UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Concentracions de metalls, terres rares i altres contaminants emergents en la població general i en malalts de càncer de pàncrees

Influència dels factors sociodemogràfics, de la història

Judit Camargo Sanromà

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=es

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

TESI DOCTORAL

Concentracions de metalls, terres rares i altres contaminants emergents en la població general i en malalts de càncer de pàncrees

Influència dels factors sociodemogràfics, de la història ocupacional i del biaix de la malaltia

Autora

Judit Camargo Sanromà

2026

Directors

Dr. José Antonio Pumarega Rodríguez
Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer
Hospital del Mar Research Institute – IMIM – PSMAR
CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública

Dra. Magda Gasull Panadès
Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer
Hospital del Mar Research Institute – IMIM – PSMAR
Universitat Pompeu Fabra

Dr. Miquel Porta Serra
Cap del Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer
Hospital del Mar Research Institute – IMIM – PSMAR
Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública
Universitat Autònoma de Barcelona
Universitat Pompeu Fabra

Tutor

Dr. Xavier Bonfill Cosp
Director del Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública
Responsable del Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Serveis Sanitaris
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

A la memòria del meu pare i la meva àvia.
A tots i totes als que estimo.

Agraïments

Són uns quants els anys que han passat d'ençà que em vaig interessar pels contaminants ambientals i el seu impacte en la salut i que vaig sol·licitar al Dr. Miquel Porta poder formar part del seu grup de recerca pioner en aquest camp. I és per això que, en primer lloc, vull agrair-li el seu suport, la seva confiança i la seva guia tots aquests anys.

Estic també profundament agraïda a la Dra. Magda Gasull per compartir els seus coneixements i el seu temps, sempre amb paciència i bona disposició. El seu suport ha estat molt important per a mi durant aquesta etapa de la meva vida. També vull agrair al Dr. José Antonio Pumarega les seves contribucions constants, el seu acompanyament i els seus consells en molts aspectes.

El meu agraïment també a l'Agència de Salut Pública de Barcelona i a tots els i les professionals que van fer possible l'enquesta en què es basa aquesta tesi. Faig extensiu aquest agraïment a l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, al CIBERESP, al Instituto de Salud Carlos III i a totes aquelles institucions que amb el seu suport ens han permès i ens permeten continuar investigant en aquest camp.

Voldria també mostrar el meu agraïment a totes les persones, pacients i familiars, participants en l'estudi PANKRAS II, per la seva generositat en acceptar participar-hi. Sense la seva contribució, aquesta recerca sobre l'enteniment del càncer de pàncrees exocrí no hauria estat possible.

També a totes les persones que van participar, d'una manera o altra, en l'estudi PANKRAS II, des del seu inici i fins avui: en el disseny de l'estudi, el treball de camp, la recol·lecció de mostres i de dades, l'anàlisi d'aquestes, etc.

Voldria agrair la feina feta a tots els coautors i coautores de les publicacions, especialment al Dr. Juan Alguacil, al Dr. George Delclos i al Dr. Pere Sanz Gallén per compartir i aportar les seves idees.

Vull donar també el meu agraïment més sincer a totes les persones que han format part del GRECMC durant aquests anys, per tot el que m'heu aportat professionalment i personalment, i especialment al Tomàs López, a la Natàlia Pallarès i a la Yolanda Rovira.

Finalment, voldria mostrar un profund agraïment a les amigues i amics pel vostre escalf i acompanyament, a la meva mare, als meus germans i a tota la gent que m'estimo. Gràcies per fer-me la vida més alegre i feliç.

Als meus nebots, Regina i Enric, companys de viatges i de riures, aprenc molt cada dia de vosaltres. I també a l'Arnau i en Bernat, moltes ganes d'anar descobrint les persones en què us convertiu.

Barcelona, abril del 2026

PRESENTACIÓ

La present tesi doctoral ha estat realitzada en el Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC) de l'Hospital del Mar Research Institute (IMIM), part del Parc de Salut Mar (PSMar) i del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), sota la direcció del Dr. Miquel Porta Serra, la Dra. Magda Gasull Panadès, el Dr. José Antonio Pumarega Rodríguez i amb la col·laboració de tots els membres del GRECMC. La tesi es basa en una de les principals línies de recerca del grup, la que analitza la contaminació de la població general i dels malalts de càncer de pàncrees exocrí per agents químics ambientals com ara metalls, elements traça i contaminants emergents com les terres rares i altres elements químics inorgànics. Aquesta línia es vertebra principalment en els següents dos projectes:

Determinació sanguínia de metalls, elements traça i contaminants emergents com les terres rares i altres elements químics inorgànics en la població de la ciutat de Barcelona, projecte conjunt amb l'Agència de Salut Pública de Barcelona.

Determinació en ungles de metalls i elements traça en pacients de càncer de pàncrees exocrí de l'estudi PANKRAS II (Estudi multicèntric prospectiu sobre el paper de les mutacions en el gen K-ras i altres alteracions genètiques en el diagnòstic, pronòstic i etiologia del càncer de pàncrees i altres patologies pancreatico-biliars).

Els resultats obtinguts dins el marc d'aquesta línia de recerca han donat lloc a nombroses publicacions, tant en format d'articles originals en revistes científiques com d'informes científics publicats per l'administració pública.

La tesi es presenta com a compendi de publicacions dins del Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona. Complint amb la normativa del Programa, el cos central de la tesi (capítol de Resultats) està format per tres articles que són la part principal de la recerca inclosa en la tesi i que compleixen amb els requisits estipulats (data de publicació, filiacions, etc.).

La tesi consta, a més, d'un resum, un capítol d'introducció, seguit pels objectius i hipòtesis, un capítol de metodologia, un capítol de discussió general i conclusions i, finalment, un apartat de bibliografia complementària a la dels propis articles.

L'objectiu principal de la investigació és esbrinar si l'exposició laboral és una de les causes de la concentració de metalls en ungles en pacients de càncer de pàncrees exocrí i analitzar si les concentracions d'aquests biomarcadors podrien trobar-se esbiaixats per la mateixa progressió de la malaltia. L'altre objectiu és analitzar la contaminació de la població general per metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics i la relació entre les concentracions d'aquests elements i diferents variables socioeconòmiques i d'estil de vida.

ÍNDEX GENERAL

Agraïments 3

Presentació 5

Índex general 7

Resum / Resumen / Abstract 9

Índex detallat 15

Llistat d'abreviacions 19

1. Introducció 21

2. Hipòtesis i objectius 43

3. Metodologia 46

4. Resultats 60

5. Discussió 158

6. Conclusions 170

Bibliografia 172

Annexes 189

RESUM

Introducció: L'exposició a metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics està molt estesa. Així i tot, són encara pocs els països i les ciutats que duen a terme estudis de biomonitorització per tal de caracteritzar la contaminació per aquests compostos en mostres representatives de la població general. Tampoc és usual determinar la concentració de metalls en pacients de càncer de pàncrees, ni la relació entre concentracions d'elements traça i exposicions ocupacionals en pacients de càncer de pàncrees exocrí per entendre millor la relació entre aquestes exposicions i el risc i l'evolució de la malaltia.

Objectius: Els objectius principals de la tesi són esbrinar si l'exposició laboral influeix en la concentració de metalls en ungles en pacients de càncer de pàncrees i analitzar si aquests biomarcadors poden estar esbiaixats per la mateixa progressió de la malaltia. L'altre objectiu principal és analitzar la contaminació de la població general per metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics. Els objectius específics són: a) Analitzar la relació entre la història ocupacional i la concentració de metalls traça en ungles en pacients de càncer de pàncrees exocrí, tenint en compte l'efecte de la dieta i com la progressió de la malaltia podria modificar aquestes concentracions en funció de diferents esdeveniments clínics. b) Analitzar les concentracions en sang de metalls, altres elements traça i terres rares en població general adulta de la ciutat de Barcelona, i la seva relació amb diferents variables socioeconòmiques i d'estil de vida.

Metodologia: L'estudi de la història ocupacional i la concentració de metalls traça i l'anàlisi sobre com la progressió de la malaltia podria modificar la concentració d'aquests metalls s'ha dut a terme en malalts de càncer de pàncrees de l'estudi PANKRAS II, un estudi multicèntric prospectiu de l'epidemiologia clínica i molecular de la patologia pancreàtica-biliar. Es van reclutar 602 pacients procedents de 5 hospitals generals del nord-est de la península Ibèrica amb patologies relacionades amb el pàncrees, dels quals 185 eren pacients amb càncer de pàncrees. Les anàlisis que presentem es basen en aquests pacients. L'estudi de les concentracions en sang de metalls, altres elements traça i terres rares en població general s'ha fet en el marc de l'estudi de l'Enquesta de Salut Pública de Barcelona de l'any 2016.

Resultats: Els pacients exposats laboralment a hidrocarburs aromàtics (AH) tenien concentracions més altes de cadmi, manganès, plom, ferro i vanadi, mentre que els exposats a hidrocarburs aromàtics policíclics (HAP) tenien concentracions més altes de vanadi i plom. Els pacients exposats laboralment a pesticides tenien concentracions més elevades de cadmi i manganès. Les concentracions més altes de vanadi, plom i arsènic estaven relacionades amb l'exposició al formaldehid. D'altra banda, les concentracions mitjanes dels elements traça de les ungles dels peus estaven dèbilment o gens influïdes per l'interval entre el primer símptoma de càncer de pàncrees i la data de recollida de les ungles dels peus. Finalment, es van detectar els 50 metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics estudiats en la

població general de Barcelona. Es van detectar plom, plata, arsènic, cadmi, mercuri, antimoni, estronci, tal·li i sis elements essencials en més del 70% de la població.

Conclusions: Els resultats de la recerca donen suport a algunes de les hipòtesis plantejades: que l'exposició laboral és un dels factors causals de les concentracions d'alguns metalls en ungles dels pacients de càncer de pàncrees, que les ungles com a biomarcadors d'exposició en individus que tenen càncer de pàncrees exocrí no estan esbiaixats per processos metabòlics inherents a la malaltia, i que els metalls, elements traça i contaminants emergents com les terres rares i altres elements químics inorgànics es detecten sovint en població general.

RESUMEN

Introducción: La exposición a metales, elementos traza, tierras raras y otros elementos químicos inorgánicos está muy extendida. Aun así, son todavía pocos los países y las ciudades que realizan estudios de biomonitorización para caracterizar la contaminación por estos compuestos en muestras representativas de la población general. Tampoco es habitual determinar la concentración de metales en pacientes con cáncer de páncreas, ni la relación entre concentraciones de elementos traza y exposiciones ocupacionales en pacientes con cáncer de páncreas exocrino para entender mejor la relación entre estas exposiciones y el riesgo y evolución de la enfermedad.

Objetivos: Los objetivos principales de la tesis son averiguar si la exposición laboral influye en la concentración de metales en uñas en pacientes con cáncer de páncreas y analizar si estos biomarcadores pueden estar sesgados por la propia progresión de la enfermedad. El otro objetivo principal es analizar la contaminación de la población general por metales, elementos traza, tierras raras y otros elementos químicos inorgánicos. Los objetivos específicos son: a) Analizar la relación entre la historia ocupacional y la concentración de metales traza en uñas en pacientes con cáncer de páncreas exocrino, teniendo en cuenta el efecto de la dieta y cómo la progresión de la enfermedad podría modificar estas concentraciones en función de diferentes eventos clínicos. b) Analizar las concentraciones en sangre de metales, otros elementos traza y tierras raras en población general adulta de la ciudad de Barcelona, y su relación con diferentes variables socioeconómicas y de estilo de vida

Metodología: El estudio de la historia ocupacional y la concentración de metales traza y el análisis de cómo la progresión de la enfermedad podría modificar la concentración de estos metales se ha realizado en enfermos de cáncer de páncreas del estudio PANKRAS II, un estudio multicéntrico prospectivo de la epidemiología clínica y molecular de la patología pancreático-biliar. Se reclutaron 602 pacientes procedentes de 5 hospitales generales del nordeste de la península ibérica con patologías relacionadas con el páncreas, de los cuales 185 eran pacientes con cáncer de páncreas. Los análisis que presentamos se basan en estos pacientes. El estudio de las concentraciones en sangre de metales, otros elementos traza y tierras raras en población general se ha realizado en el marco del estudio de la Encuesta de Salud Pública de Barcelona del año 2016.

Resultados: Los pacientes expuestos laboralmente a hidrocarburos aromáticos (HA) tenían concentraciones más altas de cadmio, manganeso, plomo, hierro y vanadio, mientras que los expuestos a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) tenían concentraciones más altas de vanadio y plomo. Los pacientes expuestos laboralmente a pesticidas tenían concentraciones más elevadas de cadmio y manganeso. Las concentraciones más altas de vanadio, plomo y arsénico estaban relacionadas con la exposición al formaldehído. Por otra parte, las concentraciones medias de los elementos traza de las uñas de los pies estaban débilmente o nada influenciadas por

el intervalo entre el primer síntoma de cáncer de páncreas y la fecha de recogida de las uñas de los pies. Finalmente, se detectaron los 50 metales, elementos traza, tierras raras y otros elementos químicos estudiados en la población general de Barcelona. Se detectaron plomo, plata, arsénico, cadmio, mercurio, antimonio, estroncio, talio y seis elementos esenciales en más del 70% de la población.

Conclusiones: Los resultados de la investigación apoyan algunas de las hipótesis planteadas: que la exposición laboral es uno de los factores causales de las concentraciones de algunos metales en uñas de los pacientes con cáncer de páncreas; que las uñas como biomarcadores de exposición en individuos que tienen cáncer de páncreas exocrino no están sesgadas por procesos metabólicos inherentes a la enfermedad; y que los metales, elementos traza y contaminantes emergentes como las tierras raras y otros elementos químicos inorgánicos se detectan con frecuencia en población general.

ABSTRACT

Introduction: Exposure to metals, trace elements, rare earths, and other inorganic chemical elements is widespread. Even so, few countries and cities carry out biomonitoring studies to characterize contamination by these compounds in representative samples of the general population. It is also uncommon to determine metal concentrations in patients with pancreatic cancer —and the relationship between concentrations of trace elements and occupational exposures in patients with exocrine pancreatic cancer— to better understand the link between these exposures and the risk and progression of the disease.

