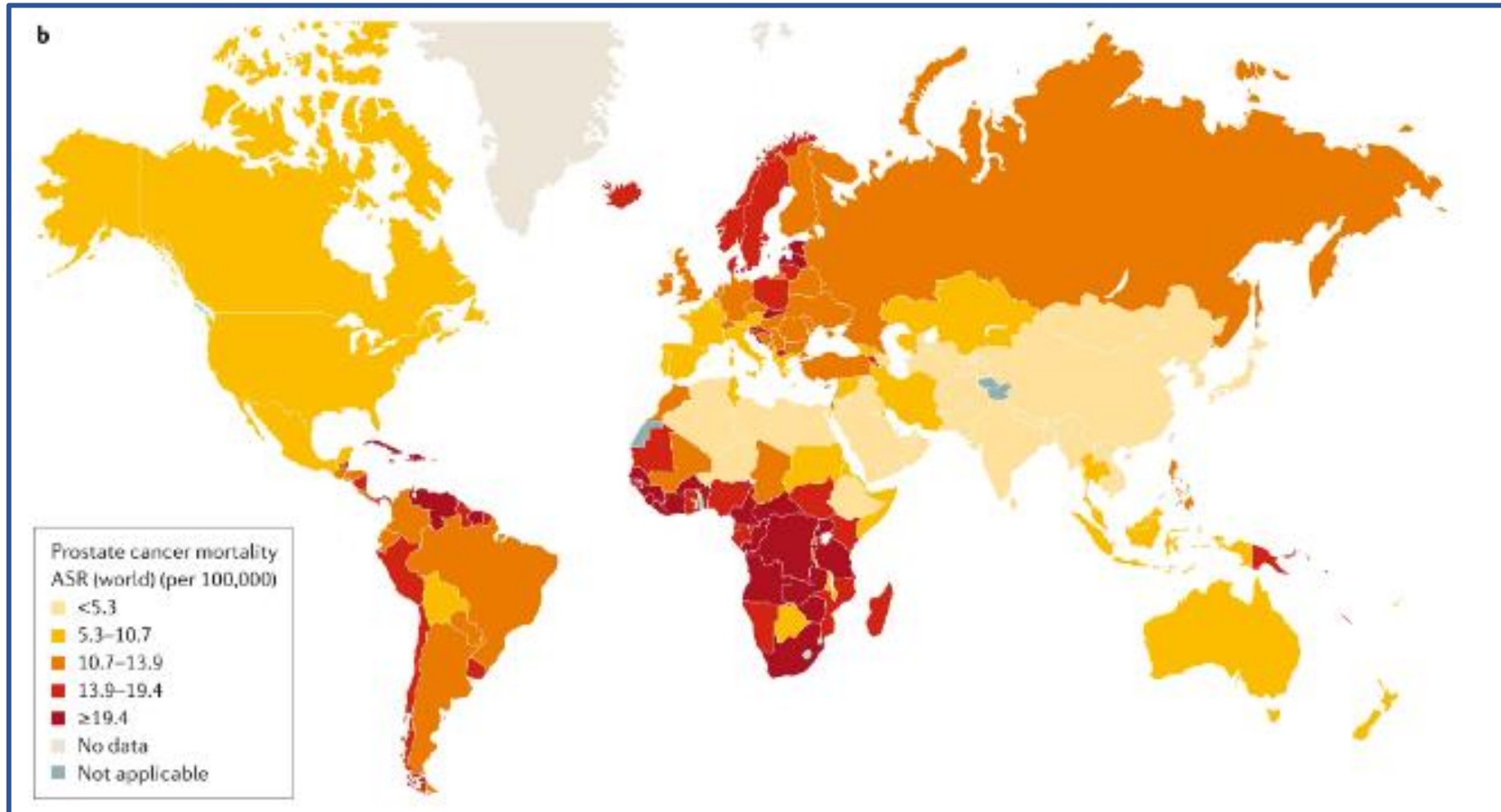


Fuente: Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):1-27.

1. Introducción

El cáncer de próstata como problema de salud pública: mortalidad

- ✓ 3ª causa de muerte por cáncer en hombres en Europa
- ✓ Mayor mortalidad en países menos desarrollados
- ✓ Descenso de tasas de mortalidad
- ✓ Aumento de supervivencia



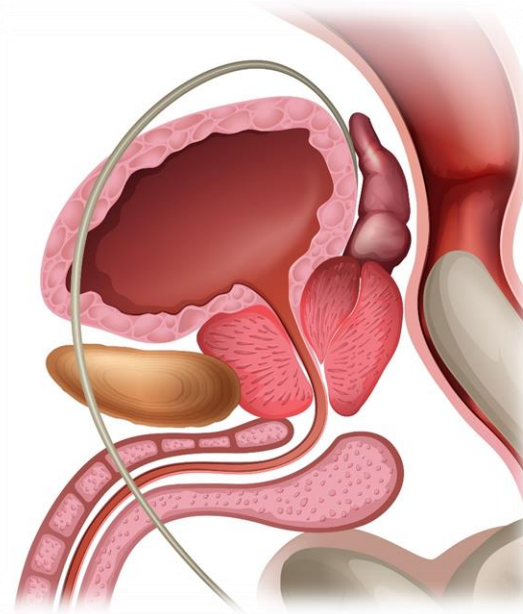
Fuente: Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):1-27

1. Introducción

Factores de riesgo del cáncer de próstata

Cáncer de próstata total

- ✓ Edad avanzada
- ✓ Raza/etnia
- ✓ Antecedentes familiares (genética)
 - Mutaciones genes baja frecuencia
 - Polimorfismos un solo nucleótido (SNPs)



Cáncer de próstata avanzado y letal

- ✓ Obesidad/IMC
- ✓ Estatura
- ✓ Inactividad física
- ✓ Tabaquismo
- ✓ Factores dietéticos
 - Calcio y productos lácteos