Objectives: The main objectives of this thesis are to find out whether occupational exposure influences metal concentrations in nails of pancreatic cancer patients and to analyze whether these biomarkers may be biased by the progression of the disease itself. The other main objective is to analyze the general population's contamination by metals, trace elements, rare earths, and other inorganic chemical elements. The specific objectives are: a) To analyze the relationship between occupational history and trace metal concentration in nails of patients with exocrine pancreatic cancer, considering the effect of diet and how disease progression could alter these concentrations depending on different clinical events; b) To analyze blood concentration of metals, other trace elements, and rare earths in the adult general population of Barcelona city, and its relationship with different socioeconomic and lifestyle variables.

Methodology: The study of occupational history and trace metal concentration and the analysis of how disease progression might affect the concentration of these metals was carried out in pancreatic cancer patients from the PANKRAS II study, a multicenter prospective study of the clinical and molecular epidemiology of pancreatic-biliary pathology. A total of 602 patients with pancreatic-related pathologies were recruited from five general hospitals in the northeast of the Iberian Peninsula. 185 of them were pancreatic cancer patients. The analyses presented here are based on these patients. The study of the in-blood concentration of metal, rare earth and other trace elements in the general population was conducted within the framework of the 2016 Public Health Survey of Barcelona.

Findings: Patients occupationally exposed to aromatic hydrocarbons (AH) presented higher concentrations of cadmium, manganese, lead, iron, and vanadium, while those exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) showed higher concentrations of vanadium and lead. Patients occupationally exposed to pesticides had higher levels of cadmium and manganese. The highest concentrations of vanadium, lead, and arsenic were associated with exposure to formaldehyde. Furthermore, the mean concentrations of trace elements in toenails were weakly or not at all influenced by the interval between the first symptom of pancreatic cancer and the date of toenail sample collection. Finally, all 50 metals, trace elements, rare earths, and other chemical elements studied were detected in the general population of Barcelona. Lead, silver,

arsenic, cadmium, mercury, antimony, strontium, thallium, and six essential elements were detected in over 70% of the population.

Conclusions: The research results support some of the hypotheses proposed: that occupational exposure is one of the causal factors that explain the concentrations of certain metals in the nails of pancreatic cancer patients; that nails as exposure biomarkers in individuals with exocrine pancreatic cancer are not biased by metabolic processes inherent to the disease; and that metals, trace elements, and emerging pollutants —such as rare earths and other inorganic chemical elements— are frequently detected in the general population.

ÍNDEX DETALLAT

Agraïments 3

Presentació 5

Índex general 7

Resum / Resumen / Abstract 9

Índex detallat 15

Llistat d'abreviacions 19

1. Introducció 21

1.1. Introducció General 21

1.2. Fonts d'exposició a metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics en humans 24

1.3. Vies d'exposició en humans 31

1.4. Biomonitorització 32

1.4.1. Matrius biològiques 35

1.5. Exposicions ocupacionals a metalls i altres elements essencials en humans 36

1.6. Variables sociodemogràfiques, historial de salut, estils de vida i dieta i exposició a metalls 37

1.7. Efectes en la salut de les concentracions de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics en humans 38

1.7.1. Influència del biaix de la malaltia en les concentracions de metalls en humans 40

1.8. Justificació 41

2. Hipòtesis i objectius 43

2.1. Hipòtesis 43

2.2. Objectius 43

3. Metodologia 46

3.1. Estudi multicèntric prospectiu sobre l'epidemiologia clínica i molecular de la patologia pancreàtica biliar: PANKRAS II 46

3.1.1. Selecció de pacients 46

3.1.2. Variables sociodemogràfiques, clíniques i de progressió de la malaltia 49

3.1.2.1. Entrevistes personals i historial ocupacional 49

3.1.2.2. Entrevistes personals i simptomatologia 50
3.1.2.3. Influència de la progressió de la malaltia 51
3.1.3. Determinació dels metalls i elements traça 51
3.2. Enquesta de Salut de Barcelona (ESB) 2016 52
3.2.1. Selecció dels participants 53
3.2.2. Estudi transversal d'una submostra de participants de l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB) 2016 53
3.2.3. Variables sociodemogràfiques i antropomètriques 54
3.2.4. Determinació dels metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics 55
3.3. Comparació de la determinació de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics 56
4. Resultats 60
5. Discussió 158
5.1. Principals troballes 158
5.1.1. Les concentracions de metalls i elements traça en ungles de malalts de càncer de pàncrees estan relacionades amb la història ocupacional dels pacients 158
5.1.2. Les concentracions de metalls i elements traça en ungles de malalts de càncer de pàncrees no es veuen afectades per la progressió de la malaltia 158
5.1.3. Dels 50 metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics, 14 es detecten en el 70% de la població general adulta de Barcelona i les seves concentracions estan relacionades amb variables sociodemogràfiques 159
5.1.4. Altres consideracions 160
5.2. Aspectes metodològics: limitacions i fortaleses 160
5.2.1. Biaixos i variables de confusió 160
5.2.2. Disseny de l'estudi 161
5.2.3. Mesura de l'exposició 163
5.2.4. Validesa externa 164
5.3. Implicacions per a la salut pública 165
5.4. Continuïtat i futures línies de recerca 166
6. Conclusions 170
Bibliografia 172

Annexes 189

Annex 1: Publicacions relacionades 190

Annex 1A: Article
Porta M, Pumarega J, Amaral A, Genkinger JM, Camargo J, Mucci L, et al. Influence of KRAS mutations, persistent organic pollutants, and trace elements on survival from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Environ Res*, 2020; 190: 109781. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109781 190

Annex 2: Qüestionaris de l'estudi col·laboratiu PANKras II 220

Annex 2A: Imprès de l'entrevista al pacient (IEP) 220

Annex 2B: Imprès de diagnòstic clínic (IDC) 231

Annex 2C: Imprès de revisió Anatòmica Patològica (IAP) 244

Annex 2D: Imprès d'antecedents familiars (IAFam) 248

Annex 3: Criteris generals de codificació mitjançant la CNO-94 (ISCO-88) 252

Annex 4: Criteris concrets de codificació mitjançant la CNO-94 (ISCO-88) 253

Annex 5: Criteris específics per als 'fumigadors' 255

Annex 6: Criteris generals utilitzats pels experts higienistes 256

Annex 7: Criteris específics utilitzats pels experts higienistes 257

Annex 8: Curriculum vitae 259

Annex 9: Notícies en premsa sobre els articles de la present tesi 262

Annex 10: Llistat de publicacions del Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC PSMAR) sobre metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics 263

Annex 11: Activitats científiques de la doctoranda 268

LLISTAT D'ABREVIACIONS

ACSA = Agència de Salut Alimentària de Catalunya
AESAN = Agència Espanyola de Seguretat Alimentària i Nutrició
ASPB = Agència de Salut Pública de Barcelona
CDC = Centre de Control de Malalties dels Estats Units d'Amèrica
CHMS = Enquesta Canadenca de Mesures de Salut
CINE = Classificació d'Estudis Internacional Normalitzada
CNO = Classificació Nacional d'Ocupacions
COPs = Contaminants orgànics persistents
COs = Compostos organoclorats
CPE = Càncer de pàncrees exocrí
CSBE = Càncer del sistema biliar extrahepàtic
EFSA = Autoritat Europea de Seguretat Alimentària
EPA = Agència de Protecció del Medi Ambient
EPICURO = Estudi espanyol del càncer de bufeta
ERCP = Colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica
ESB = Enquesta de Salut de Barcelona
FDA = Administració d'Aliments i Medicaments dels Estats Units
FINJEM = Matriu d'exposició laboral finesa
HA = Hidrocarburs aromàtics
HAP = Hidrocarburs aromàtics policíclics
HBM = Biomonitorització Humana
HI = Higienistes industrials
IARC = Agència Internacional per a la Recerca del Càncer
IMC = Índex de massa corporal
INISH = Institut Nacional de Seguretat i Higiene
ISCO = Classificació internacional estàndard de les ocupacions
ISE = Interval de temps entre el primer símptoma de la malaltia i l'extracció de sang
iST = Interval de temps entre el primer símptoma de la malaltia i la recollida d'ungles dels peus
MXens = Carburs i nitrurs de metalls de transició
NHANES = Enquesta Nacional d'Examen de Salut i Nutrició dels Estats Units d'Amèrica
NIOSH = Institut Nacional de Seguretat en el Treball dels Estats Units d'Amèrica
PANKRAS II = Estudi multicèntric prospectiu sobre el paper de les mutacions en el gen K-ras i altres alteracions genètiques en el diagnòstic, pronòstic i etiologia del càncer de pàncrees i altres patologies pancreàtico-biliars
PBDEs = Èters difenílics polibromats
PCBs = Bifenils policlorats
ROS = Espècies reactives d'oxigen
TC = Tomografia axial computeritzada
TNM = Tumor-node-metàstasi
TP53 = Gen supressor de tumors P53

1. Introducció

En el present capítol es detallen tant el context com els antecedents en els quals se situa la recerca d'aquesta tesi. També s'exposen, en el capítol de resultats, les publicacions que s'inclouen en ella.

1.1. Introducció General

Els metalls, terres rares i altres elements inorgànics constitueixen el gruix principal de la taula periòdica dels elements. Alguns són essencials per la vida, com ara el coure, el manganès, el seleni i el zinc, mentre que d'altres són perjudicials per als humans i pels ecosistemes.

Entre els anys 1990 i 2019, la incidència mundial de càncer d'inici precoç va augmentar un 79,1% i el nombre de morts per càncer d'inici precoç va augmentar un 27,7%[1,2]. Durant aquest període, els càncers més freqüents van ser els de mama, tot i que també es va detectar un increment ràpid en altres tipus de càncer, com el de tràquea, pròstata i càncers relacionats amb el sistema digestiu[3,4]. Es preveu que aquestes tendències continuïn augmentant fins a un 31% més de casos per al 2030[5].

Aquesta tendència és global, però les diferències entre països són importants i poden ser degudes a les desigualtats en la salut[5], sobretot en les desigualtats en les condicions de vida i de treball entre altres factors determinants socials de la salut. L'accés a menjar de qualitat i a informació nutricional també és bàsic[6].

Els factors de risc que podrien estar impulsant aquest augment inclouen el consum d'alcohol, el tabaquisme, dietes riques en carn i sal, així com l'obesitat i la inactivitat física. L'evidència suggereix un paper etiològic de les exposicions als factors de risc en la vida primerenca i l'edat adulta jove, tot i que els efectes específics de les exposicions individuals encara són desconeguts en gran manera[2]. Les exposicions ambientals[7,8,9] i el microbioma són altres factors de risc.

Tot i això, les causes exactes encara no estan del tot clares, i es necessiten més estudis per comprendre millor aquest fenomen global.

L'evidència científica suggereix que només una petita part de les malalties humanes es poden atribuir únicament a factors genètics[10,11].

Els factors ambientals, com la contaminació, tenen un paper important en la salut global. L'any 2015, la contaminació es va relacionar amb nou milions de morts prematures a tot el món, tres vegades més que la sida, la tuberculosi i la malària juntes, que van representar el 16% de total de morts global. Només la contaminació de l'aire va ser la responsable d'uns 6,5 milions d'aquestes morts, i l'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que la contaminació de l'aire exterior i domèstic causa al voltant de set milions de morts anualment. Les dades a 2019 confirmen que la contaminació continua causant aproximadament nou milions de morts a l'any[12,13].

El veritable impacte de la contaminació pot estar subestimat, ja que encara es desconeixen molts efectes dels contaminants químics i com interactuen amb factors

genètics i altres exposicions ambientals, que junts formen l'exposoma (vegeu figura 1). A més, alguns impactes de la contaminació sobre la salut es poden transmetre entre generacions[14].

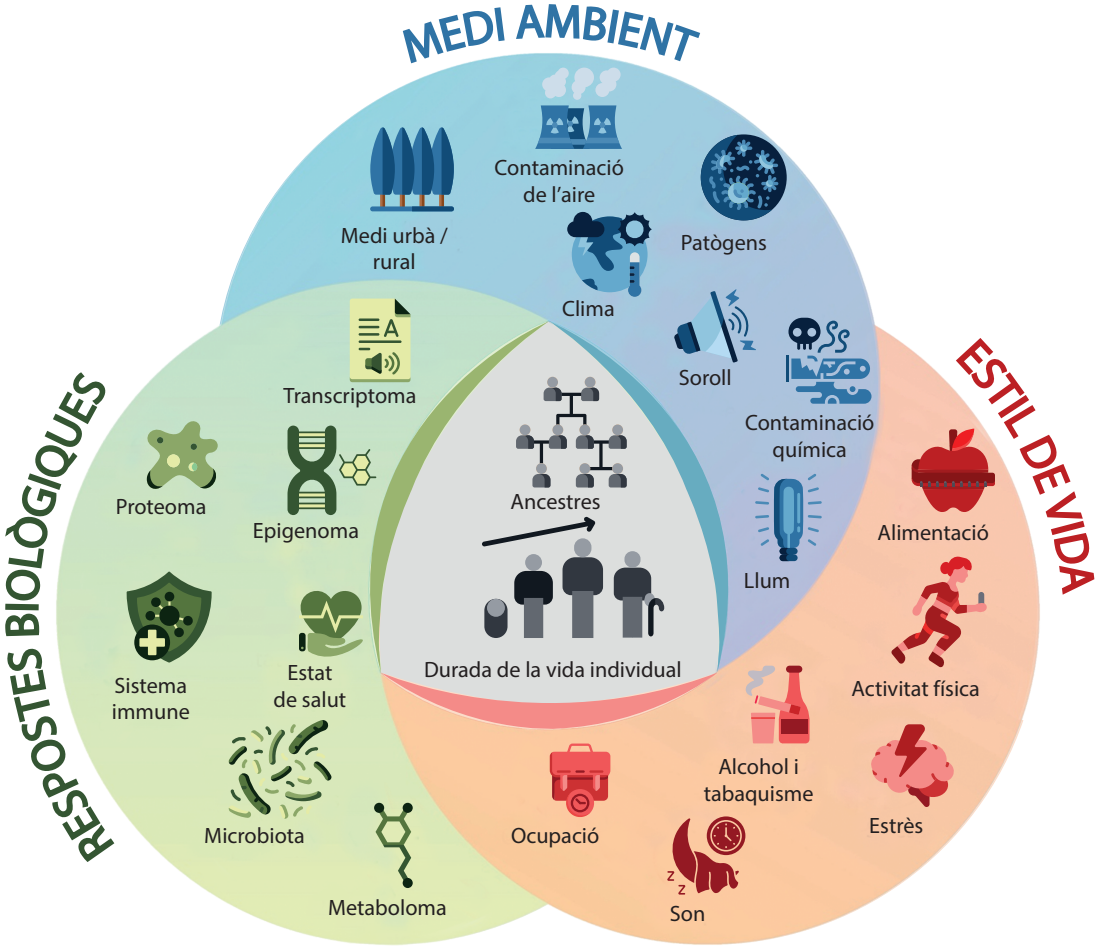


Figura 1. Les interaccions gen-ambient són la base de la majoria de les malalties humanes cròniques. Font: Adaptada de Oskar Karlsson, Chemical safety and the exposome, Emerging Contaminants, Volume 9, Issue 2,2023,100225, ISSN 2405-6650, https://doi.org/10.1016/j.emcon.2023.100225.