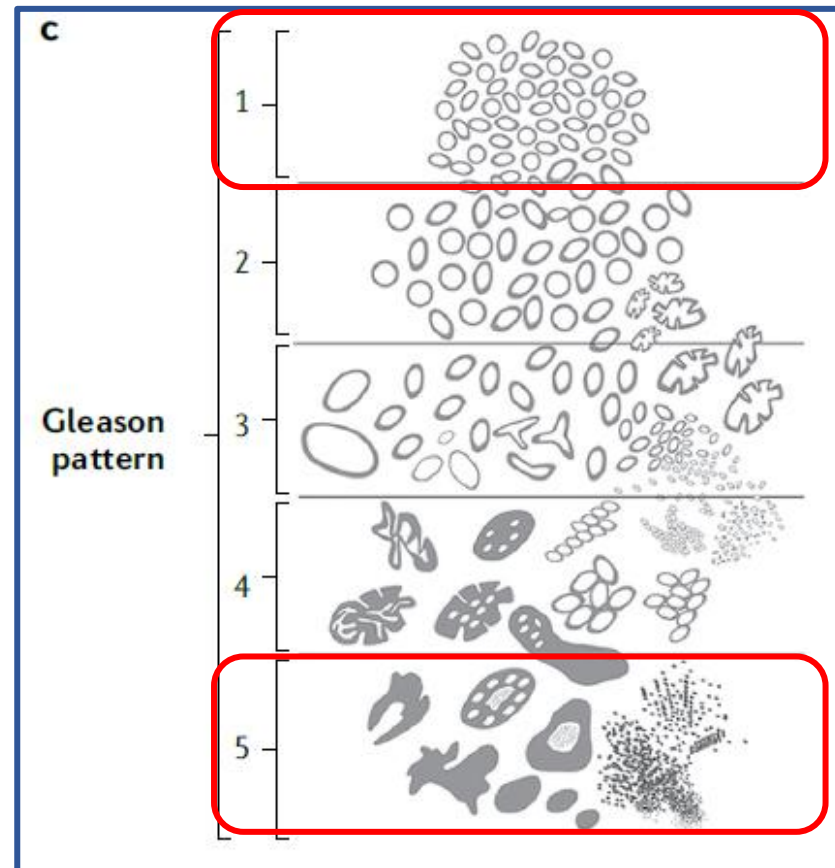
1. Introducción

Diagnóstico, gradación y cáncer de próstata



Examen histológico

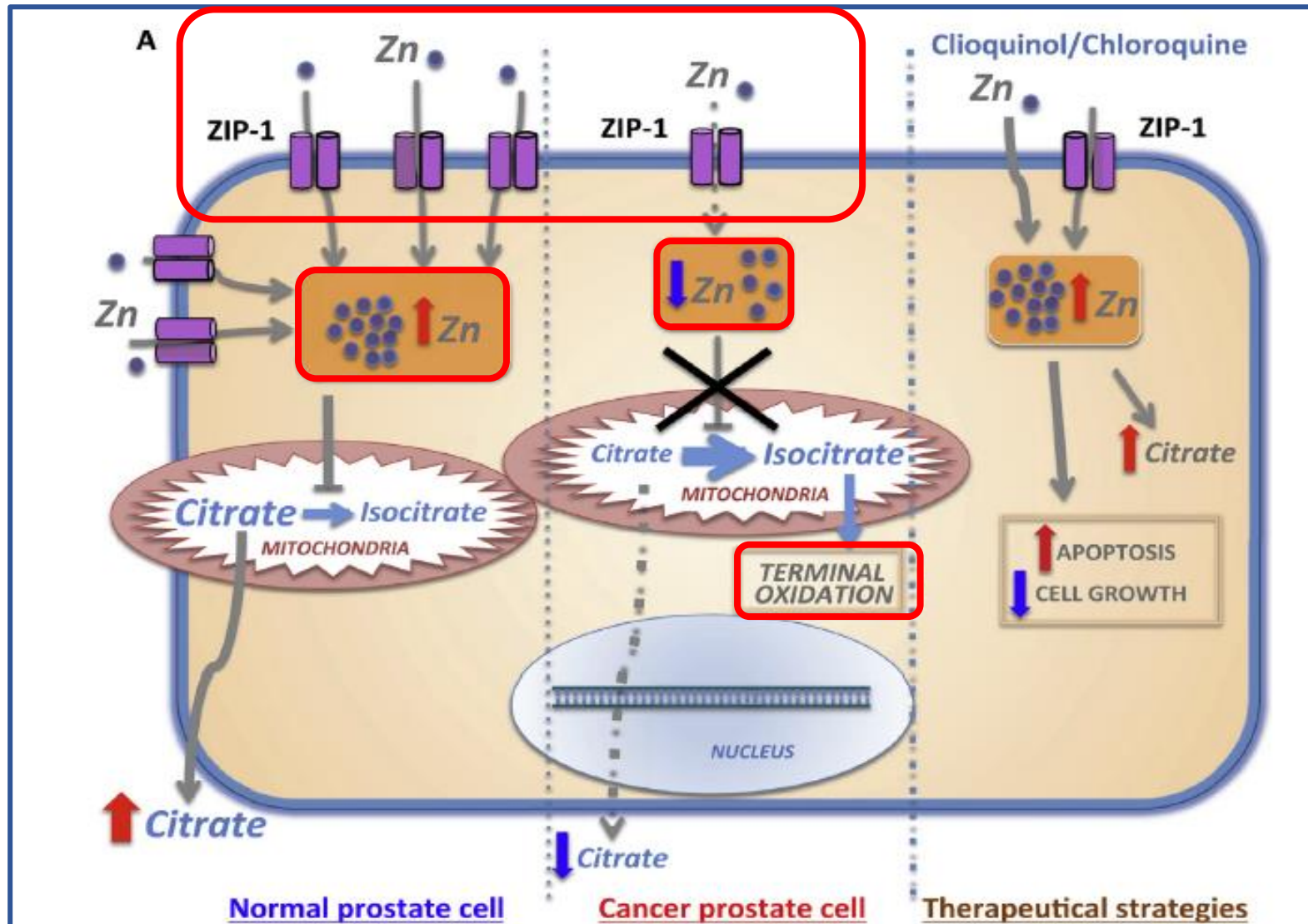
- Gleason
- ISUP



Gleason	ISUP
6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
8	4
≥9	5

1. Introducción

Zinc y cáncer de próstata



Reducción ZIP-1
↓
Perdida capacidad para acumular Zn
↓
Aumenta producción energía
↓
Reducción efecto apoptótico y aumento de oxidación terminal

2. Objetivos

1. Revisar la evidencia científica sobre el papel de las **uñas de los pies** como **biomarcador** de exposición a **metales esenciales**.
2. Investigar qué **factores** determinan las concentraciones de **Zn en las uñas de los pies** en hombres y mujeres de la población general en España.
3. Investigar la asociación entre la **exposición a Zn** y el riesgo de **cáncer de próstata**, y explorar si varía según el **grado o la extensión del tumor**, o el grado de **susceptibilidad genética** de los individuos al tumor.
 - a) **Ingesta** de Zn
 - b) Zn en **uñas de los pies**

3. Metodología

Artículo científico 1

Objetivo 1. Papel de las uñas como biomarcador de exposición a metales esenciales

Environmental Research 179 (2019) 108787



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres



Review article

Toenails as biomarker of exposure to essential trace metals: A review.

Enrique Gutiérrez-González^{a,b,**}, Esther García-Esquinas^{b,c}, Nerea Fernández de Larrea-Baz^{b,d},
Inmaculada Salcedo-Bellido^{b,e}, Ana Navas-Acien^f, Virginia Lope^{b,d}, José Luis Gómez-Ariza^g,
Roberto Pastor^{b,d}, Marina Pollán^{b,d}, Beatriz Pérez-Gómez^{a,b,d,*}



^a Public Health & Preventive Medicine Teaching Unit, National School of Public Health, Carlos III Institute of Health, Monforte de Lemos 5, 28029, Madrid, Spain

^b Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Monforte de Lemos 5, 28029, Madrid, Spain

^c Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid, C/ Arzobispo Morcillo 4, 28029, Madrid, Spain

^d Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Monforte de Lemos 5, 28029, Madrid, Spain

^e Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada & Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Av. de La Investigación, 11, 18016, Granada, Spain

^f Department of Environmental Health Sciences, Columbia University Mailman School of Public Health, 722 W 168th St, New York, NY, 10032, USA

^g Department of Chemistry, Faculty of Experimental Sciences, University of Huelva, Campus de El Carmen, Research Center on Health and Environment (RENSMA), C/ Menéndez Pelayo, 21002, Huelva, Spain

3. Metodología

Artículo científico 2

Objetivo 1. Papel de las uñas como biomarcador de exposición a metales esenciales

Objetivo 2. Determinantes de Zn en uñas en población general

Environment International 169 (2022) 107525



Full length article

Toenail zinc as a biomarker: Relationship with sources of environmental exposure and with genetic variability in MCC-Spain study

Enrique Gutiérrez-González^a, Pablo Fernández-Navarro^{b,c}, Roberto Pastor-Barriuso^{b,c}, Javier García-Pérez^{b,c}, Gemma Castaño-Vinyals^{c,d,e,f}, Vicente Martín-Sánchez^{c,g}, Pilar Amiano^{c,h,i}, Inés Gómez-Acebo^{c,j}, Marcela Guevara^{c,k,l}, Guillermo Fernández-Tardón^{c,m}, Inmaculada Salcedo-Bellido^{c,n}, Victor Moreno^{c,o,p,q}, Marina Pinto-Carbó^r, Juan Alguacil^{c,s}, Rafael Marcos-Gragera^{c,t,u}, Jesús Humberto Gómez-Gómez^{c,v}, José Luis Gómez-Ariza^w, Tamara García-Barrera^w, Elena Varea-Jiménez^b, Olivier Núñez^{b,c}, Ana Espinosa^{c,d,e}, Antonio J. Molina de la Torre^{c,g}, Amaia Aizpurua-Atxega^h, Jessica Alonso-Molero^j, María Ederra-Sanz^{c,k,l}, Thalia Belmonte^x, Nuria Aragonés^{c,y}, Manolis Kogevinas^{c,d,e,f}, Marina Pollán^{b,c}, Beatriz Pérez-Gómez^{b,c,*}

Artículo científico 3

Objetivo 1. Papel de las uñas como biomarcador de exposición a metales esenciales

Objetivo 2. Determinantes de Zn en uñas en población general






Objetivo 3. Asociación entre exposición a Zn y cáncer de próstata

Ingesta de Zn



Article

Dietary Zinc and Risk of Prostate Cancer in Spain: MCC-Spain Study

Enrique Gutiérrez-González ^{1,2}, Adela Castelló ^{2,3,4}, Pablo Fernández-Navarro ^{2,3},
Gemma Castaño-Vinyals ^{2,5,6,7}, Javier Llorca ^{2,8}, Dolores Salas-Trejo ^{2,9},
Inmaculada Salcedo-Bellido ^{2,10}, Nuria Aragonés ^{2,11}, Guillermo Fernández-Tardón ^{2,12},
Juan Alguacil ^{2,13}, Esther Gracia-Lavedan ^{2,5,6}, Esther García-Esquinas ^{2,14}, Inés Gómez-Acebo ^{2,8},
Pilar Amiano ^{2,15}, Dora Romaguera ^{5,16,17}, Manolis Kogevinas ^{2,5,6,7}, Marina Pollán ^{2,3}
and Beatriz Pérez-Gómez ^{1,2,3,*}

Artículo científico 4

Objetivo 1. Papel de las uñas como biomarcador de exposición a metales esenciales

Objetivo 2. Determinantes de Zn en uñas en población general

Objetivo 3. Asociación entre exposición a Zn y cáncer de próstata

Ingesta de Zn

Zn en uñas de los pies

Toenail zinc and risk of prostate cancer in the MCC-Spain case-control study

Authors and Affiliations:

Enrique Gutiérrez-González,¹ Roberto Pastor-Barriuso,^{2,3} Adela Castelló,^{2,3} Gemma Castaño-Vinyals,^{3,4,5,6} Nerea Fernández de Larrea-Baz,^{2,3} Trinidad Dierssen-Sotos^{3,7}, José Juan Jiménez-Moleón,^{3,8,9} Ana Molina-Barceló,¹⁰ Guillermo Fernández-Tardón,^{3,11} Ángela Zumel-Marne,^{12,13,14} Víctor Moreno,^{3,15,16,17} José Luis Gómez-Ariza,^{18,19} Tamara García-Barrera,^{18,19} Ana Espinosa,^{3,4,5} M. Ángeles Sierra,² Inés Gómez-Acebo,^{3,7} Nuria Aragonés,^{3,20} Manolis Kogevinas,^{3,4,5,6} Marina Pollán,^{2,3} Beatriz Pérez-Gómez^{2,3}.

En revisión en:



3. Metodología

Estudio 1: Revisión sistemática

Estudios 2, 3 y 4: MCC-Spain

Metodología común

Aspectos específicos

3. Metodología

3.1 Revisión sistemática

1. Identificación de los estudios

Niveles de metales en uñas de los pies (276)

- ✓ Datos originales, en humanos, inglés o español

-metales esenciales (139)

2. Extracción de datos

- ✓ Información básica
- ✓ Diseño del estudio
- ✓ Tipo de muestra y método analítico
- ✓ Concentraciones de metales
- ✓ Correlaciones:
 - ✓ en otros biomarcadores
 - ✓ con otros metales
 - ✓ con estimaciones previas
- ✓ Determinantes (características personales, fuentes de exposición)

Identificación

Database search (2684):

Pubmed (627)
Scopus (837)
Web of science (1168)
Other sources (52)

Cribado

Records selected for title and abstract screening (953)

Duplicates removed (1731)

Elegibilidad

Full text assessed for eligibility (880)

Excluded records (73)*

- ✓ No original data (reviews) (51)
- ✓ Not in English or Spanish (4)
- ✓ Animal data (29)
- ✓ Paper not available (3)

*There may be more than one reason

Inclusión

Manuscripts with original data on toenail metal levels (276)

Excluded records (604)

- ✓ No toenail data (432)
- ✓ Not specified nail origin or mixed toenail-fingernail (172)

No essential trace metals (137)

Records included in this systematic revision (139)
Data from 89 different research projects

3. Metodología

3.2 MCC-Spain

1. DISEÑO

Estudio **multicaso-control** multicéntrico (12 provincias)

OBJETIVO: Identificar factores de riesgo **ambientales** e interacción con factores **genéticos** en cinco tipos de **cáncer** (mama, colorrectal, estómago, **próstata** y leucemia linfática crónica)