Els estudis epidemiològics tenen un paper important a l'hora de quantificar com les exposicions químiques ambientals influeixen en el risc de contraure malalties[10,15,16]. Aquests estudis s'enfronten a diversos reptes que els poden esbiaixar quan es busquen senyals d'associacions entre l'exposició química i la salut. Els reptes inclouen estimar amb precisió l'exposició química, no confondre les causes de l'exposició i la malaltia[17,18,19], identificar períodes de major vulnerabilitat a l'exposició a productes químics com ara l'exposició laboral i determinar els efectes de les mescles químiques.

Els biomarcadors proporcionen estimacions objectives i quantitatives de l'exposició química absorbida. Centenars de substàncies químiques es poden mesurar de manera

sensible i específica en una varietat de bioespècimens, com ara sang, orina, llet materna, cabells i retalls d'ungles dels peus[20]. Les mostres biològiques s'han de recollir de manera que es garanteixi que qualsevol biomarcador, les concentracions del qual es determinin, seran causalment rellevants i vàlides per a les hipòtesis d'estudi. En el cas d'estudis centrats en pacients, com pot ser en el cas de pacients de càncers, si es trien biomarcadors d'exposició en sang per provar una hipòtesi etiològica, s'han de determinar en un moment en què no es vegin alterats per la progressió de la malaltia. Tampoc serien vàlids els biomarcadors que només reflecteixen una exposició recent si el que es planteja és la hipòtesi que l'exposició exerceix els seus efectes durant períodes llargs de temps. L'organització del treball de camp dels estudis epidemiològics ha de tenir també en compte, en el cas de l'exemple de la sang, que les concentracions sanguínies de colesterol, triglicèrids i paràmetres bioquímics relacionats, així com les de compostos lipòfils de suposada importància etiològica, poden canviar durant la progressió de la malaltia en els mesos previs a la clínica aparició, diagnòstic i recollida de sang[21]. Els estudis que utilitzen biomarcadors d'exposició en individus que ja tenen càncer (asimptomàtic o simptomàtic) poden estar esbiaixats per processos metabòlics inherents a la malaltia. Això s'ha demostrat (en estudis previs del grup de recerca en el que la doctoranda ha realitzat la present tesi) per als compostos organoclorats (COs) en mostres de sang d'individus diagnosticats amb càncer de pàncrees, en qui l'interval de temps entre el primer símptoma de la malaltia i l'extracció de sang (ISE) es va associar amb concentracions sèriques de lípids totals i COs.

Encara que aquests principis són generalment acceptats en termes teòrics, a la pràctica s'apliquen de manera menys coherent o àmplia del necessari. Les condicions del camp d'estudi, els procediments i les mesures, poden necessitar un control més estricte i, particularment, un informe més sistemàtic a la literatura[22,23,24]. Encara que existeixen coneixements sobre els canvis de lípids durant el prediagnòstic en fases del càncer, se sap poc sobre la cinètica dels agents lipòfils durant aquests períodes. Poc se sap també sobre la toxicocinètica i la toxicodinàmica dels elements traça, dels metalls pesants i altres elements químics inorgànics durant la formació del tumor i la seva progressió, especialment pel que fa a la metodologia i les implicacions que tenen per a la investigació els possibles papers etiològics en càncer[17,18].

Els valors de referència de la biovigilància humana són estimacions estadístiques que indiquen el marge superior de l'exposició de fons a una substància química determinada en un moment determinat. Les dades de biovigilància públiques sobre les concentracions de productes químics ambientals a diferents poblacions generals ens ajuden en la interpretació[20,25].

Aquesta tesi vol contribuir al coneixement de les concentracions en sang en població general d'algunes d'aquestes exposicions ambientals com són els metalls, terres rares i altres químics, i la seva relació amb certes variables socioeconòmiques[26]. També estudia l'exposició laboral i la influència de la malaltia sobre els valors de concentració d'aquests contaminants en ungles en malalts de càncer de pàncrees exocrí[27,28].

Les interaccions genètico-ambientals són també especialment rellevants en l'estudi de l'etiologia del càncer de pàncrees[29]. Als factors demogràfics, genètics i clínics cal afegir diferents factors ambientals, incloent els lligats a estils de vida com el consum

de tabac i la dieta tal com s'explica amb més detall als apartats 1.6 i 1.7 d'aquesta mateixa Introducció.

1.2. Fonts d'exposició a metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics en humans

Els organismes vius han emprat els metalls per evolucionar. D'aquesta manera, han aprofitat alguns elements metàl·lics per efectuar funcions biològiques essencials, com ara el transport d'oxigen, l'estabilització d'estructures macromoleculars o la realització de processos enzimàtics. La taula 1 mostra els elements inorgànics essencials i alguns dels seus papers coneguts en biologia[30]. Resulten sobretot importants els elements metàl·lics de la taula periòdica[31] (vegeu figura 2).

Molts d'aquests metalls es trobaven en concentracions inferiors a mmol/m^3 als ecosistemes aquàtics, segons revelen les primeres determinacions efectuades als anys setanta del segle passat, període en el qual va créixer l'interès en la contaminació ambiental. No obstant això, aquests anomenats metalls traça (g)[32,33] s'han convertit actualment en tòxics potencials per l'augment de la seva presència a l'atmosfera o als ecosistemes a causa de les activitats tecnològiques extractives i l'ús de combustibles fòssils. Ara bé, la perillositat que comporten dependrà no només de la seva disponibilitat en el medi, sinó també de la seva especiació química i biodisponibilitat[34]. Aquesta última depèn de diversos factors físics, químics i biològics i determina si la seva presència sistèmica resulta segura o perjudicial. Entre els factors físics que contribueixen a la biodisponibilitat dels metalls destaquen la temperatura, l'associació de fases i l'adsorció. Respecte als factors químics, com alguns components que afecten la cinètica de complexos metàl·lics, l'especiació química en estat d'equilibri i la solubilitat en lípids i els coeficients de repartició de l'aigua, exerceixen un paper important en la solubilitat i la disponibilitat[35]. La transferència a les xarxes tròfiques, les adaptacions bioquímiques o fisiològiques i les característiques de les espècies conformen els factors biològics que afecten la seva biodisponibilitat[36].

Funcions biològiques dels ions metàl·lics seleccionats	
Metall	**Funció**
Sodi	Transportador de càrrega; equilibri osmòtic
Potassi	Transportador de càrrega; equilibri osmòtic
Magnesi	Estructura; hidrolasa; isomerasa
Calci	Estructura; activador; transportador de càrrega
Vanadi	Fixació del nitrogen; oxidades
Crom	Desconeguda, possible participació en la tolerància a la glucosa
Molibdè	Fixació del nitrogen; oxidades; transferència d'oxo
Tungstè	Deshidrogenasa
Manganès	Fotosíntesi; oxidades; estructura
Ferro	Oxidades; transport i emmagatzematge d'oxigen; transferència d'electrons; fixació del nitrogen
Cobalt	Oxidades; transferència de grups alquil
Níquel	Hidrogenasa; hidrolasa
Coure	Oxidades; transport de diòxigen; transferència d'electrons
Zinc	Estructura; hidrolasa

Taula 1. Funcions biològiques d'alguns metalls en plantes i altres organismes. Font: Adaptada de Stephen J. Lippard i Jeremy M. Berg: Principles of Bioinorganic Chemistry. Mill Valley, Calif: University Science Books, 1994. Print.

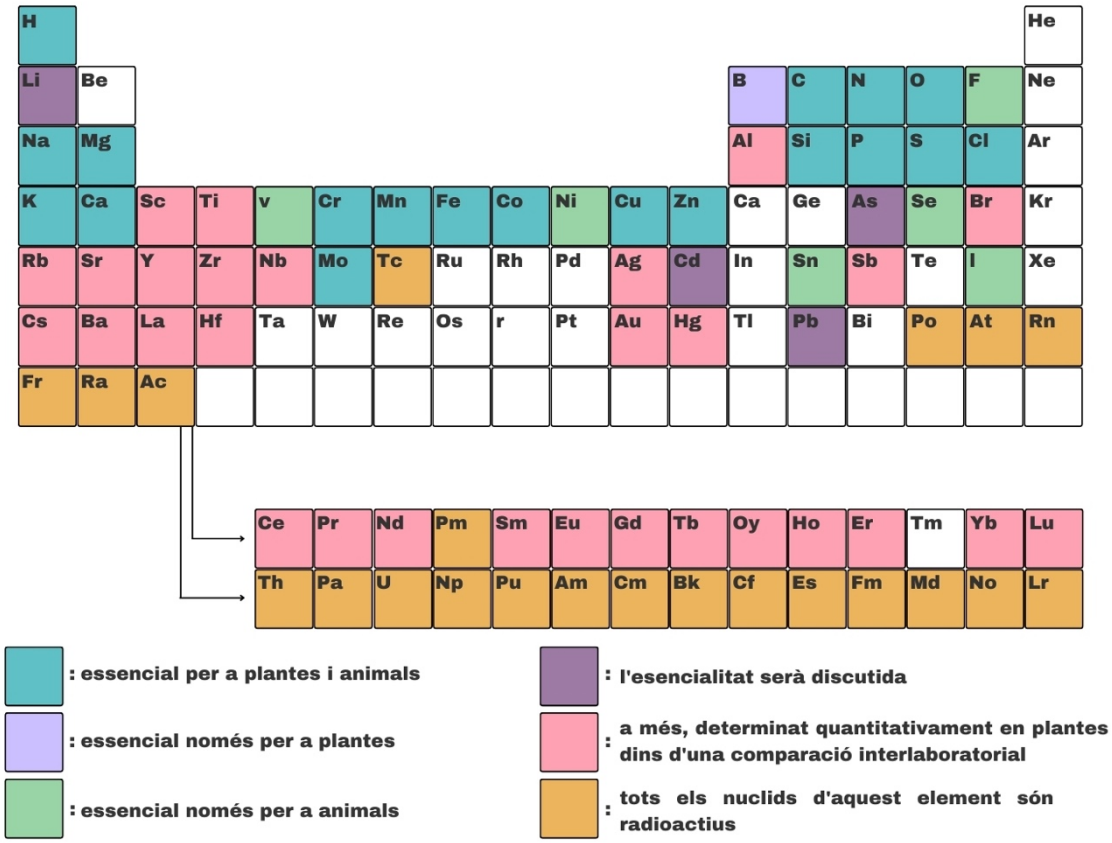


Figura 2. Sistema periòdic d'elements identificant els elements essencials per als éssers vius. Font: Adaptada de Stephen J. Lippard i Jeremy M. Berg: Principles of Bioinorganic Chemistry. Mill Valley, Calif: University Science Books, 1994. Print.

Alguns metalls, com el magnesi, el ferro i el manganès, entre d'altres, els podríem classificar com a nutrients essencials sense els quals els organismes no tindrien un bon funcionament (vegeu figura 2). Uns altres els descriuríem com a innocus o inerts, és a dir, sense cap efecte evident, com la plata, l'or, el tàntal o el platí, que s'utilitzen molt en implants. Finalment, n'hi ha d'altres que es poden considerar estimulants i que s'han fet servir amb finalitats terapèutiques, com ara el zinc i el mercuri, per exemple. Cal tenir en compte, però, que l'excés d'exposició a metalls en els organismes pot provocar efectes nocius a causa de la seva reactivitat[37]. L'escorça terrestre és un reservori natural de tots els elements químics de la biosfera. Més del 99% de la massa total de l'escorça terrestre consta només de 8 dels 82 elements naturals. Es compon d'un 46,4% d'oxigen, un 28,15% de silici, un 8,23% d'alumini, un 5,63% de ferro, un 4,15% de calci, un 2,36% de sodi, un 2,33% de magnesi i un 2,09% de potassi. Dels vuit elements més comuns a l'escorça terrestre, l'oxigen i el silici són els únics no-metalls. Els altres 80 elements de la taula periòdica representen menys de l'1% del total (vegeu figura 3).