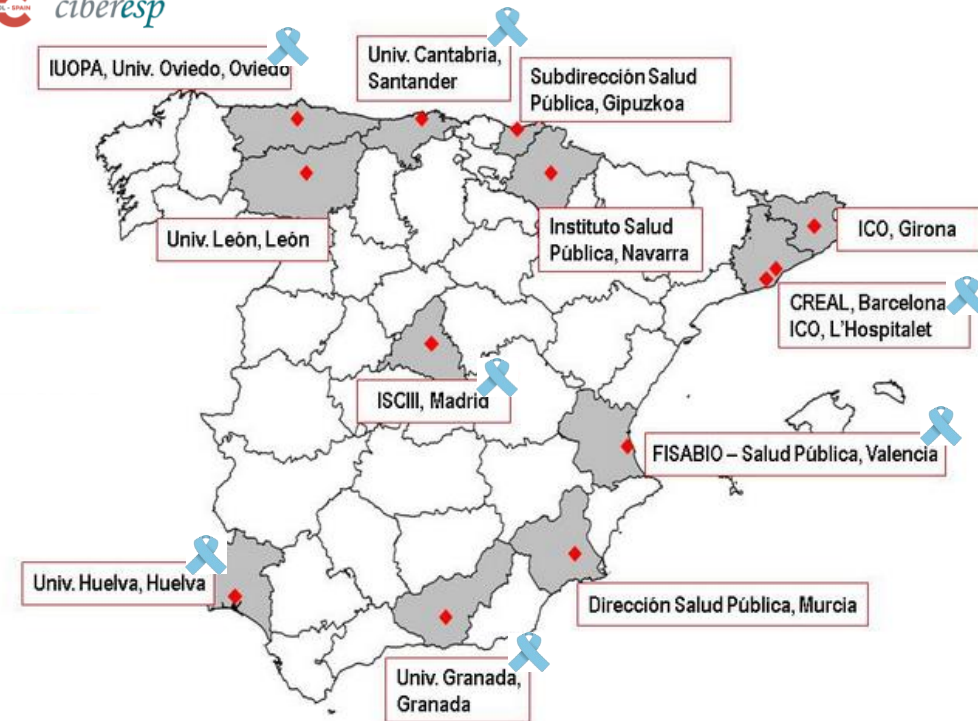
RECLUTAMIENTO: 2008-2013

INCLUSIÓN: 20-85 años, >6 meses residencia en área y capacidad responder cuestionario

CASOS: cáncer de próstata incidente con confirmación histológica (participación 72 %)

CONTROLES: selección aleatoria de área sanitarias de los casos, equiparados por frecuencia de edad (± 5) y sexo (participación 53 %)

ÉTICA: Aprobación comité ético en cada nodo. Consentimiento informado.



3. Metodología

3.2 MCC-Spain

2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

CUESTIONARIO EPIDEMIOLOGICO:

- ✓ Datos sociodemográficos; Historia residencial y laboral; Hábitos de vida; Exposiciones ambientales y laborales; Antecedentes médicos personales y familiares

CUESTIONARIO FRECUENCIA ALIMENTOS:

- ✓ Ingesta de Zn y suplementos

HISTORIA CLÍNICA: Datos clínicos y anatomopatológicos

TOMA DE MUESTRAS: Sangre, orina, pelo, uñas

Estudio MCC Spain

Etiqueta del paciente

Entrevistador/a:

Hospital:

Departamento:

Numero Historia Clínica:

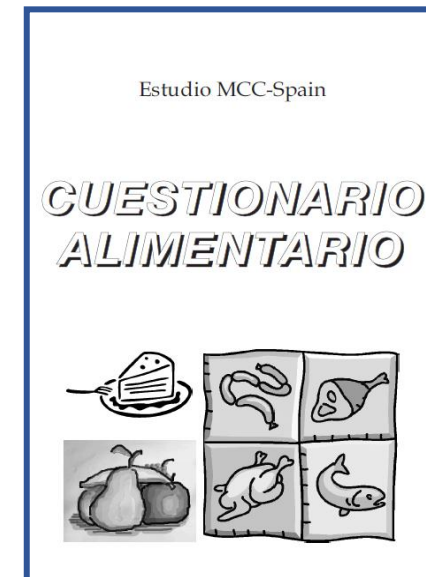
Fecha de la entrevista:

Hora inicio:

Estudio MCC-Spain

Versión 18
Revisado: 2 de Marzo de 2010

<https://www.mccspain.org/>



3. Metodología

3.2 MCC-Spain

2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

ZN EN UÑAS: uñas de todos los dedos

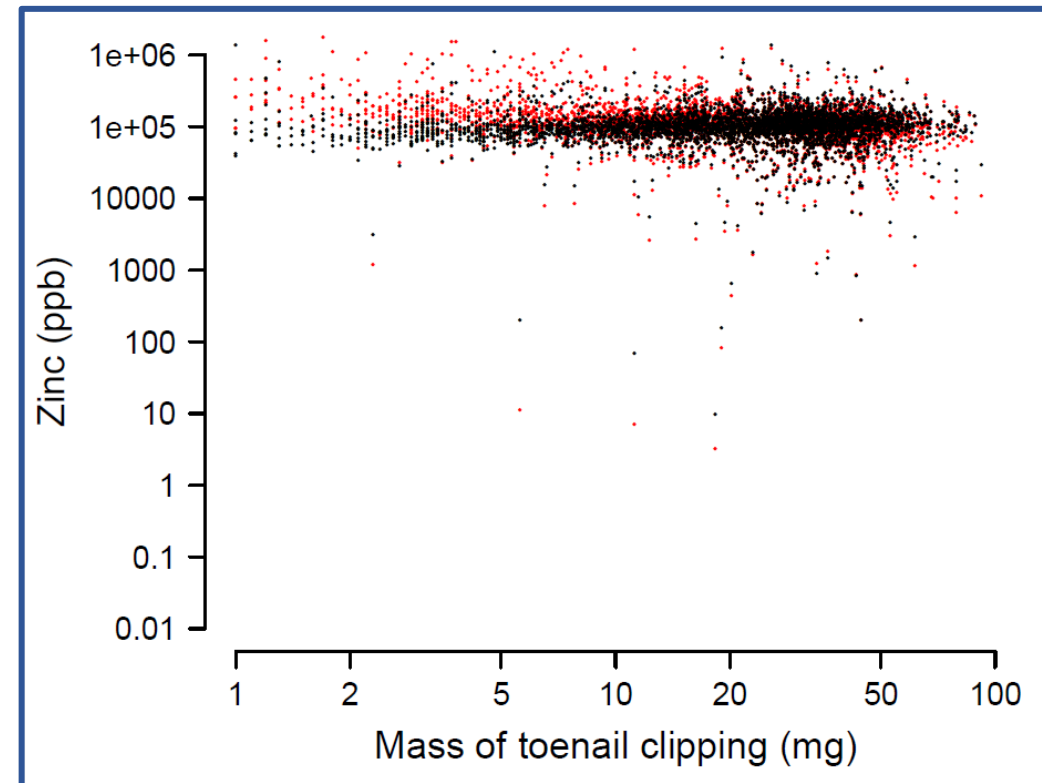
Espectrometría de masas ICP-MS U. de Huelva

- ✓ Controles de calidad.
- ✓ Reproducibilidad interlaboratorio

Sesgo asociado a peso de las muestras

Calibración de uñas

- ✓ variabilidad asociada a la masa
- ✓ variabilidad asociada al lote



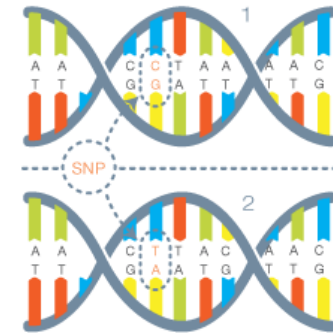
- Antes de la calibración
- Después de la calibración

3. Metodología

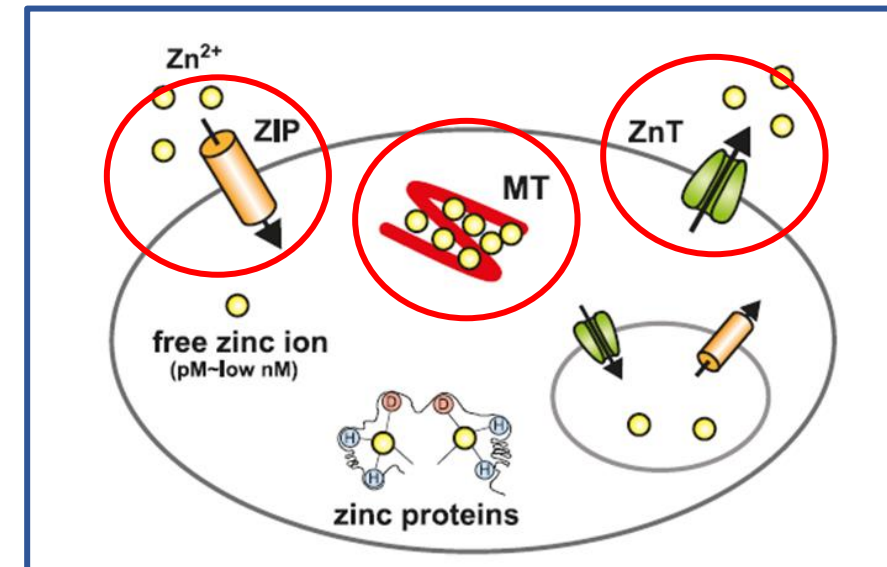
3.2 MCC-Spain

2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

INFORMACIÓN GENÉTICA: genotipado de polimorfismos de un solo nucleótido (Infinium Human Exome BeadChip)



- ✓ **Polygenic risk score (PRS) cáncer de próstata**
 - alelos de riesgo de SNP descritos en GWAS como variantes de riesgo
 - 56 SNPs
- ✓ **Polygenic score (PS) metabolismo y transporte de Zn**
 - Genes implicados en metabolismo y transporte del Zn: SNPs
 - ZIP, ZnT, MT
 - 81 SNPs de 31 genes
 - Validación cruzada “Leave one out”



3. Metodología

3.2 MCC-Spain

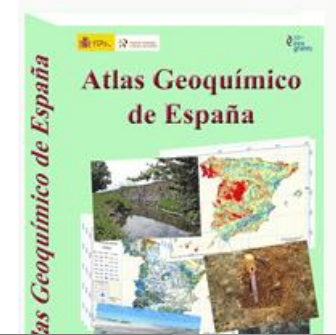
2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

ZN EN SUELO: Atlas Geoquímico de España

- ✓ Estimación niveles: residencia geocodificada de cada participante e interpolación a partir de los puntos de muestreo del suelo

ZN INDUSTRIAL: proximidad a industrias emisoras de Zn

- ✓ Registro de Emisiones y Transferencias de Contaminación
- ✓ Exposición en función de número de industrias en un radio 3km del domicilio de participante



3. Metodología

Estudio 2 “Determinantes de Zn en uñas de los pies”

POBLACIÓN DE ESTUDIO: 3.448 controles de MCC-Spain (ambos sexos) de 12 provincias

1. ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y FUENTES DE EXPOSICIÓN CON ZN EN UÑAS

- ✓ *Modelo 1:* Regresión lineal $\ln(\text{Zn})$ y **cada variable** explorada
 - Variables de ajuste: edad, nivel de estudios y provincia
- ✓ *Modelo 2:* Regresión lineal **multivariante:**
 - fuentes de exposición (Zn dieta, suplementos, exposición Zn industrial, Zn suelo, tabaco)
 - variables que interfieren con absorción (fuentes de fitato)
 - variabilidad genética (terciles de $\text{PS}_{\text{Zn } 1\text{-out}}$) y edad, nivel de estudios, provincia.

2. EXPLORACIÓN DOSIS-RESPUESTA ENTRE ZN EN DIETA Y ZN EN UÑAS

- ✓ splines cúbicos de la ingesta de Zn con nodos internos (p33 y p67) y nodos de límite (p1 y p99)

3. INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA (TERCILES DE $\text{PS}_{\text{Zn } 1\text{-out}}$) EN LA RELACIÓN ENTRE ZN EN UÑAS Y FUENTES DE ZN

- ✓ Modelos de regresión lineal con el correspondiente término de interacción

3. Metodología

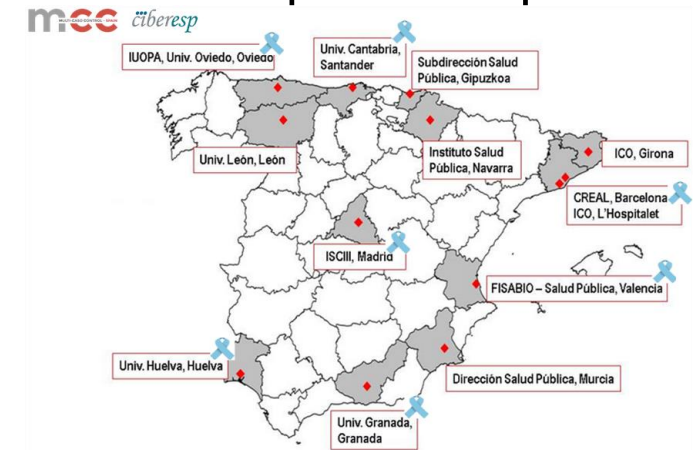
Estudios 3 y 4 “Zn y riesgo de cáncer de próstata”

Población de estudio: casos de cáncer de próstata y controles varones MCC-Spain de 7 provincias

1.- ASOCIACIÓN ENTRE ZN Y CÁNCER DE PRÓSTATA

Modelos mixtos de regresión logística:

- ✓ Variable dependiente: caso/control
- ✓ Variable independiente: Zn dieta/ uñas
- ✓ Variables de ajuste:
 - Efectos fijos: edad, nivel de estudios, IMC, hábito tabáquico, actividad física e historia familiar de cáncer próstata, *fuentes de fitato y calcio en dieta (Zn en dieta)*
 - Efectos aleatorios: provincia



2. EXPLORACIÓN DE RELACIÓN NO LINEAL ENTRE ZN Y CÁNCER DE PRÓSTATA

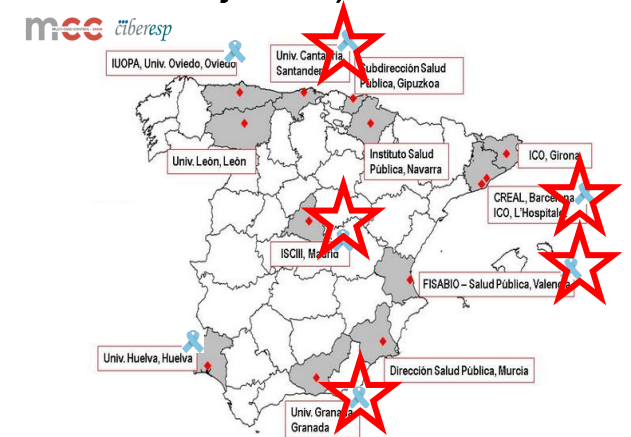
- ✓ splines cúbicos del Zn con nodos internos (p35 y p65) y nodos de límite (p5 y p95)

3. Metodología

3.2 MCC-Spain

3.- ASOCIACIÓN ENTRE ZN Y CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN AGRESIVIDAD Y EXTENSIÓN DEL TUMOR

- ✓ Modelos mixtos de regresión logística multinomial (mismas variables de ajuste):
 - ISUP;
 - Gleason;
 - AJCC;
 - PSA al diagnóstico.
- ✓ Heterogeneidad efecto: prueba de Wald

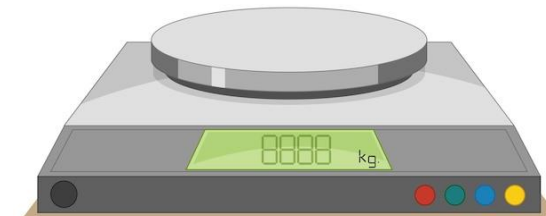
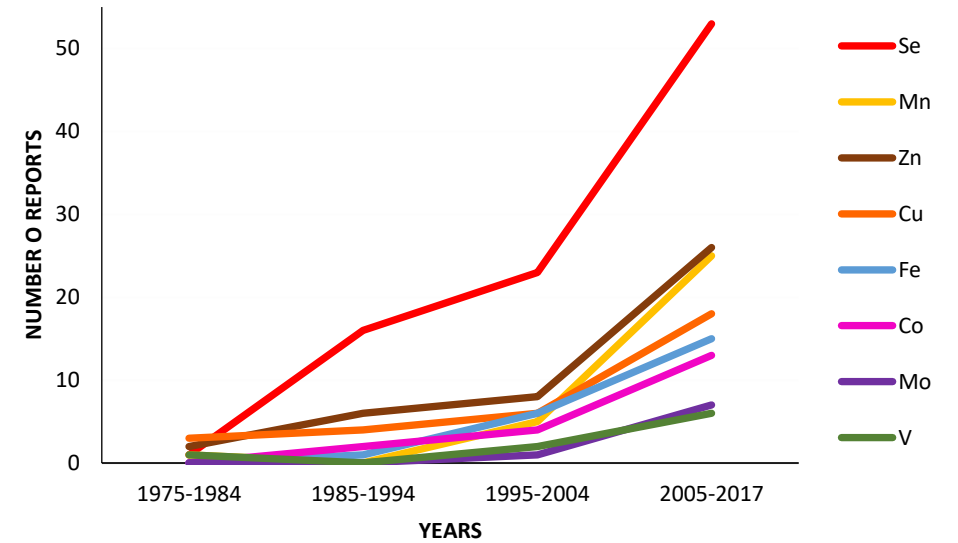
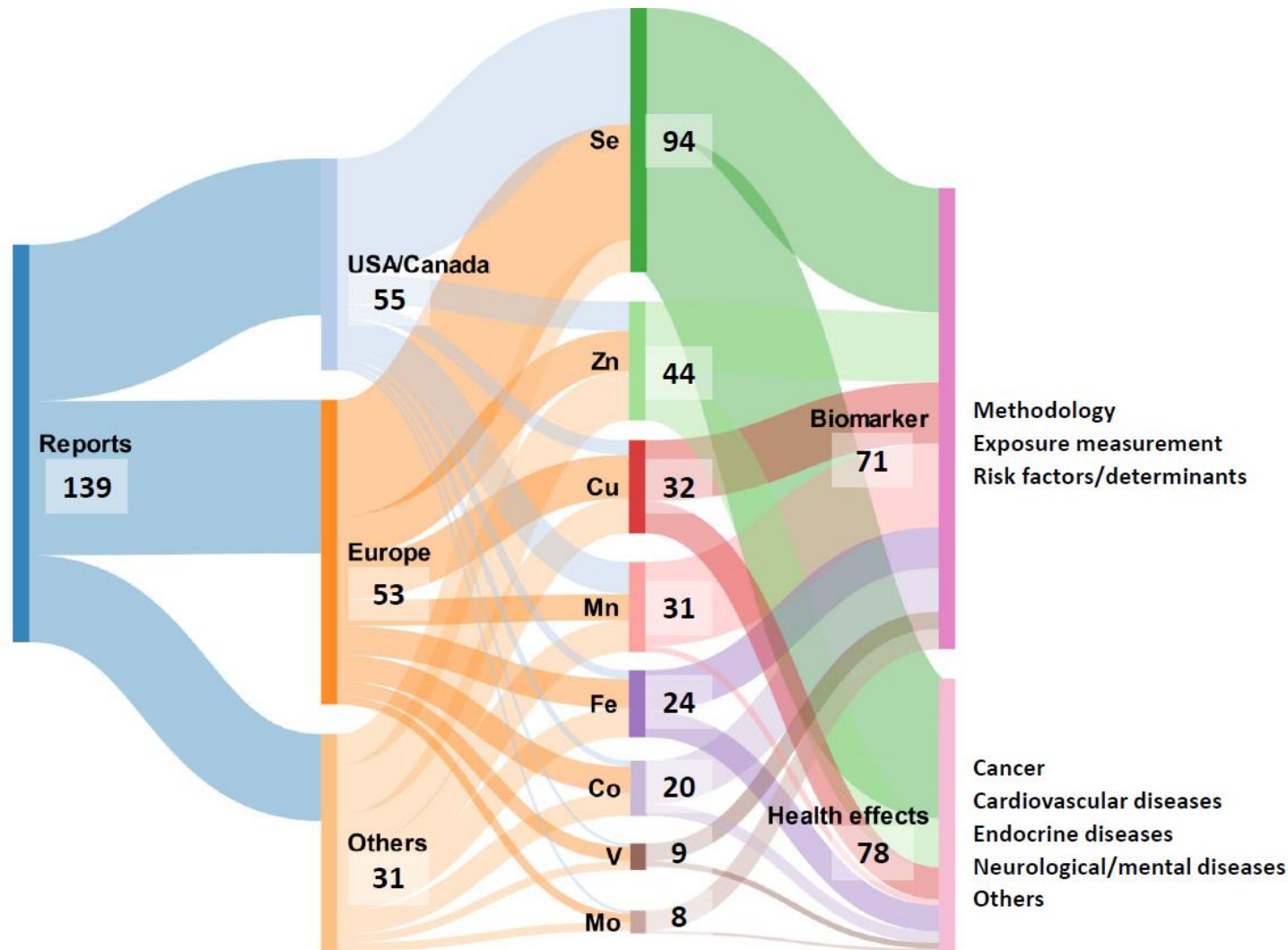