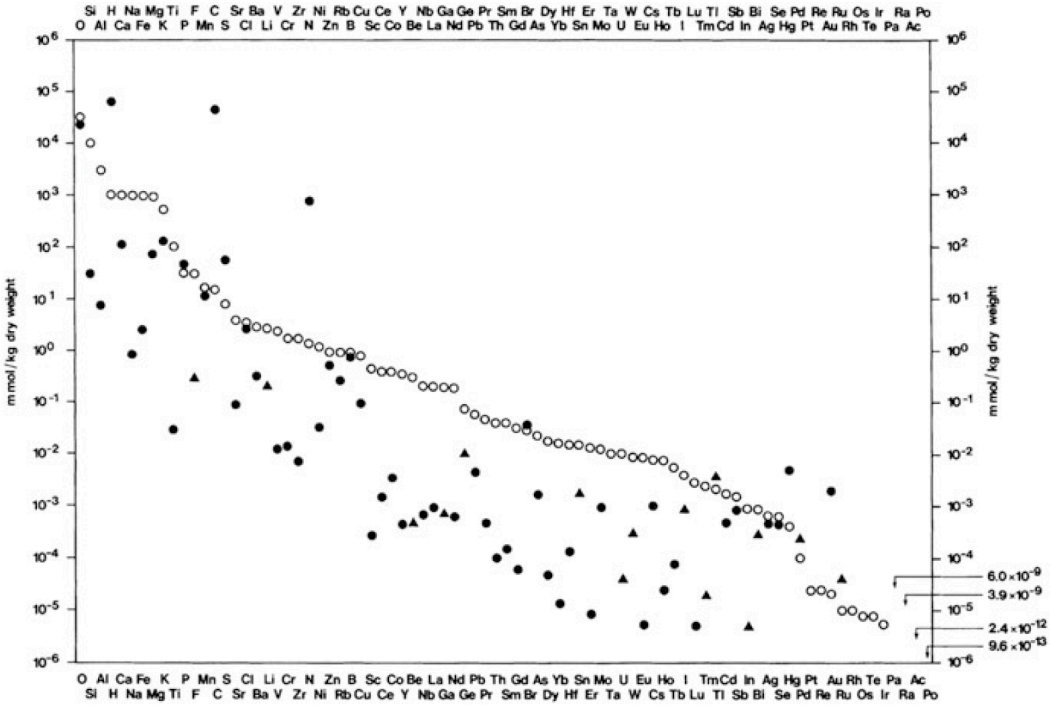


Figura 3. Concentració de 82 elements naturals en plantes (punts plens) i a l'escorça terrestre (punts buits). Font: Bernd Markert, Stefan Fränzle and Simone Wünschmann. Chemical Evolution: The Biological System of the Elements. 2015th ed. Cham: Springer International Publishing AG, 2015. Web.

En el medi ambient, els metalls es troben presents en mescles de composició i concentracions variables[38]. Activitats humanes, com ara l'activitat extractiva i l'ús de combustibles fòssils, han contribuït a un augment enorme de la contaminació ambiental per metalls. Això podria ser degut a l'ús de fertilitzants fosfàtics a llarg termini, l'aplicació de fangs de depuradora, la pols de les foses, als residus industrials i a les males pràctiques de reg a les terres agrícoles[39], entre altres causes. De fet, als sòls, els orígens de metalls pesants i metal·loides poden ser antropogènics, és a dir, causats per activitats industrials com la fosa, l'eliminació d'aigües residuals, la galvanoplàstia i les pràctiques mineres o de fonts naturals com ara les erupcions volcàniques, la meteorització, la deposició atmosfèrica elevada i l'erosió de les roques[39,40] (vegeu figura 4). Una altra font antropogènica als sòls són les deposicions d'aquests metalls que estan presents a l'aire a causa de les emissions de la indústria i el transport.

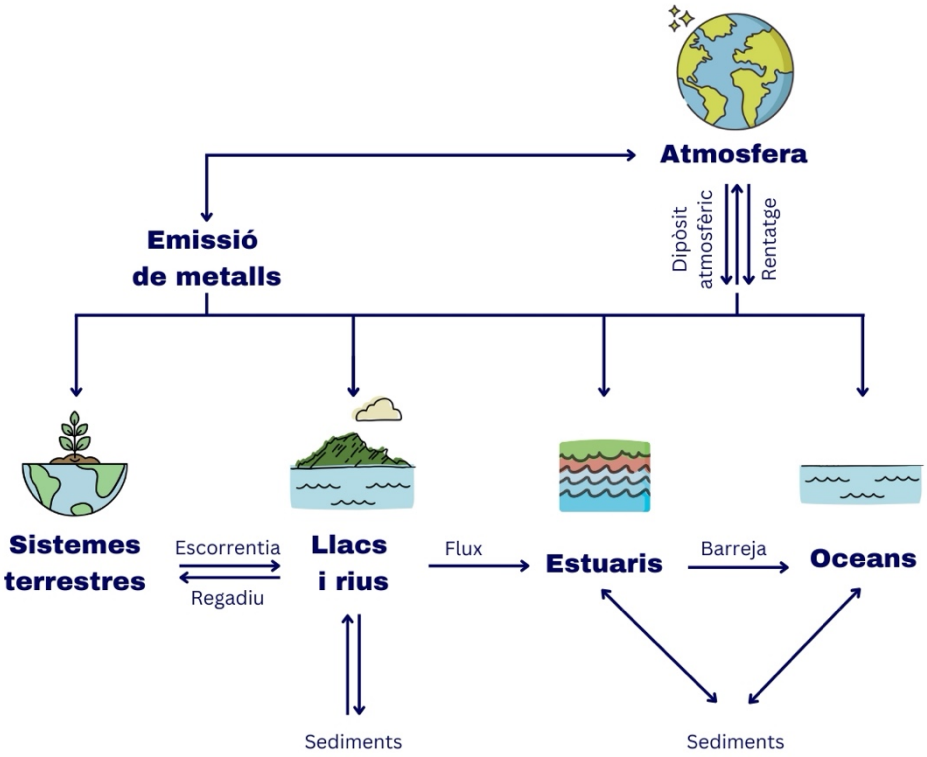


Figura 4. Rutes de transport dels elements traça, metalls i terres rares al medi ambient. Font: Adaptada de Goyer, R.A. and Clarkson, T.W. (2001): Toxic Effects of Metals. In: Klaasen, C.D., Ed. Casarett and Doullis. Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th Edition, McGraw-Hill, New York, 861-867. Capítol 23: Efectes tòxics dels metalls.

L'ús de catalitzadors, molts dels quals són metalls o compostos metàl·lics, resulta força usual a la indústria química actual. La producció de plàstics, com el clorur de polivinil, implica la utilització de compostos metàl·lics; en especial, com a estabilitzadors de calor. El xapat i la fabricació de lubricants són més exemples de l'ús industrial dels metalls. De fet, els usos industrials i comercials dels metalls augmenten de manera contínua[41]. En el desenvolupament de materials de tecnologia avançada s'han trobat noves aplicacions, més o menys familiars, per als elements metàl·lics. Així, s'han descobert usos nous en el desenvolupament i la producció de semiconductors, superconductors, vidres metàl·lics, aliatges magnètics i acers d'alta resistència i baix aliatge. En data més recent, també s'han creat utilitzacions noves en el sector de la nanotecnologia. En concret, s'han desenvolupat un nombre considerable de materials nous que contenen metalls o òxids metàl·lics. Alguns d'aquests materials es fan servir en el camp de la medicina, de forma que impliquen l'exposició en humans, i diversos altres poden causar exposició en la fabricació i alguns en usos finals. Els nanomaterials metàl·lics bidimensionals emergents [per exemple, els dicalcogenurs de metalls de transició com el disulfur de tungstè (WS2) i els MXens (carburs i nitrurs de metalls de transició)], se suggereixen per a diversos usos, incloses algunes aplicacions mèdiques[42,43,44]. Per altra banda, la transició a

noves formes d'energia neta, si bé redueix la contaminació per l'ús de combustibles fòssils[45], no deixa de provocar un augment considerable de la demanda de metalls/metal·loides.

L'acidificació del sòl i dels llacs per òxids de sofre i nitrogen ha augmentat la possibilitat d'efectes adversos dels metalls en el medi ambient. El transport a llarg abast de contaminants atmosfèrics no només contribueix a l'increment de la càrrega de metalls als ecosistemes, sinó que també altera la mobilitat dels metalls. L'augment de l'acidesa de les aigües superficials, inclosos els llacs, causada per la precipitació àcida i els canvis en les pràctiques forestals i agrícoles, pot elevar la mobilitat dels compostos metàl·lics, augmentant així l'exposició humana (vegeu figura 5)[46,47].

Respecte a quines concentracions de metalls són accessibles a escala biològica i estan disponibles al medi ambient, els esforços de biomonitorització revelen que molts metalls poden detectar-se en organismes, tot i que la seva incorporació als cossos com a espècies químiques carregades no resulta senzill. La càrrega corporal s'ha descrit mitjançant la biomonitorització de l'acumulació de diversos compostos metàl·lics. El grau, la composició i les concentracions de les espècies químiques no són deduïbles d'una manera senzilla de les concentracions ambientals predominants, ja que els processos d'absorció i distribució es mostren molt variables entre espècies i condicions ambientals. Tot i això, podem afirmar que els metalls són persistents en el medi ambient i estan subjectes a la bioacumulació a la cadena alimentària[48,49].

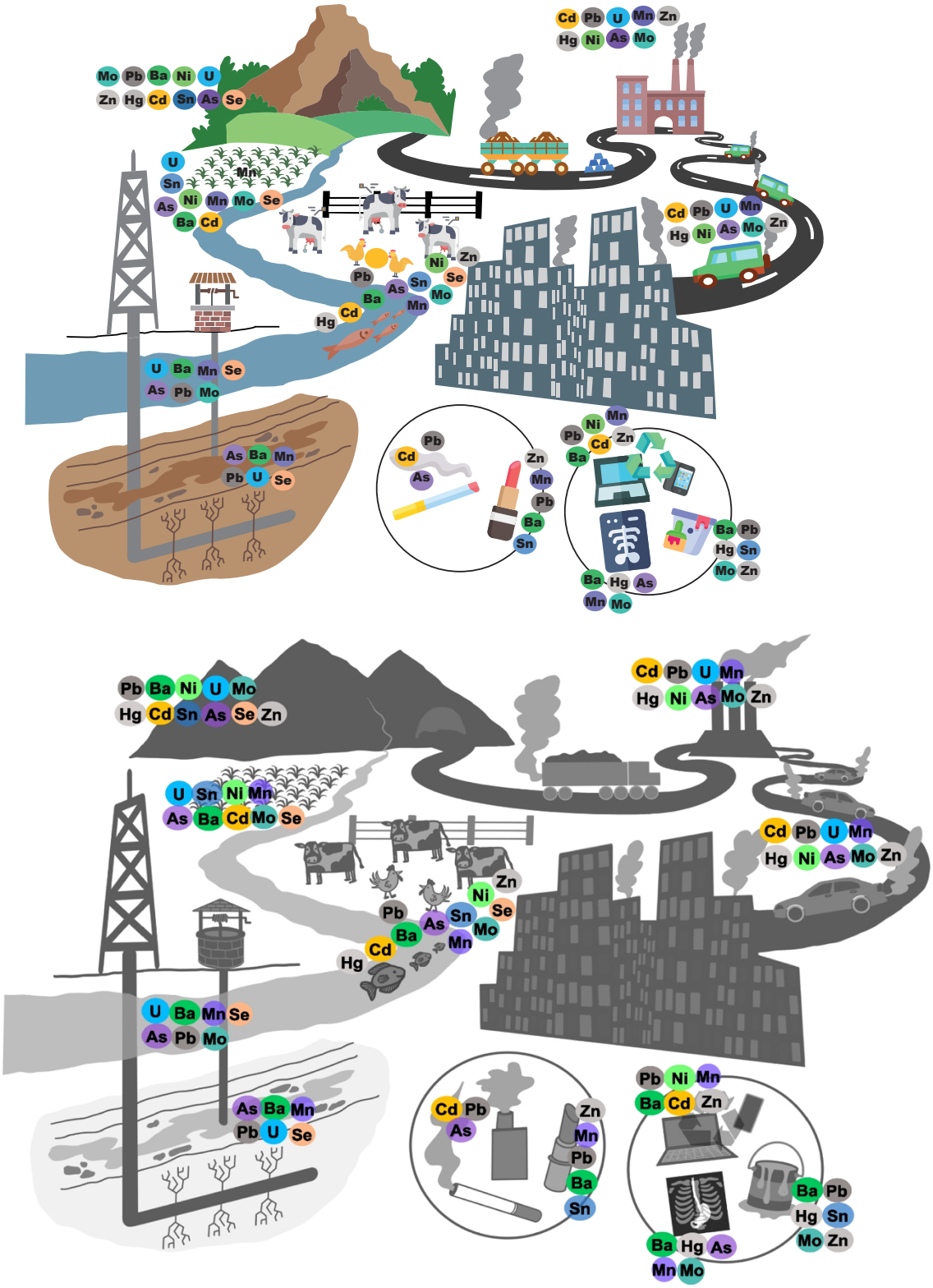


Figura 5. Resum gràfic de les principals fonts d'exposició per als metalls. Font: Adaptada de Martinez-Morata I, Sobel M, Téllez-Plaza M, Navas-Acien A, Howe CG, Sánchez TR. A State-of-the-Science Review on Metal Biomarkers. Curr Environ Health Rep. 2023; 10: 215-249. Doi: 10.1007/s40572-023-00402-x.

1.3. Vies d'exposició en humans

L'exposició a metalls de fonts externes pot produir-se a través de diverses vies: per inhalació, ingestió o penetració a la pell (vegeu figura 6). Si bé l'absorció dèrmica de compostos metàl·lics inorgànics sol ser baixa, per als compostos organometàl·lics pot resultar alta i provocar dosis substancials, de vegades letals. En concret, el plom, l'arsènic i el cadmi entren al cos a través dels aliments i de l'aigua, i s'absorbeixen al tracte gastrointestinal. Mentre el plom i l'arsènic també poden entrar per la pell, el cadmi, en canvi, també penetra a les vies respiratòries per inhalació[50].