4. EFECTO DE LA SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER DE PRÓSTATA (PRS) EN LA RELACIÓN ENTRE ZN Y CÁNCER DE PRÓSTATA

- ✓ Modelos mixtos de regresión logística en cada tercil de PRS (mismas variables de ajuste)
 - Test de la razón de verosimilitud (likelihood ratio test)

4. Resultados

Estudio 1. Las uñas de los pies como biomarcador de exposición a metales esenciales



Peso de las muestras

4. Resultados

Estudio 1. Las uñas de los pies como biomarcador de exposición a metales esenciales

TÉCNICAS ANALÍTICAS

INAA Instrumental Neutron Activation Analysis
ICP-MS Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry



VENTANA DE EXPOSICIÓN

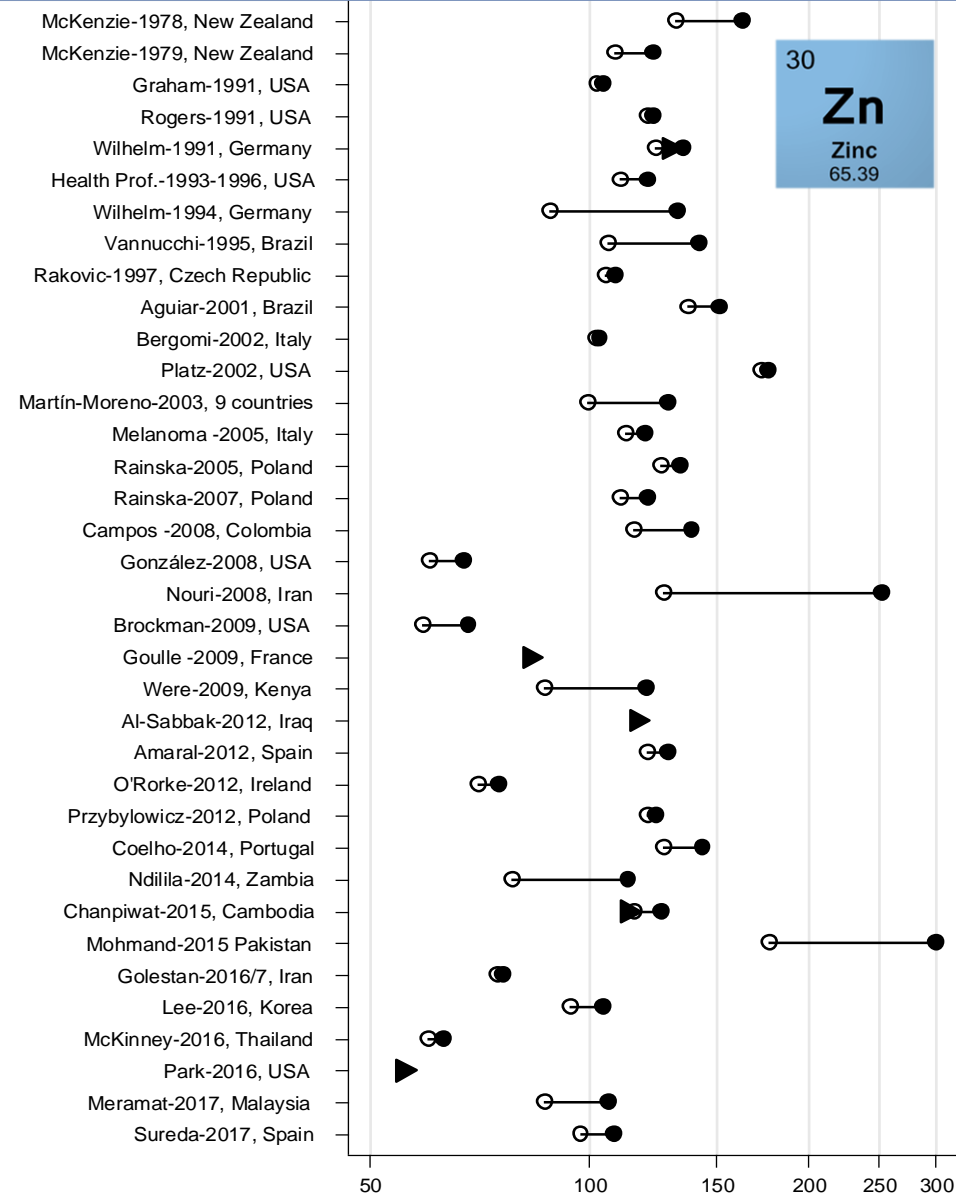
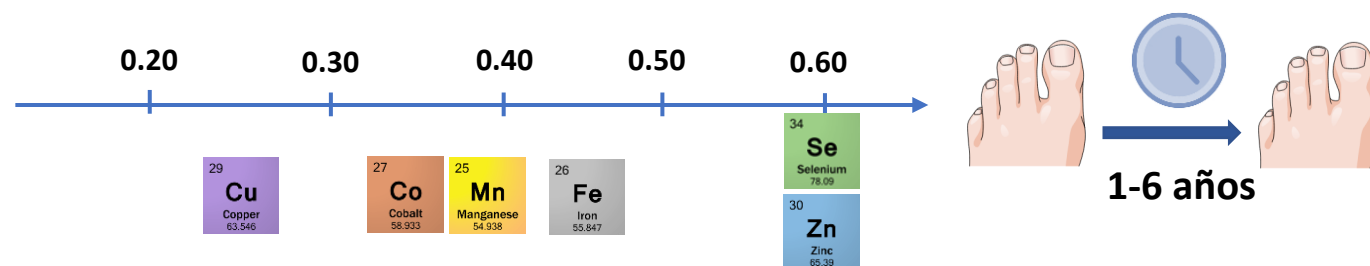


(3-12 meses),



(7-12 meses)

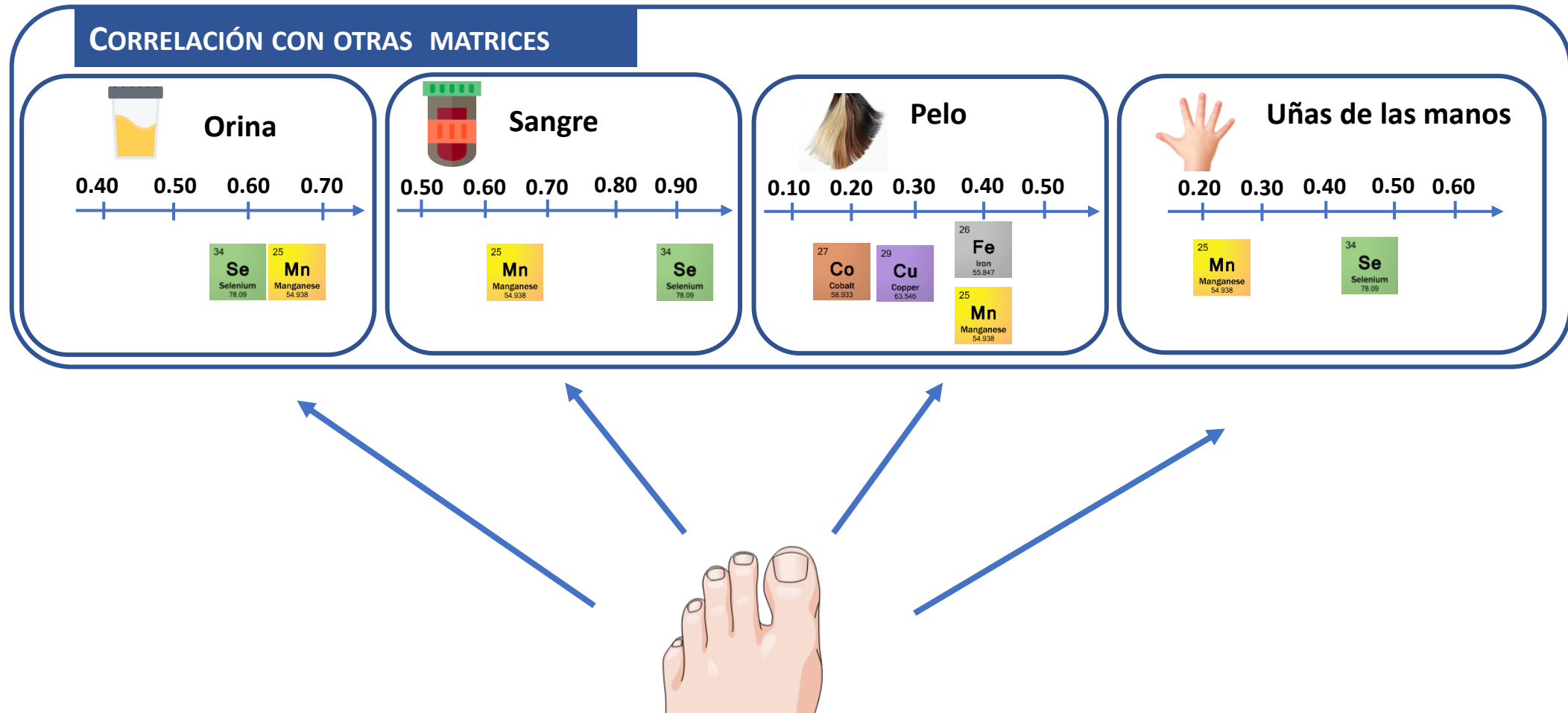
CORRELACIÓN MEDIDAS REPETIDAS EN EL TIEMPO



▶ Media (geométrica o aritmética) total ○ Media inferior subgrupo ● Media superior subgrupo