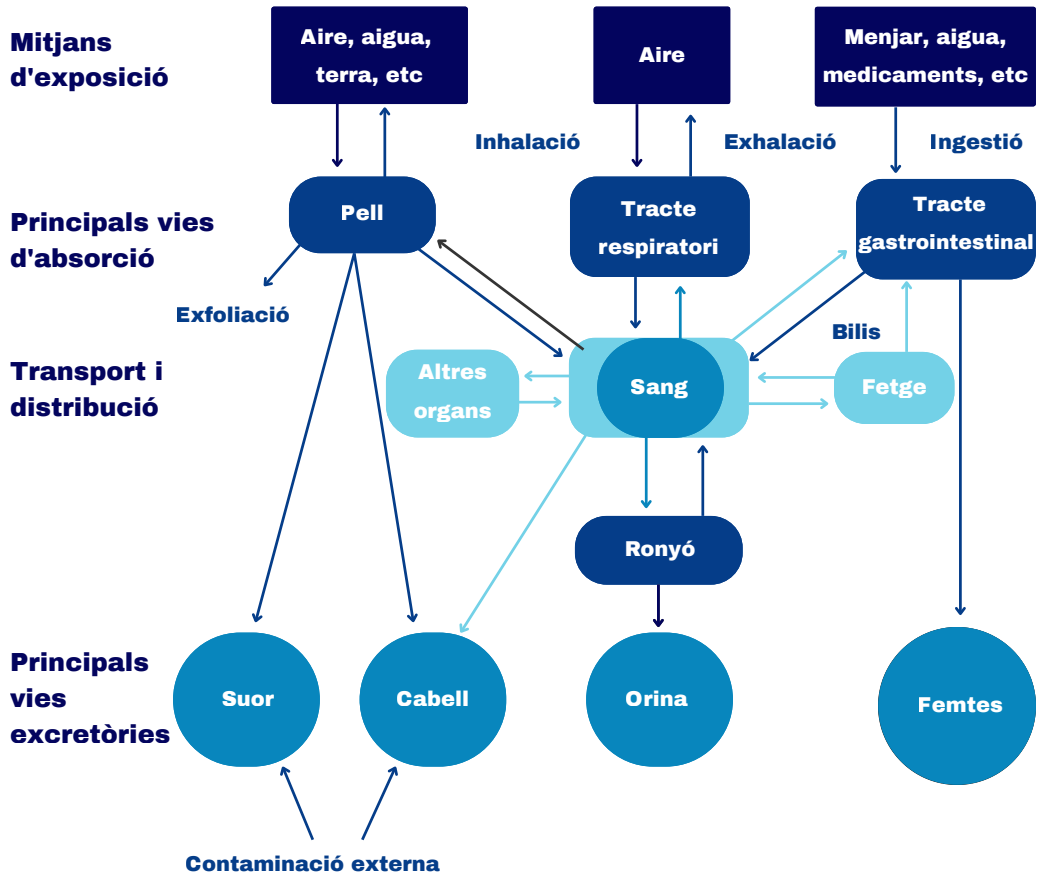


Figura 6. Metabolisme després de l'exposició a metalls per absorció cutània, inhalació i ingestió. Les fletxes indiquen com es transporten i distribueixen els metalls. Teixits que són especialment útils com a biomarcadors biològics s'identifiquen a les zones ombrejades. Font: Adaptada de Goyer, R.A. and Clarkson, T.W. (2001): Toxic Effects of Metals. In: Klaasen, C.D., Ed. Casarett and Doullis. Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th Edition, McGraw-Hill, New York, 861-867. Capítol 23: Efectes tòxics dels metalls.

Avui en dia, les nanopartícules organometàl·liques s'empren cada cop més en l'agricultura com a nano pesticides, nano fungicides i nano fertilitzants[51,52]. La via d'exposició laboral més important en aquest cas sol ser la inhalació. L'aire ambiental, excepte a les proximitats d'una font d'emissió, no influeix de forma significativa a

l'exposició total. No obstant això, pot contaminar el sòl i l'aigua, donant lloc a cultius i hortalisses contaminats, de manera que contribueix a l'exposició humana a través dels aliments[39,49,50]. L'aigua potable és, de vegades, una via important d'exposició. Tant si existeix o no contaminació local, la ingestió de metalls a través dels aliments i l'aigua potable suposa habitualment la principal via d'exposició de la població general. El consum de tabac, alcohol, cafè, cacau i d'altres hàbits també són vies d'exposició habituals[53,54,55].

1.4. Biomonitorització

La biomonitorització es defineix com la mesura de biomarcadors (elements o compostos químics i/o els seus productes biotransformats) en matrius biològiques humanes (teixits, fluids, ungles, cabells, òrgans). Mitjançant la biomonitorització podem mesurar la dosi interna d'una substància química com a resultat d'una exposició ambiental i/o ocupacional[25].

En els humans, la biomonitorització permet conèixer la càrrega corporal de metalls i altres elements i substàncies químiques en els individus d'una determinada població. Tot i les seves limitacions, els nombrosos estudis disponibles indiquen amb claredat que totes les poblacions del planeta es troben exposades a aquests contaminants ambientals (vegeu figura 6)[25,56].

Cada cop són més els països i les regions que duen a terme algun programa o estudi de biomonitorització de metalls. La Unió Europea (UE), per exemple, va posar en marxa l'acció europea per a la biomonitorització en humans (HBM)[57]. Aquesta proposta va estar elaborada per un consorci de 35 socis procedents de 27 països de la UE, la qual inclou científics, institucions i autoritats governamentals i no governamentals, així com la indústria. L'objectiu principal consistí a desenvolupar un enfocament coherent de l'HBM a Europa, tal com demanava l'ACCIÓ 3 del Pla d'Acció de Medi Ambient i Salut de la UE mitjançant la coordinació de les activitats de HBM en curs i planificades. Amb aquesta iniciativa s'explotaran els projectes i els programes de treball, així com les capacitats existents i planificades de HBM a Europa. El consorci investiga com avançar i millorar la comparabilitat de les dades de HBM a tot Europa. Dins de les substàncies prioritàries d'aquest pla anomenat HBM4EU, s'inclouen alguns metalls com ara el plom, l'arsènic, el cadmi, el mercuri i el crom VI, a més dels contaminants emergents[58].

Un altre programa de biomonitorització important és el del Centre de control de malalties dels Estats Units d'Amèrica (CDC). La base general és l'Enquesta Nacional d'Examen de Salut i Nutrició (NHANES), una enquesta representativa de la població civil no institucionalitzada dels EUA, amb disseny estratificat i mostres recollides en cicles biennals des de 1999, que cada dos anys elabora un informe nacional sobre l'exposició humana a productes químics ambientals. L'última actualització és de març de 2024. L'estudi es realitza amb una mostra aproximada de 2.500 participants per període d'enquesta. Aquestes mostres són processades pel Laboratori de Salut Ambiental del CDC mitjançant tècniques avançades com l'espectrometria de masses[59].

Per a sang, sèrum i orina, el CDC agrupa les dades en les seccions Analysis of Whole Blood, Serum and Urine Samples, NHANES 1999-2018; també hi ha una secció de

pooled serum per a 2005-2016 i una de mostra especial per fumadors per a 2011-2016)[59]. En aquest cas les dades de metalls i metal·loides estudiats inclouen antimoni en orina, arsènic i diferents compostos d'arsènic en orina, bari en orina, beril·li en orina, cadmi en sang i en orina, cessi en orina, crom en sang i en orina, cobalt en sang i en orina, coure en sèrum, plom en sang i en orina, manganès en sang i en orina, mercuri i diferents compostos de mercuri en sang i en orina, molibdè en sang i en orina, níquel en orina, platí en orina, seleni en sang i en sèrum, estronci en orina, tali en orina, estany en orina, tungstè en orina, urani en orina i zinc en sèrum[59].

A Canadà, la biomonitorització de productes químics ambientals en la població general es duu a terme des del 2007 a través de l'Enquesta Canadenca de Mesures de Salut (CHMS). Amb la disponibilitat de dades representatives a escala nacional de HBM durant els darrers deu anys, el Govern del Canadà ha dut a terme avaluacions de risc fent un cribratge per al cobalt, el seleni, el zinc, la plata i el tal·li utilitzant dades de HBM en el marc del Pla de Gestió de Productes Químics (CMP), una iniciativa establerta d'acord amb la Llei canadenca de protecció del medi ambient de 1999 (CEPA)[60,61,62,63,64]. Aquests grups elementals es van avaluar, ja que formaven part de 4.300 substàncies identificades com a prioritàries per a una avaluació posterior en el marc del CMP. Entre les prioritats identificades per a l'avaluació hi havia substàncies que contenien alumini, bismut, ceri, crom, germani, lantà, liti, neodimi, praseodimi, tel·luri, titani i itri. Alguns d'aquests grups, com l'alumini, són omnipresents en medis ambientals i en aliments, mentre que d'altres, inclosos els elements de terres rares (La, Ce, Nd, Pr, Y), tenen un potencial d'exposició limitat en la població general a causa de les seves concentracions generalment baixes en medis ambientals, en aliments i en productes, tot i que s'han trobat mostres de pols a l'interior de cases canadenques.

El programa italià de biomonitorització humana (HBM) d'elements químics, Program for Biomonitoring of the Exposure (PROBE), va començar el 2008 amb l'objectiu de proporcionar coneixements sobre l'avaluació de riscos de la població italiana després de l'exposició ambiental a metalls[65,66]. El projecte s'implementa mitjançant una campanya de HBM per a la producció de dades sobre 19 metalls a la sang i sèrum de subjectes que viuen en diferents regions italianes. Els metalls estudiats són: antimoni, beril·li, cadmi, crom, cobalt, iridi, plom, manganès, mercuri, molibdè, níquel, pal·ladi, platí, rodi, tal·li, estany, tungstè, urani i vanadi. La primera fase del projecte ha inclòs el desenvolupament i la validació de protocols de laboratori per a la recollida de fluids i la quantificació de metalls. La segona fase proporciona les dades de HBM expressades com a valors de referència (VR) per a la població italiana, amb l'objectiu de determinar el nivell de metalls en la població general no exposada ocupacionalment[65,66].

Si bé és cert que comencen a proliferar els programes de biomonitorització humana d'elements químics, no és menys cert que els estudis disponibles de biomonitorització de contaminants emergents com les terres rares i altres elements minoritaris són escassos[67,68]. És per aquest motiu que les dades disponibles pel que fa a la població general, així com la disposició de predictors sociodemogràfics[25,67,68,69,70,71,72,73,74,75], avui dia encara són limitats.

Els valors de referència obtinguts en aquests estudis de biovigilància humana ens permeten estimar el marge superior de l'exposició de fons a una substància química determinada, en un moment concret i en una població específica, de manera que per a

alguns metalls i elements traça (com el cas de Mo, Ni, As i Hg) poden diferir de forma destacada segons la població estudiada. Aquests valors de referència s'obtenen dels estudis de biovigilància en població general a escala nacional dels metalls i elements traça, principalment cadmi, plom, mercuri, coure, seleni, níquel i manganès.

D'altra banda, el concepte de població general s'entén com el conjunt d'habitants d'un territori o d'una regió geogràfica definida (país, comunitat autònoma, municipi...), independentment de factors com el gènere, l'ètnia, la situació professional, etcètera. Per tant, només en quedarien excloses aquelles persones ingressades en institucions sanitàries, penitenciàries o residències, entre d'altres; és a dir, la població institucionalitzada[76].

Disposem de dades dels països on s'han dut a terme aquestes recerques, entre ells els Estats Units, com hem esmentat abans, Alemanya, França i la República de Corea[59,71,72,73]. Cal destacar que només els Estats Units, el Canadà i Itàlia han estudiat 19 metalls, entre els quals hi ha l'antimoni, el beril·li, el cadmi, el cesi, el crom, el cobalt, l'iridi, el plom, el manganès, el mercuri, el molibdè, el níquel, el pal·ladi, el platí, el rodi, la plata, el tal·li, l'estany, el tungstè, l'urani, el vanadi i el zinc[59,60,61,62,63,64,70]. També cal considerar que les matrius on es determinen aquests contaminants difereixen entre països i en una mateixa població i que, per tant, no sempre són comparables.

En el cas d'exposicions ocupacionals, algunes agències governamentals –com la National Institute for Occupational Safety and Health NIOSH del CDC– fan biomonitorització dels nivells d'exposició de cadmi i plom per certs llocs de treball, però, en canvi, no indiquen límits d'exposició recomanats (REL) basats en aquesta biovigilància[77]. Hi ha altres organitzacions, però, que sí que han desenvolupat límits d'exposició fonamentats en la biovigilància. Així, la Conferència d'Higienistes Industrials del Govern dels Estats Units (ACGIH) publica una llista d'índexs d'exposició biològica (BEI®) per a uns 30 agents químics[78]. La fundació alemanya de recerca (DFG)[79], l'executiu de Salut i Seguretat (HSE) al Regne Unit[80], l'Agència francesa per a l'Alimentació, el Medi Ambient i Seguretat i Salut Laboral (ANSES)[81] i el Fons Suís d'Assegurança d'Accidents (Suva), també publiquen de manera periòdica llistes de límits d'exposició biològica[82].

A Espanya, l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB) duta a terme per l'Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), és la que fa més anys que realitza aquest tipus estudis, amb més edicions i productivitat científica[83,84]. L'any 2006, l'ASPB va presentar la cinquena ESB, la qual va incloure una exploració física i, per primera vegada, una extracció de sang –concebuda explícitament per al seguiment dels contaminants orgànics persistents (COPs)– en una mostra de participants, podent determinar les concentracions sèriques de 19 COPs en 231 subjectes[85]. L'any 2016 es va realitzar la sisena ESB, la segona que recol·lectava mostres de sang dels participants. En aquesta ocasió, a més dels COPs i els bifenils policlorats (PCBs) analitzats a la ESB de 2006, la ESB de 2016 també va incloure èters difenílics polibromats (PBDEs), hidrocarburs aromàtics policíclics (HAP) i 50 elements químics: metalls, elements traça essencials i terres rares, entre d'altres que han estat un dels objectes d'estudi en aquesta tesi[26,83].