4. Resultados

Estudio 1. Las uñas de los pies como biomarcador de exposición a metales esenciales




4. Resultados

Estudio 1. Las uñas de los pies como biomarcador de exposición a metales esenciales

Determinantes de niveles de metales y relación con fuentes de exposición

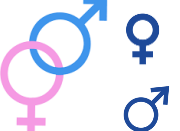
Edad



↓

27 Co Cobalt 58.933	26 Fe Iron 55.847
23 V Vanadium 50.942	


Sexo



↑

34 Se Selenium 78.96
27 Co Cobalt 58.933

Dieta



↑

34 Se Selenium 78.96


Suplementos



↑

34 Se Selenium 78.96

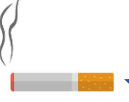
Agua



↑

25 Mn Manganese 54.938	26 Fe Iron 55.847	34 Se Selenium 78.96
42 Mo Molybdenum 95.94	29 Cu Copper 63.546	

Tabaco



↓

34 Se Selenium 78.96


Ocupación



↑

25 Mn Manganese 54.938	26 Fe Iron 55.847
29 Cu Copper 63.546	

Residencia



↑

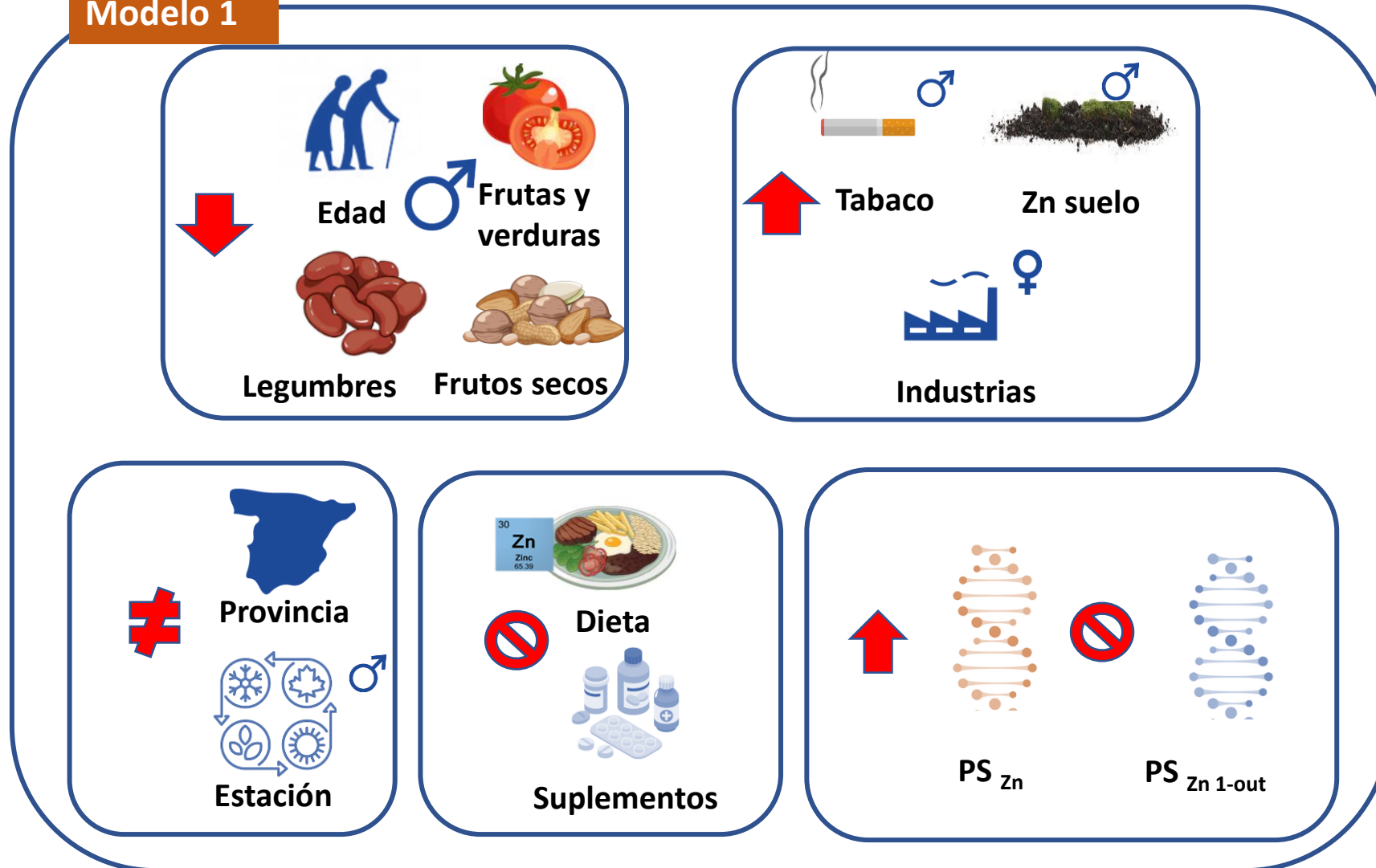
27 Co Cobalt 58.933	26 Fe Iron 55.847	34 Se Selenium 78.96	42 Mo Molybdenum 95.94
25 Mn Manganese 54.938	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.39	

4. Resultados

Estudio 2. Determinantes de Zn en uñas de los pies en MCC-Spain

Determinantes de Zn en uñas y relación con fuentes de exposición

Modelo 1



Ajustado por edad, nivel de estudios y provincia

4. Resultados

Estudio 2. Determinantes de Zn en uñas de los pies en MCC-Spain

Determinantes de Zn en uñas y relación con fuentes de exposición

Modelo 2

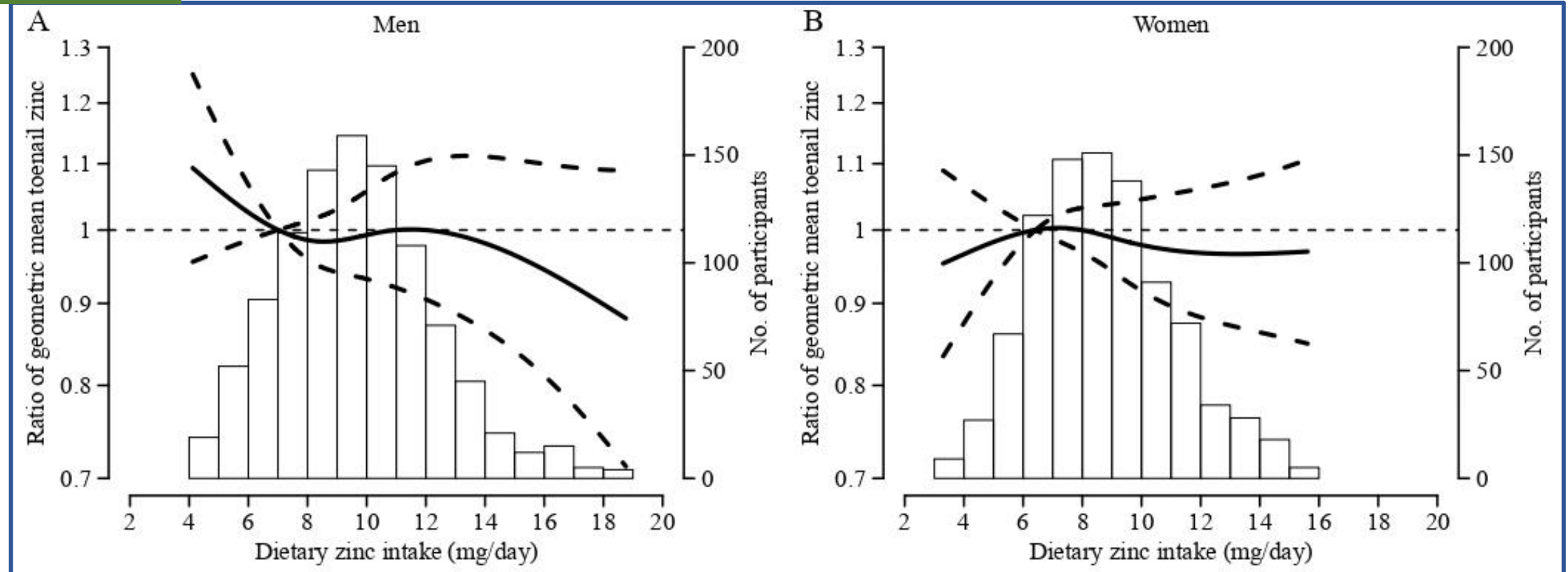


4. Resultados

Estudio 2. Determinantes de Zn en uñas de los pies en MCC-Spain

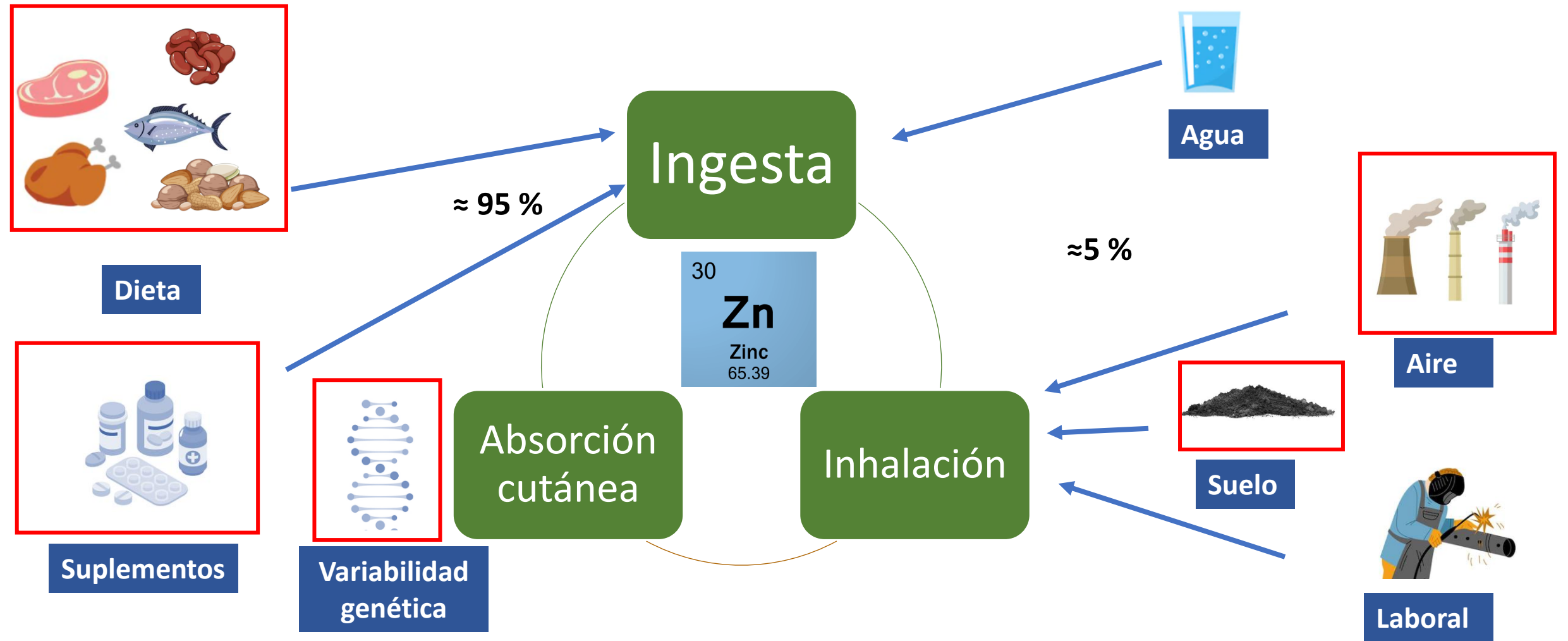
Relación entre Zn en uñas e ingesta dietética de Zn