La interpretació de les dades de biomonitorització de concentracions de metalls a l'orina, la sang, les ungles o el cabell, requereix un model toxicocinètic que mostri les

relacions entre les concentracions en els medis indicadors i les concentracions en els òrgans crítics i en el cos en conjunt. En funció del model toxicocinètic de cada metall, la matriu biològica idònia per determinar les concentracions pot variar. Per exemple, en el cas del cadmi està ben establert que a les poblacions que hi estan exposades, el cadmi urinari és un biomarcador fiable de l'acumulació del metall a l'escorça renal. En exposicions a llarg termini i de baix nivell, les concentracions de cadmi en orina en grup donen una indicació de la concentració als ronyons i de la càrrega corporal total. En casos individuals, cal tenir precaució a causa de la gran variabilitat entre subjectes; en el rang de valors de fons pot existir una influència de la diüresi (fins i tot després de l'estandardització de la creatinina) i una variació normal de les proteïnes urinàries[86].

Les dades de biomonitorització d'alta qualitat i sòlides poden proporcionar, des del punt de vista científic, una aportació inestimable per a l'avaluació i la gestió dels riscos relacionats amb l'exposició als metalls, tant en els llocs de treball com en la salut ambiental. Malauradament, no existeixen models toxicocinètics per a tots els metalls: en tenim pel cadmi, el plom inorgànic, el crom (III), el crom (VI), l'alumini, el manganès, el níquel i el cobalt, sobretot extrets de dades obtingudes en assajos clínics amb medicaments[86,87]. Els metalls tenen fonts i rutes d'exposició compartides i úniques; alguns metalls comparteixen vies d'absorció, transformació o eliminació comunes, mentre que altres difereixen en la seva ruta metabòlica, de manera que no tots els biomarcadors són mesures efectives d'exposició als metalls. A mesura que l'epidemiologia dels metalls abraça un enfocament multi-metall, o de mescles de metalls, i els panells metàl·lics s'expandeixen per incloure elements menys comunament investigats, com les terres rares, s'ha de valorar si els biomarcadors metàl·lics que estudiem ens donen mesures adequades d'exposició i entendre també com funciona la biotransformació metabòlica i l'eliminació de metalls per a la seva correcta interpretació[19,88].

1.4.1. Matrius biològiques

La sang, el sèrum i l'orina són les matrius més utilitzades i acceptades per a la biomonitorització humana, i les taules oficials dels programes de biomonitorització en població general dels diferents països, així com els valors de referència són determinats en aquestes matrius. La sang està composta de cèl·lules i plasma. El sèrum s'obté després de la coagulació. Els elements metàl·lics a la sang es distribueixen entre els compartiments no cel·lulars (plasma/sèrum) i intracel·lulars (eritròcits), les seves propietats químiques definiran l'afinitat per uns o altres (per exemple, plom i eritròcits). La sang reflecteix clarament l'exposició recent a aquests compostos i té una composició més constant que l'orina[56].

Tot i així, mostres en matrius biològiques menys convencionals (saliva, placenta, cabell, ungles, dents, llet materna) poden tenir alguns avantatges i proporcionar informació addicional[59,60,61,62,63,64,70,71,72,73]. Així com l'orina, la sang i els teixits estan en un flux dinàmic i d'aquí la importància de la toxicocinètica, els cabells i les ungles, en canvi, un cop s'han format, són expel·lits de la pell i, per tant, es mantenen al marge de les contínues activitats metabòliques del cos[86]. En el cas del cabell i les ungles, els seus components resulten indicadors de l'activitat metabòlica durant la seva formació,

que en el cabell són uns quants dies, mentre que les ungles triguen mesos a formar-se (creixen entre 0,9 mm-1,5 mm al mes). En ambdós casos, l'estructura exterior de queratina dura i relativament impermeable segella aquests components, mantenint-los al seu lloc durant molt més temps que la majoria dels altres teixits; per tant, poden considerar-se marcadors estables d'exposició passada[19,90,91]. Les mostres d'ungles i cabells també presenten avantatges alhora de l'anàlisi, ja que la presa de mostra és senzilla i no invasiva, l'emmagatzematge és fàcil i es pot fer a temperatura ambient i per molt de temps. A més, la disponibilitat de procediments normalitzats per a la recollida de mostres de cabells i ungles, la seva neteja i una instrumentació avançada per a la seva anàlisi, els ofereix avantatges per ser utilitzats com a biomarcadors[92,93]. Els metalls s'incorporen a les ungles durant la seva formació (12-18 mesos) des de la sang, els vasos limfàtics, els teixits corporals i l'epidermis, i reflecteixen les exposicions que s'han produït en aquests mesos[92]. Aquesta és una de les raons per al seu ús en estudis sobre etiologia de malalties tot i la variabilitat en funció del metall, les característiques dels individus, les fonts d'exposició i la distància entre la presa de mostra i l'exposició[89,96].

Si ho comparem amb els mètodes d'avaluació dietètica, els nivells de metalls en ungles reflecteixen la ingesta absoluta, la biodisponibilitat i les diferències individuals en l'adsorció i el metabolisme dels metalls. No obstant això, hi ha una sèrie de factors que poden influir en el contingut de metalls en ungles. Per exemple, l'edat, la menopausa, fumar i la forma química de l'element poden influir en la retenció corporal del metall a l'organisme. També poden ocórrer canvis a llarg termini en la dieta o canvis en el contingut dels metalls en els aliments, o canvis en l'exposició mateixa. Qualsevol d'aquests factors pot confondre associacions entre les exposicions a metalls a llarg termini amb la malaltia[94,95].

En la present tesi, les concentracions de metalls han estat determinades en diferents matrius. En el cas de l'estudi dels pacients amb càncer de pàncrees exocrí la matriu ha sigut les ungles del peu; en el cas de l'estudi de l'Enquesta de Salut de Barcelona les concentracions de metalls han estat determinades en sang. En aquesta tesi també s'ha estudiat com la progressió de la malaltia podia afectar els valors de concentració dels metalls en ungles[28].

1.5. Exposicions ocupacionals a metalls i altres elements essencials en humans

Els orígens de l'estudi de la relació entre l'exposició a metalls i el risc d'efectes adversos es remunten sobretot a exposicions laborals, les quals avui en dia continuen tenint un impacte sobretot en països en vies de desenvolupament on les desigualtats socials són molt grans i la legislació en quan a les millores en les condicions de treball i de vida de les persones treballadores estan poc desenvolupades [97,98,99]. Moltes explotacions mineres estan ubicades en aquests països, essent aquesta activitat industrial font important de contaminació per metalls en les comunitats locals a causa del seu abocament i dispersió en sòls agrícoles propers, cultius alimentaris i sistemes fluvials. També és una important font d'exposició per als treballadors[67,68,88]. Als quadres d'intoxicació de caràcter agut, la immediatesa de l'aparició de la

simptomatologia després de l'exposició facilita la relació del quadre amb el medi laboral. Pel que fa als de caràcter subagut, crònic o diferit, és molt més difícil el reconeixement de l'origen laboral del procés[100]. A Espanya no hi ha registres oficials de treballadors exposats a agents químics durant la seva activitat professional, però és possible obtenir una idea aproximada d'aquesta situació a partir de les dades de l'enquesta nacional de condicions de treball i gestió preventiva, que es fa des de 1987 i que des de 2014 està promoguda per l'Agència Europea per a la Seguretat i Salut en el Treball i duta a terme per Eurofound[101,102]. En el cas dels treballadors exposats de forma crònica a metalls o altres compostos, els estudis epidemiològics de certes malalties són una valuosa font d'informació[103,104,105,106,107]. A Espanya no existeixen gaires estudis sobre les principals causes de mortalitat del càncer en exposicions ocupacionals[101]. Un dels estudis de referència sobre càncer de pàncrees en aquest país és l'estudi PANKRAS II (en el que s'emmarca part de la present tesi) que es va dur a terme entre 1992 i 1995 als cinc hospitals generals de l'est d'Espanya. L'objectiu de l'estudi era identificar els factors de risc d'aquesta neoplàsia, ja fossin canvis en l'estil de vida o altres factors ambientals[108]. Un altre dels objectius era identificar ocupacions que, a Espanya, podien estar associades a un augment del risc de càncer de pàncrees i analitzar l'associació entre el risc de càncer de pàncrees i les exposicions ocupacionals anteriors. Per dur a terme l'estudi es van fer servir les històries laborals i la informació sobre l'exposició laboral obtingudes a partir d'entrevistes directes de pacients. Aquestes enquestes també incloïen dades de dieta i estil de vida. A l'estudi PANKRAS II també es van agafar mostres de sang i d'ungles del peu dels pacients, i en aquestes matrius es van determinar concentracions d'organoclorats en el sèrum i elements traça en les ungles[24,27,97,103,108,109,110].

En aquesta tesi s'estudien les concentracions de metalls en pacients amb càncer de pàncrees amb possible exposició laboral prèvia, i en població general com exposició ambiental[26,27].

1.6. Variables sociodemogràfiques, historial de salut, estils de vida i dieta i exposició a metalls

En ser una de les vies d'exposició als metalls, disposar de dades de la dieta en les variables d'estil de vida pot ajudar a explicar les concentracions de metalls obtingudes. És ben sabut, per exemple, que el peix blau acumula les concentracions més altes de metalls pesants, especialment el mercuri. Tant és així que agències oficials com el Servei Nacional de Salut del Regne Unit recomanen limitar el consum de tonyina i altres peixos amb oli durant l'embaràs[111,112]. A Espanya també s'han fet estudis relatius al consum de peix i l'efecte en embarassades i infants i l'Agència Espanyola de Seguretat Alimentària i Nutrició (AESAN) també ha fet campanyes divulgatives on es recomana reduir el consum en aquests casos[113,114]. D'altra banda, l'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària (EFSA) descriu els límits acceptables de metalls com el cadmi, l'arsènic, el plom, el níquel i l'urani en aliments i aigua potable i detalla quins són els aliments que suposen un risc més elevat pel que fa a aquests metalls[115,116,117,118,119]. L'administració d'aliments i medicaments dels Estats Units (FDA) també té programes per la determinació del contingut en arsènic, plom, mercuri i cadmi en aliments[120]. El contingut i els límits dels metalls essencials necessaris per a

la vida, com ara seleni, níquel, crom, manganès, ferro, vanadi, cobalt, molibdè, coure i zinc, està ben descrit a la literatura[121,122]. La dieta i el consum de cafè, alcohol i tabac poden confondre en estudiar la influència de les altres variables sociodemogràfiques.

D'altra banda, les concentracions de metalls i elements traça en humans sovint varien segons el sexe, l'edat, el pes o l'índex de massa corporal, el nivell socioeconòmic, i el lloc de residència, així com altres variables sociodemogràfiques més específiques, com l'escolarització o l'estructura familiar. La pobresa material, el nivell d'estudis i la classe social afecten directament la seguretat alimentària, la dieta i la salut[84].

Respecte als factors sociodemogràfics, físics i de comportament que influeixen en les concentracions de terres rares i altres productes químics en humans, manquen estudis que ens permetin obtenir dades que ajudin a entendre el paper que hi juguen aquestes variables. La major part de les dades de què disposem avui dia s'obtenen d'enquestes locals elaborades cada certs anys per organismes locals de salut pública, com ara l'Enquesta de Salut Pública de Barcelona (ESB) o la d'Andalusia, o de seguiments o avaluacions sanitàries, com per exemple en el cas d'immigrants d'origen africà arribats a les Illes Canàries[26,67,68,88].

1.7. Efectes en la salut de les concentracions de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics en humans

L'exposició a metalls, elements essencials, terres rares i altres substàncies químiques està molt estesa. Tant és així, que quatre de les deu principals substàncies químiques que més preocupen l'Organització Mundial de la Salut (OMS) pels seus efectes nocius en la salut pública són metalls: l'arsènic, el cadmi, el plom i el mercuri[123]. És ben sabut que l'exposició crònica a determinats metalls contribueix al desenvolupament d'efectes adversos per a la salut al llarg de la vida, essent exemples les malalties cardiovasculars[124], les malalties renals[125,126,127], alguns càncers[15,128,129], resultats adversos durant el part[130,131,132] i afectacions neurocognitives[133], entre d'altres.

Quan es metabolitzen, els metalls es conjuguen amb ADN, proteïnes i enzims, causant danys estructurals i funcionals[134]. Com a subproducte de les seves interaccions sistèmiques, aquests metalls generen radicals lliures que poden danyar els components cel·lulars i moleculars. La producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) i l'estrès oxidatiu crònic constitueixen la base de la carcinogènesi[135,136]. El mecanisme de generació d'aquests radicals és únic i varia de metall a metall[137]. L'Agència Internacional per a la Recerca del Càncer (IARC) i l'Agència de Protecció del Medi Ambient (EPA) han classificat l'arsènic, el mercuri, el crom, el cadmi i el plom, com a carcinògens humans "coneguts" amb diferents mecanismes de carcinogènesi[138,139].

Hi ha evidència experimental que els metalls pesants tenen propietats xenoestrogèniques i cancerígenes que fan que se'ls pugui relacionar amb diferents tipologies de tumors de càncer de mama[140]. L'arsènic, el beril·li, el cadmi, el crom, el plom, el mercuri i el níquel inhibeixen les proteïnes reparadores dels danys a l'ADN. Aquest procés inhibitori afecta les proteïnes quelants de metalls, o els dominis de les proteïnes quelants de metalls, a causa de la generació de radicals lliures[141,142].

Aquests efectes biològics independents de les hormones poden estar més fortament relacionats amb el desenvolupament del càncer de mama de receptor hormonal negatiu[143,144,145].

També hi ha evidència científica que l'antimoni, l'arsènic, el cadmi, el cobalt, el manganès i el seleni, imiten l'estradiol en unir-se i activar el receptor d'estrògens alfa[146,147,148]. Les exposicions xenoestrogèniques poden estar estretament associades, però no exclusivament, amb el desenvolupament de càncer de mama de receptors hormonals positius[149,150]. Com que alguns metalls tenen propietats carcinogèniques i xenoestrogèniques (és a dir, arsènic i cadmi), és possible que puguin influir en el risc de càncer de mama a través de múltiples vies biològiques.