Modelo 2



1. Introducción

Fuentes y vías de exposición al zinc








Variabilidad explicada: 9,3% (hombres) ; 4,8% (mujeres)

4. Resultados

Estudio 2. Determinantes de Zn en uñas de los pies en MCC-Spain

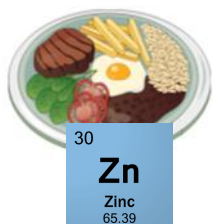
Efecto de variabilidad genética ($PS_{Zn_{1-out}}$) en relación Zn en uñas-fuentes de exposición

	Hombres				Mujeres			
	PS Zn_{1-out} T1 GM Ratio	PS Zn_{1-out} T2 GM Ratio	PS Zn_{1-out} T3 GM Ratio	p-het	PS Zn_{1-out} T1 GM Ratio	PS Zn_{1-out} T2 GM Ratio	PS Zn_{1-out} T3 GM Ratio	p-het
Ingesta Zn				0.68				0.13
T1	Ref	Ref	Ref		Ref	Ref	Ref	
T2	0.99 (0.90,1.10)	0.96 (0.84,1.09)	0.98 (0.89,1.09)		0.97 (0.88,1.07)	0.99 (0.91,1.08)	1.02 (0.94,1.11)	
T3	1.06 (0.96,1.17)	0.95 (0.83,1.09)	1.01 (0.91,1.11)		0.92 (0.83,1.01)	1.06 (0.97,1.16)	0.98 (0.90,1.06)	
p-trend	0.22	0.462	0.950		0.08	0.22	0.60	
Ingesta suplementos				0.66				0.05
No	Ref	Ref	Ref		Ref	Ref	Ref	
Sí, no especificado	1.11 (0.89,1.39)	0.84 (0.52,1.36)	1.01 (0.80,1.26)		1.05 (0.88,1.25)	1.20 (1.03,1.40)	0.88 (0.75,1.04)	
Sí, con Zn	0.99 (0.77,1.28)	0.85 (0.58,1.23)	1.18 (0.95,1.47)		0.90 (0.75,1.07)	1.05 (0.91,1.21)	1.10 (0.95,1.27)	
Tabaco				0.04				0.24
No	Ref	Ref	Ref		Ref	Ref	Ref	
Exfumador	1.02 (0.93,1.12)	1.17 (1.05,1.32)	1.04 (0.95,1.15)		1.03 (0.92,1.14)	1.00 (0.91,1.10)	0.96 (0.88,1.04)	
Fumador	0.95 (0.85,1.07)	1.11 (1.08,1.41)	1.08 (0.97,1.21)		1.07 (0.96,1.20)	0.96 (0.88,1.06)	1.06 (0.97,1.16)	
p-trend	0.48	0.01	0.15		0.22	0.454	0.31	
Zn suelo				0.77				0.11
T1	Ref	Ref	Ref		Ref	Ref	Ref	
T2	0.89 (0.76,1.05)	1.06 (0.87,1.30)	1.07 (0.91,1.25)		1.11 (0.96,1.28)	0.97 (0.85,1.12)	1.03 (0.91,1.16)	
T3	1.04 (0.67,1.61)	1.69 (0.58,4.92)	1.33 (0.58,3.02)		1.17 (0.92,1.50)	0.86 (0.68,1.07)	0.96 (0.77,1.19)	
p-trend	0.34	0.47	0.36		0.13	0.23	0.94	
Zn industrial				0.92				0.91
No	Ref	Ref	Ref		Ref	Ref	Ref	
Sí	0.98 (0.88,1.17)	1.07 (0.94,1.21)	0.99 (0.89,1.10)		1.01 (0.92,1.11)	1.05 (0.96,1.15)	1.04 (0.95,1.13)	

4. Resultados

Estudios 3 y 4. Zn en dieta y uñas y riesgo de cáncer de próstata en MCC-Spain

Ingesta dietética de Zn



Edad, estudios, IMC, antecedentes familiares cáncer próstata, provincia

+ ingesta calcio, legumbres, cereales

Modelo básico

	Controles	Casos	OR (IC 95%)
Zinc			
T1	409	217	1.00
T2	409	245	1.12 (0.88;1.42)
T3	410	271	1.27 (1.00;1.61)
p-trend			0.053



Zn en uñas de los pies



Edad, estudios, provincia

+ IMC, antecedentes familiares cáncer próstata, actividad física, tabaco

Modelo básico

	Controles	Casos	OR (IC 95%)
ZINC			
Q1	299	182	1.00
Q2	300	225	1.29 (0.99;1.68)
Q3	300	262	1.53 (1.18;1.99)
Q4	299	244	1.38 (1.06;1.79)
p-trend			0.009



La provincia se incluyó como término de efectos aleatorios en todos los modelos.

4. Resultados

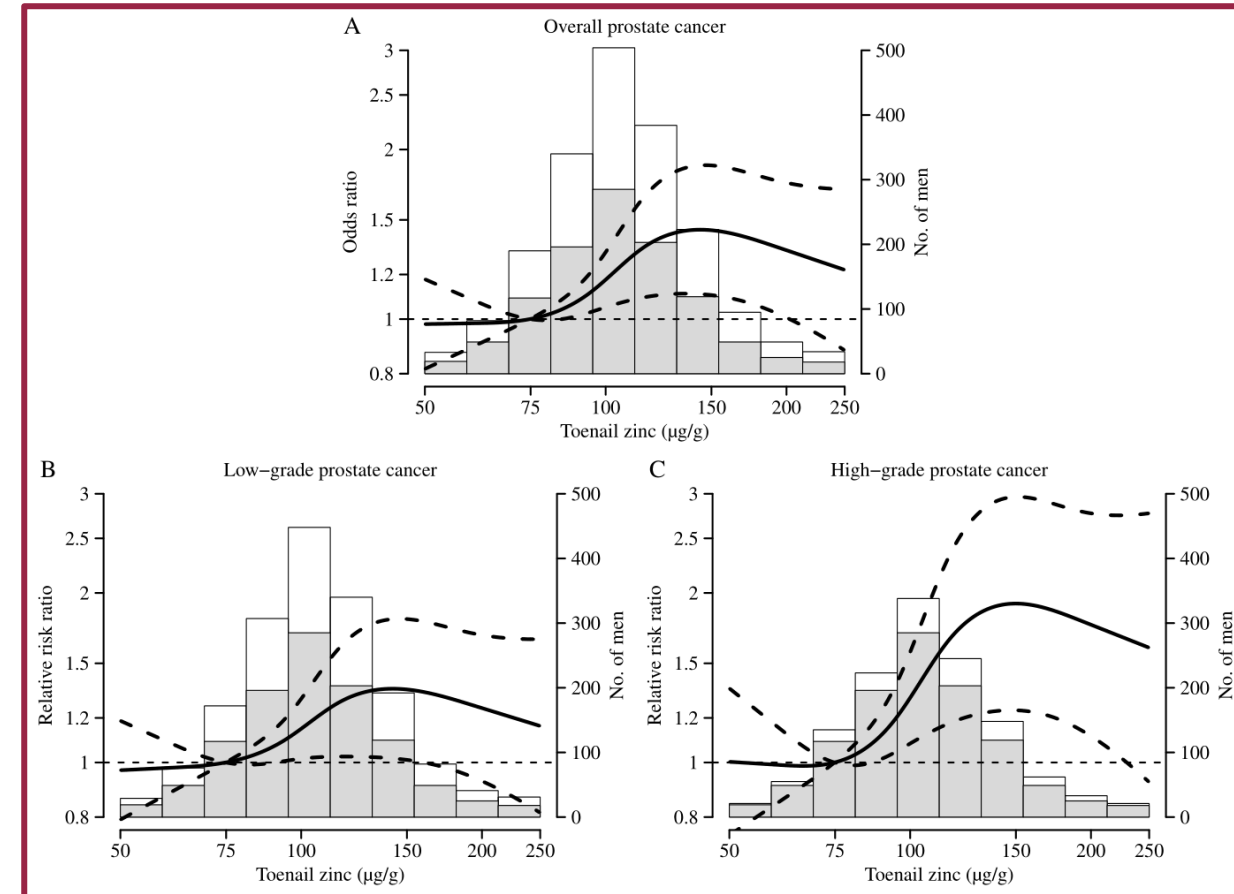
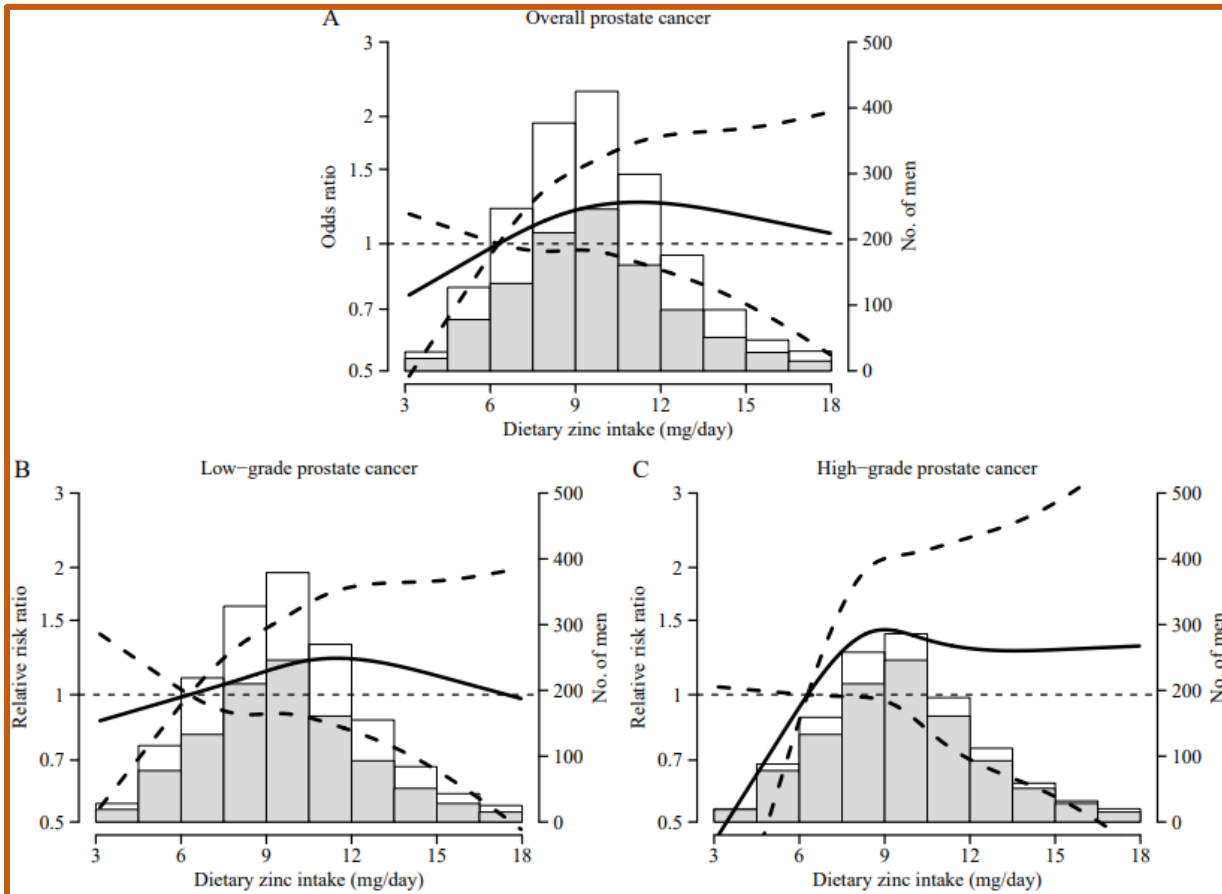
Estudios 3 y 4. Zn en dieta y uñas y riesgo de cáncer de próstata en MCC-Spain



Ingesta dietética de Zn

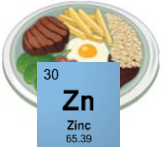


Zn en uñas de los pies



4. Resultados

Estudios 3 y 4. Zn en dieta y uñas y riesgo de cáncer de próstata en MCC-Spain



Ingesta dietética de Zn

Edad, estudios, IMC, antecedentes familiares cáncer próstata, provincia, ingesta calcio, legumbres, cereales

	ISUP ≤2			ISUP 3-5		p-het
	Co	Ca	RRR (IC 95%)	Ca	RRR (IC 95%)	
Zinc						0.567
T1	409	159	1.00	54	1.00	
T2	409	178	1.18 (0.88;1.58)	62	1.21 (0.78;1.89)	
T3	410	209	1.50 (1.04;2.16)	58	1.20 (0.69;2.11)	
p-trend		0.028		0.523		



Zn en uñas de los pies

Edad, estudios, IMC, antecedentes familiares cáncer próstata, provincial, actividad física, tabaco

	ISUP ≤2			ISUP 3-5		p-het
	Co	Ca	RRR (IC 95%)	Ca	RRR (IC 95%)	
Zinc						0.540
Q1	290	132	1.00	43	1.00	
Q2	285	167	1.34 (0.99;1.80)	47	1.18 (0.74;1.88)	
Q3	286	197	1.51 (1.13;2.03)	57	1.45 (0.93;2.29)	
Q4	284	173	1.36 (1.01;1.83)	65	1.64 (1.06;2.54)	
p-trend		0.037		0.016		

La provincia se incluyó como término de efectos aleatorios en todos los modelos.

4. Resultados

Estudios 3 y 4. Zn en dieta y uñas y riesgo de cáncer de próstata en MCC-Spain



Ingesta dietética de Zn

Edad, estudios, IMC, antecedentes familiares cáncer próstata, provincia, ingesta calcio, legumbres, cereales

	PRS (Susceptibilidad genética cáncer próstata)												p-het
	TOTAL			T1			T2			T3			
	Co	Ca	OR (IC95%)	Co	Ca	OR (IC 95%)	Co	Ca	OR (IC 95%)	Co	Ca	OR (IC 95%)	
Zinc													0.001
Q1	272	158	1.00	94	30	1.00	85	45	1.00	93	83	1.00	
Q2	285	170	1.06 (0.77;1.46)	97	19	0.68 (0.34;1.35)	94	62	1.15 (0.68;1.93)	94	89	1.09 (0.69;1.73)	
Q3	264	186	1.31 (0.88;1.95)	81	20	0.89 (0.43;1.85)	99	63	1.10 (0.62;1.97)	84	103	1.50 (0.89;2.53)	
p-trend	0.182			0.698			0.751			0.119			



Zn en uñas de los pies

Edad, estudios, IMC, antecedentes familiares cáncer próstata, provincial, actividad física, tabaco

	PRS (Susceptibilidad genética cáncer próstata)												p-het
	TOTAL			T1			T2			T3			
	Co	Ca	OR (IC95%)	Co	Ca	OR (IC 95%)	Co	Ca	OR (IC 95%)	Co	Ca	OR (IC 95%)	
Zinc													0.001
Q1	231	124	1.00	83	19	1.00	83	33	1.00	65	72	1.00	
Q2	207	166	1.58 (1.15;2.17)	68	17	1.12 (0.52;2.39)	63	60	2.56 (1.46;4.49)	76	89	1.15 (0.71;1.86)	
Q3	213	159	1.46 (1.06;2.02)	73	25	1.53 (0.75;3.11)	70	51	1.98 (1.12;3.50)	70	83	1.15 (0.70;1.88)	
Q4	210	174	1.65 (1.21;2.27)	60	29	2.18 (1.08;4.40)	75	46	1.69 (0.96;2.99)	75	99	1.32 (0.82;2.13)	
p-trend	0.011			0.021			0.200			0.291			

La provincia se incluyó como término de efectos aleatorios en todos los modelos.

Limitaciones

Revisión

- Heterogeneidad de estudios incluidos en la revisión
- Imposibilidad de resumir cuantitativamente la información
- Exclusión de artículos sin información sobre tipo de uña

MCC-Spain

- Mayor participación casos: sesgo de selección
- Cuestionarios: Sesgo de recuerdo
- Zn en suelo y aire: medidas ecológicas - falacia ecológica
- SNP: incluidos en microarray
- Zn en uñas: sesgo de causalidad inversa

1. En relación a las uñas de los pies como biomarcador de exposición a metales esenciales:

- ✓ La **elevada variabilidad** en las poblaciones de estudio y en los protocolos de recogida, preparación y análisis de las muestras de uñas dificultan la comparabilidad de los niveles de metales entre los diferentes estudios.
- ✓ Las uñas pueden reflejar **exposiciones** ocurridas entre **3 y 12 meses antes** del muestreo para algunos elementos traza (**manganeso y selenio**); para otros metales no hay suficiente información.

6. Conclusiones

1. En relación a las uñas de los pies como biomarcador de exposición a metales esenciales:

- ✓ La información sobre la **reproducibilidad** de los niveles en las uñas de los pies a lo largo del tiempo es muy **escasa**, con un coeficiente de correlación entre **bajo y moderado** para muestras repetidas en un intervalo de 1 a 6 años.
- ✓ En general, los niveles de elementos traza en las uñas de los pies tienen una **correlación baja-moderada** con los del **pelo y las uñas** de las manos, y no se correlacionan con los niveles en sangre y orina.
- ✓ Entre los factores dietéticos, sólo se observa una asociación clara entre la **ingesta de selenio** y sus niveles en **uñas** de los pies. La exposición ocupacional al **manganeso** en los **soldadores** también se refleja en los niveles de este elemento en las uñas de los pies.

2. En relación a las uñas de los pies como biomarcador de exposición a Zn y sus determinantes:

- ✓ En el estudio MCC-Spain, los niveles de Zn en uñas son **superiores en hombres** que en mujeres. En hombres este elemento está asociado negativamente con la **edad** y la ingesta de **fibra** y positivamente con el **consumo de tabaco**. En las mujeres el Zn en uñas se asocia positivamente a residir cerca de **industrias emisoras de Zn**.
- ✓ La **ingesta de Zn y suplementos** dietéticos **no se asocia** con los niveles de este metal en uñas. Tampoco hay una relación clara entre el Zn en uñas y la **variabilidad genética individual** relacionada con el metabolismo y transporte de este metal.
- ✓ Las diferentes fuentes y factores explorados explican una **parte muy pequeña** de la **variabilidad** del Zn en las uñas.

3. En relación al Zn y el riesgo de CP:

- ✓ Los niveles elevados de **Zn en la dieta y uñas** se asocian a un **mayor riesgo** de padecer **cáncer de próstata** en los participantes del estudio MCC-Spain.
- ✓ La asociación entre el Zn en **dieta** y el cáncer de próstata es más evidente en los tumores prostáticos de **bajo grado y localizados**, mientras que con el Zn en **uñas** la asociación es mayor en los cánceres de **alto grado y avanzados**.
- ✓ El aumento de riesgo de cáncer de próstata con los niveles elevados de **ingesta** de Zn se aprecia fundamentalmente en aquellos hombres con una **mayor susceptibilidad genética** a este tumor, mientras que para el Zn en **uñas** el incremento de riesgo es más notable en aquellos hombres con **menor susceptibilidad genética**.

Muchas gracias