Tot i això, també disposem d'evidències que mostren que hi ha metalls, com el zinc o el seleni, que tenen efectes protectors respecte d'alguns càncers. Se sap que el zinc, per exemple, està inversament associat amb el risc de càncer colorectal[151] i que hi ha una relació entre el consum de suplements de zinc i la supervivència al càncer de pròstata localitzat[152,153]. El seleni també es considera un anticarcinògen que, a dosis fisiològiques, es creu que funciona com un agent antimutagènic prevenint la transformació de cèl·lules normals i l'activació d'oncogens. Aquests efectes protectors sembla que estan associats a la seva presència a les selenoproteïnes, que se sap que protegeixen l'ADN i altres components cel·lulars del dany provocat pels radicals d'oxigen. Altres modes d'acció serien la retransformació parcial de cèl·lules tumorals o la inactivació d'oncogens[154,155].

A Espanya es va realitzar un estudi cas-control de la influència de les concentracions de 12 metalls pesants i elements traça sobre el risc de càncer de pàncrees que incloïa els casos de càncer de pàncrees exocrí de l'estudi PANKRAS II i els controls d'un estudi sobre càncer de bufeta (EPICURO)[156,157,158,159,160,161,162]. En l'anàlisi es va considerar tant la informació sociodemogràfica com les dades sobre tabaquisme i historial de diabetis. Dels 185 pacients amb càncer de pàncrees exocrí (CPE) inclosos en l'estudi, 118 (63,8%) van proporcionar mostres pretractades d'ungles del peu[27,97,103,108,109,110].

Els resultats de l'estudi van permetre arribar a dues conclusions: la primera és que a nivells més alts de seleni i níquel en les ungles, menys risc de càncer de pàncrees exocrí, i la segona que a més concentració d'arsènic i cadmi en ungles, més risc de càncer de pàncrees exocrí[15,163]. Publicacions posteriors sobre aquest mateix estudi van concloure que els contaminants orgànics persistents (COPs) i els elements traça no es van relacionar negativament amb la supervivència del càncer de pàncrees exocrí (CPE) quan es va considerar simultàniament el tractament; només el tractament es va relacionar independentment amb la supervivència. La manca d'efectes pronòstics adversos dels COPs i els metalls mesurats en el moment del diagnòstic, proporciona tranquil·litat científica i clínica sobre els efectes d'aquestes exposicions en la supervivència dels pacients amb CPE[162].

Estudis previs que investigaven les associacions entre els antecedents laborals i el risc de CPE no utilitzaven biomarcadors d'exposició. L'estudi PANKRAS II va oferir la possibilitat d'estudiar la relació entre la història laboral i les concentracions en sang de COPs i de metalls en ungles[27,164]. Primerament, es va estudiar la relació entre la història ocupacional de pacients de CPE i la concentració de COPs en sang. Aquest estudi va concloure que certes ocupacions estan associades amb concentracions més

altes de COPs, cosa que suggereix que aquests compostos poden explicar alguns riscos augmentats trobats en estudis anteriors[165,166,167,168,169,170]. També es va concloure que la manca d'associació entre el treball en l'agricultura i les concentracions de pesticides que són compostos organoclorats (COs) és coherent amb el fet que l'ocupació juga un paper menor que la dieta en la influència de les concentracions dels COs[171]. Una altra conclusió important va ser que els estudis ocupacionals sobre les relacions entre l'exposició a agents industrials i el risc de CPE haurien de considerar ajustar l'exposició als COPs. L'efecte de la dieta en els malalts de CPE va ser estudiat també gràcies a les dades de PANKRAS II[172].

En el cas del càncer de pàncrees, les exposicions ocupacionals i no ocupacionals al cadmi, l'arsènic, el plom, el seleni, el níquel i el crom s'han associat amb un augment del risc de desenvolupar la malaltia[15,173,174,175]. Tenint en compte que hi ha pocs estudis que utilitzin biomarcadors per avaluar aquestes exposicions i que, fruit d'això, les evidències són limitades i no sempre consistents, un dels objectius d'aquesta tesi és el d'avaluar la relació entre concentracions d'elements traça i exposicions ocupacionals en pacients de càncer de pàncrees exocrí per entendre millor la relació entre aquestes exposicions i el risc[27]. Per això s'han utilitzat les concentracions de metalls en ungles de l'estudi PANKRAS II[176,177].

1.7.1. Influència del biaix de la malaltia en les concentracions de metalls en humans

D'altra banda, a causa de la manca de models toxicocinètics per molts metalls, se'n sap molt poca cosa de la toxicocinètica i la toxicodinàmica dels elements traça durant la formació tumoral i la progressió de la malaltia, fet que podria tenir un impacte en la metodologia de la recerca i en el rol d'aquests elements traça en l'etiologia del càncer[178,179]. Els estudis que utilitzen biomarcadors d'exposició en individus que ja tenen càncer (asimptomàtic o simptomàtic) poden estar esbiaixats per processos metabòlics inherents a la malaltia. Això s'ha vist en les concentracions de compostos organoclorats en mostres de sang d'individus diagnosticats de càncer de pàncrees, en els quals l'interval de temps entre el primer símptoma de la malaltia i l'extracció de sang es va associar amb concentracions de sèrum de lípids totals i d'organoclorats[22,23,24]. Les concentracions d'organoclorats altament lipofílics també es van associar amb signes i símptomes de la malaltia i amb l'etapa del tumor en el diagnòstic[24]. Per tant, durant la progressió del càncer de pàncrees i altres malalties, els pacients experimenten pèrdua de pes, colèstasi i altres canvis clínics i fisiopatològics que alteren les concentracions de lípids, nutrients lipofílics i compostos ambientals lipofílics. El biaix de progressió de la malaltia és, doncs, una forma de causació inversa que ocasiona una manca de significat etiològic dels biomarcadors d'exposició alterats per la malaltia[22,23,24,180,181,182,183].

Aquesta possible desviació deguda a la progressió de la malaltia és també objecte d'estudi d'aquesta tesi. Per obtenir-ne dades, s'ha analitzat la influència d'intervals de temps específics entre diversos episodis clínics i el temps de recol·lecció de les ungles i les concentracions d'elements traça en pacients amb càncer de pàncrees[28].

La present tesi inclou l'estudi de les concentracions de metalls en pacients amb càncer de pàncrees i en població general. En aquest últim cas, a més dels elements traça, els metalls pesants i els metal·loides esmentats prèviament, s'estudien un grup de terres rares i d'altres elements químics inorgànics, que en total sumen 50 substàncies inorgàniques considerades com a contaminants emergents. Les matrius estudiades són ungles i sang[26,27,28].

1.8. Justificació

La present tesi integra la recerca duta a terme per la candidata entorn de les concentracions de metalls i elements essencials en pacients de càncer de pàncrees exocrí, i la seva relació amb l'exposició ocupacional prèvia d'aquests pacients i amb la progressió de la malaltia. La identificació de fonts ocupacionals d'aquests elements en pacients de càncer de pàncrees exocrí és rellevant per dos motius; perquè pot traslladar-se a altres malalties i perquè permet valorar fins a quin punt les exposicions ocupacionals a aquests compostos poden suposar un risc de patir càncer de pàncrees exocrí. La validesa de les ungles com a matriu per a la determinació de la concentració de metalls traça en exposicions a llarg termini ha estat motiu de força estudis, així com la variabilitat de les concentracions de metalls en ungles entre persones i en la mateixa persona, no és el cas de la variabilitat deguda a la progressió de la malaltia. L'estudi de les concentracions de metalls i elements essencials durant la progressió de la malaltia es considera important per determinar possibles biaixos, ja que la majoria d'estudis clínics epidemiològics es basen en casos diagnosticats on les mostres biològiques s'han pres després del diagnòstic i quan la malaltia està en procés. Això s'havia fet per l'extracció de sang i la concentració en sèrum de lípids, però no per ungles i metalls.

Aquesta tesi també inclou l'estudi de concentracions de fins a 50 elements químics entre metalls, elements essencials, terres rares i altres substàncies minoritàries en una mostra representativa de població general de Barcelona i la seva relació amb paràmetres sociodemogràfics. Hi ha molt poca informació tant dels contaminants emergents com de les terres rares i altres substàncies químiques. Fins on sabem, només disposem de cinc estudis, inclòs aquest, de biomonitorització de terres rares en població general. D'aquests cinc estudis només n'hi ha tres que hagin fet un seguiment de població general a Espanya. També és escassa l'evidència de què es disposa sobre predictors sociodemogràfics de concentracions de terres rares en població general.

2. Hipòtesis i objectius

2.1. Hipòtesis

En aquest apartat presentem les tres hipòtesis fonamentals de la tesi, cadascuna de les quals es correspon amb els tres articles que formen el nucli central de la recerca que s'ha dut a terme. Primer formulem les hipòtesis en termes generals i després presentem la hipòtesi específica, que és la que s'estudia en cadascun dels articles.

Les hipòtesis fonamentals i les específiques són les següents:

1. Hipòtesi general 1: L'exposició laboral pot ser un dels factors explicatius del contingut de metalls en ungles dels pacients de càncer de pàncrees.

    1.1. Hipòtesi específica: Les concentracions de metalls i elements traça en malalts de càncer de pàncrees estan relacionades amb la història ocupacional dels pacients.

2. Hipòtesi general 2: Els biomarcadors d'exposició en individus que ja tenen càncer de pàncrees (asimptomàtic o simptomàtic) poden estar esbiaixats per processos metabòlics inherents a la malaltia.

    2.1. Hipòtesi específica: Les concentracions de metalls i elements traça en ungles de malalts de càncer de pàncrees es poden veure afectades per la progressió de la malaltia.

3. Hipòtesi general 3: Els metalls, elements traça i contaminants emergents com les terres rares i altres elements químics inorgànics es detecten sovint en població general.

    3.1. Hipòtesi específica: Els metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics estan presents en gran part de la població general adulta de Barcelona i estan relacionats amb variables sociodemogràfiques.

2.2. Objectius

L'objectiu del conjunt de la recerca sintetitzada en aquesta tesi és posar a prova les hipòtesis específiques abans esmentades. Els objectius principals són esbrinar si l'exposició laboral és una de les causes de la concentració de metalls en ungles en pacients de càncer de pàncrees exocrí i analitzar si les concentracions d'aquests biomarcadors podrien trobar-se esbiaixats per la mateixa progressió de la malaltia. L'altre objectiu principal és analitzar la contaminació de la població general per metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics.

Per assolir els objectius principals s'han desenvolupat els següents objectius específics:

Objectius específics:

1. Analitzar la relació entre la història ocupacional i la concentració de metalls traça en ungles en pacients de càncer de pàncrees exocrí.
2. Analitzar la possibilitat que la mateixa progressió del càncer de pàncrees exocrí pugui modificar les concentracions de metalls traça en ungles en funció de diferents esdeveniments de rellevància clínica en l'estudi PANKRAS II.
3. Analitzar les concentracions en sang de metalls, altres elements traça i terres rares en població general adulta de la ciutat de Barcelona, i analitzar la relació entre les concentracions d'aquests elements i diferents variables socioeconòmiques i d'estil de vida.

3. Metodologia

En aquest capítol es presenten els dos estudis en els quals es basa la tesi. La informació més detallada i específica la trobareu als articles inclosos en el capítol de Resultats, en els Annexos i en les referències. Als articles es descriu, amb el grau de detall habitual en els articles científics, la metodologia emprada en cadascun. Aquí presentarem el disseny dels estudis, les poblacions d'estudi, els compostos analitzats i altres dades rellevants.

3.1. Estudi multicèntric prospectiu sobre l'epidemiologia clínica i molecular de la patologia pancreàtica biliar: PANKRAS II

Tant l'estudi de la història ocupacional i la concentració de metalls traça citats en l'objectiu 1, com l'anàlisi de què la progressió de la malaltia pugui modificar la concentració d'aquests metalls indicada en l'objectiu 2, s'han dut a terme en malalts de càncer de pàncrees de l'estudi PANKRAS II. El projecte PANKRAS II és un estudi multicèntric prospectiu sobre l'epidemiologia clínica i molecular de la patologia pancreàtica-biliar. Els seus objectius principals són analitzar el paper de les mutacions en l'oncogèn K-ras i el gen supressor de tumors TP53 (entre altres alteracions genètiques), en el diagnòstic, el pronòstic i l'etiologia del càncer de pàncrees exocrí, així com en altres patologies pancreàtiques i del sistema biliar[184,185].

Els objectius primaris que l'estudi PANKRAS II es va plantejar en el seu inici van ser els següents:

- Avaluar la utilitat de la detecció de mutacions en el primer exó del protoncogèn K-ras i de mutacions en el gen que codifica la proteïna p53 com a proves diagnòstiques del càncer de pàncrees exocrí (CPE) i del càncer del sistema biliar extrahepàtic (CSBE).

- Analitzar el valor pronòstic de les alteracions genètiques en l'oncogèn K-ras i en el gen supressor de tumors TP53 en els pacients amb aquestes neoplàsies.

-Analitzar la prevalença de les alteracions genètiques en l'oncogèn K-ras i en el gen TP53 en funció de les característiques biològiques i clíniques dels tumors.

- Estudiar l'associació entre les alteracions genètiques en l'oncogèn K-ras i el gen TP53 i el consum de tabac, el consum d'alcohol, la dieta (per grups d'aliments) i determinades exposicions laborals entre els casos de CPE i CSBE.

El projecte PANKRAS II ha generat fins al moment una àmplia producció científica, però quedaven encara aspectes en els quals podia aportar coneixement[23,186,187].

3.1.1. Selecció de pacients

Des del mes de febrer de 1992 fins al juliol de 1995 es van reclutar prospectivament pacients procedents de cinc Hospitals Generals del nord-est peninsular; l'Hospital del Mar de Barcelona, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, l'Hospital Mútua de Terrassa, l'Hospital Son Dureta de Mallorca i l'Hospital General Universitari

d'Elx[184,185]. Es van seleccionar aquells casos que ingressaven amb sospita de diagnòstic de càncer de pàncrees exocrí (CPE), càncer del sistema biliar extrahepàtic (CSBE), pancreatitis crònica (PC) o patologia pancreàtica benigna (PPB)[159,160,161,173,184,185,186,188,189,190,191,192,193,194,195,196].

L'estudi PANKRAS II va incloure un total de 602 pacients, els diagnòstics principals dels quals van ser els següents: 185 casos amb càncer de pàncrees exocrí o adenocarcinoma ductal de pàncrees, 128 casos amb càncer del sistema biliar extrahepàtic, 169 casos amb patologia pancreàtica benigna (dels quals 119 eren pacients amb pancreatitis crònica), 54 casos amb patologia benigna de la vesícula biliar i dels ductes biliars extrahepàtics, 19 casos amb altres patologies benignes i, finalment, 47 casos amb altres neoplàsies. A més, a l'Hospital del Mar es va incloure un grup control format per 29 individus ingressats per patologies benignes sense relació amb cirurgia digestiva i amb patologies no relacionades amb el consum d'alcohol o tabac; aquests controls estaven aparellats per edat i sexe amb els casos de CPE[184,185].

Es van obtenir mostres biològiques per a les posteriors anàlisis moleculars de més del 80% dels pacients inclosos en l'estudi, entre les quals mostres de sang, orina, cabells, ungles i celles. Les matrius d'ungles són les que es van fer servir específicament per analitzar el contingut de metalls en els articles inclosos en aquesta tesi. D'aquells casos que eren sotmesos a proves invasives durant el procés diagnòstic o terapèutic, es van obtenir mostres histològiques i citològiques (parafinades i crio preservades) del teixit normal, el tumor primari i el teixit metastàtic. Concretament, s'obtenien mostres histològiques de pàncrees (benigne i maligne) dels casos en què es realitzava una laparoscòpia o una laparotomia, i mostres citològiques del pàncrees dels casos en què es realitzava una punció-aspiració amb agulla fina per establir el diagnòstic i l'extensió de la malaltia. Totes les mostres van ser emmagatzemades en un banc de mostres biològiques. Dos anatomopatòlegs de referència de l'estudi revisaven i avaluaven en paral·lel les preparacions cito-histològiques que es van utilitzar per al diagnòstic patològic dels pacients. Els tipus de mostres, així com els procediments detallats del procés d'obtenció d'aquestes, han estat descrits prèviament[184,185].

Es van entrevistar personalment més del 85% dels pacients per obtenir informació sociodemogràfica, clínica (antecedents patològics i història familiar de càncer) o sobre els seus estils de vida (dieta, ocupació o hàbits tòxics), entre altres factors[184,185]. Paral·lelament, es van revisar les històries clíniques d'aquests pacients (vegeu l'imprès de l'entrevista al participant de l'estudi col·laboratiu PANKRAS II, Annex 1). Es va determinar la concentració de metalls traça en ungles, que és el que es va utilitzar en els estudis emmarcats en aquesta tesi, i la concentració sèrica d'organoclorats. Finalment, es van dur a terme anàlisis moleculars de gens implicats en el procés de carcinogènesi pancreàtica (K-ras, TP53, p-16/CDKN2, SMAD4/DPC4, BRCA2 o CFTR, entre d'altres)[15,159,183].

Dos dels articles d'aquesta tesi doctoral es basen en dades de 185 pacients amb CPE; concretament les anàlisis se centren en els subgrups de pacients, que descrivim a continuació[27,191,193] (vegeu figura 7).

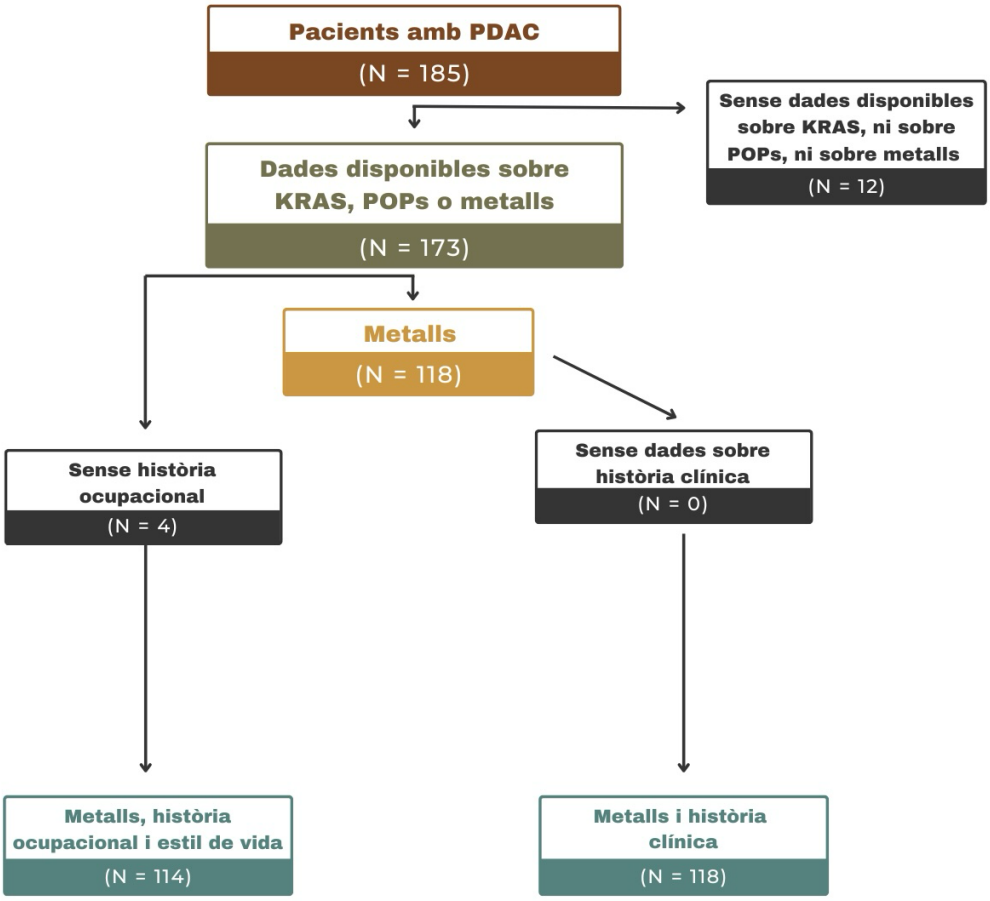


Figura 7. Descripció del grup de pacients de càncer de pàncrees exocrí i les seves dades disponibles de metalls, història ocupacional, compostos organoclorats i mutació K-ras.

-161 dels 185 pacients de càncer de pàncrees exocrí (CPE) tenien entrevista completa amb dades sociodemogràfiques, epidemiològiques i clíniques.

-164 dels 185 pacients de CPE tenien la història ocupacional completa.

-118 dels 185 pacients de CPE disposaven de dades de concentració de metalls en ungles. Les dades d'aquests 118 participants són les que s'han fet servir per l'article de temps entre la recol·lecció d'ungles i les concentracions de metalls en càncer de pàncrees, evidència respecte al biaix de la progressió de la malaltia. També es disposava de les dades epidemiològiques i clíniques.

-114 dels 185 pacients de CPE disposaven de dades completes de concentració de metalls en ungles, història ocupacional i estil de vida. Les dades d'aquests 114 participants són les que s'han fet servir per l'article de concentració de metalls en ungles i història ocupacional en malalts de càncer de pàncrees.

No hi havia diferències significatives entre els 114 casos que disposaven de dades completes de concentració de metalls en ungles, història ocupacional i estil de vida, de

la resta de casos que incloïen la majoria de les variables sociodemogràfiques i clíniques, entre les quals edat, sexe, història ocupacional, classe educacional i social, hospital, estadi tumoral, símptomes del càncer de pàncrees, duració de l'entrevista, ingesta calòrica i consum de cafè, tabac i alcohol[27].

Igualment, pels 118 participants pacients dels quals disposàvem de dades de concentració de metalls en ungles, no hi havia diferències amb els restants 67 pacients dels quals no se'n tenien dades pel que fa a les variables tant sociodemogràfiques com clíniques[28,162,186,187,197].

3.1.2. Variables sociodemogràfiques, clíniques i de progressió de la malaltia

3.1.2.1. Entrevistes personals i historial ocupacional

Els 114 casos de CPE van ser entrevistats cara a cara per monitors formats durant l'estada hospitalària, poc després del moment del diagnòstic[27,97,103,108]. L'enquestat era el pacient en el 94,7% dels casos i un familiar en el 5,3%. En aquells casos en què l'estat de salut del pacient no ho va permetre, l'entrevista es va realitzar a una persona propera, preferentment cònjuges o familiars que haguessin conviscut molt de temps amb el malalt. Les entrevistes van incloure preguntes sobre la història clínica passada, signes i símptomes compatibles amb càncer de pàncrees, dieta, consum de cafè, alcohol i tabac, educació i ocupació[22,23,103,108,109,180,181].

L'enquesta ocupacional incloïa 10 ocupacions relacionades amb el risc de càncer de pàncrees segons evidència bibliogràfica (vegeu l'imprès de l'entrevista al pacient de l'estudi col·laboratiu PANKRAS II, Annex 2), exposició a pesticides, manipulació de derivats del petroli, indústria química, del metall o plàstics, arts gràfiques, joieria, tractament de pells i indústria tèxtil[27,97,103,108,173,189]. Si el pacient responia afirmativament, se li demanava que concretés l'activitat específica, els productes als quals havia estat exposat i la durada de l'exposició. El qüestionari tenia a part dues seccions reservades a altres activitats acomplertes durant un mínim de sis anys. A partir de les dades socioeconòmiques i el qüestionari laboral es van assignar un o dos codis ISCO-88 a cada resposta. La codificació de la variable ocupació es va fer mitjançant la Classificació Nacional d'Ocupacions 1994 (CNO-94, equivalent a la classificació internacional estàndard de les ocupacions, ISCO-88 de les sigles en anglès). Cada codi complet de la CNO-94 consta de 4 dígits. El primer dígit per l'esquerra fa referència als Grans Grups de la CNO-94, els dos primers als Subgrups Principals i els tres primers als Subgrups. A partir de la resposta als apartats sobre exposicions laborals específiques, i de l'apartat sobre informació sociodemogràfica, es va assignar un codi (o dos) de la CNO-94 a cada resposta. L'estratègia de codificació s'iniciava amb la cerca de l'ocupació a l'índex alfabètic de la CNO-94; posteriorment es revisava de manera exhaustiva el subgrup principal (2 dígits) i el subgrup (3 dígits) on apareixia la rúbrica. Finalment, es comprovaven les denominacions complementàries i la descripció de tasques incloses en la rúbrica assignada. En els casos en què no s'aconseguia trobar el títol de l'ocupació a l'índex alfabètic de la CNO-94, se cercava el codi a la CNO-79 i s'identificava la rúbrica corresponent a la CNO-94.

Per resoldre el problema que representava haver de decidir quina rúbrica assignar quan no es trobava cap possibilitat, o quan n'hi havia més d'una, es van acordar uns criteris de codificació generals (vegeu Annex 2: Criteris generals de codificació mitjançant la CNO-94 (ISCO-88)), i uns criteris de codificació específics per a casos concrets (vegeu Annex 3: Criteris concrets de codificació mitjançant la CNO-94 (ISCO-88)).

Per als fumigadors es van crear a més uns codis afegits específics (Annex 4). Actualment, a Espanya la classificació vigent és la CNO-11[198].

A més de tota la informació que es va obtenir mitjançant la classificació segons la ISCO-88, que incloïa fins i tot les dades de l'any d'inici i final d'escolarització i el lloc de residència, dos higienistes de l'Institut Nacional de Seguretat i Higiene (INISH) van avaluar 22 carcinògens i van classificar als pacients com exposats, no exposats o desconeguts. Per estar exposat la quantitat d'exposició havia de ser substancial; si no ho era es classificava com a "no se sap". A l'Annex 5 s'indiquen els criteris generals que van seguir els higienistes per fer la classificació i a l'Annex 6 els criteris més específics.

També vam utilitzar la matriu d'exposició laboral finesa (Finjem) per explorar l'exposició a 21 agents químics, quatre exposicions físiques i dues ergonòmiques[199]. La informació relativa a la història ocupacional recollida durant les entrevistes es va usar de tres diferents maneres, que queden clarament descrites en els articles recollits al final d'aquest document[22,23,27,103,108].

3.1.2.2. Entrevistes personals i simptomatologia

Per fer la recerca es va utilitzar un formulari estructurat que recollia informació clinicopatològica de les històries clíniques, inclosos detalls sobre semiologia, procediments de diagnòstic, resultats de laboratori i seguiment (vegeu Annex 2, registres del número 35 al 81 inclosos)[194,195]. El seguiment es va dur a terme durant disset anys i mig. Només 3 dels 185 pacients de càncer de pàncrees es van perdre en seguiment (un 5 anys després de diagnosticar-se), i el 90% de les defuncions van ser per causes relacionades amb el mateix càncer. El seguiment de disset anys i mig en l'estudi PANKRAS II permet caracteritzar amb precisió el curs vital complet del càncer de pàncrees, inclosa la supervivència a llarg termini i els casos infreqüents de supervivència prolongada, mitjançant la triangulació de dades de registres de mortalitat, bases hospitalàries i informació de familiars, el que redueix el biaix de censura i millora la validesa de l'anàlisi de supervivència en aquesta malaltia de pronòstic generalment molt greu[159,160,161,162,163,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,200]. També es van registrar els diagnòstics d'alta hospitalària i l'estadi clínic del tumor. L'estadi clínic del tumor en el moment del diagnòstic es va classificar segons el sistema tumor-node-metàstasi (TNM). Les proves diagnòstiques van incloure ecografia, tomografia axial computeritzada (TC), fibrogastroscòpia, colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica (ERCP), gammagrafia, laparoscòpia i laparotomia exploratòria[22]. Quan es va realitzar un procediment de diagnòstic més d'una vegada, el metge que va extreure les dades va triar el resultat més informatiu. La informació detallada sobre el primer símptoma del càncer, inclosa la data i els signes i

símptomes de la malaltia, es van obtenir de dues fonts: registres mèdics recollits pel metge tractant a l'ingrés hospitalari, i entrevistes amb pacients[180,182,187,200]. Dos oncòlegs experimentats van revisar la informació i en van comprovar la coherència. Si les dades extretes de l'entrevista contradeien les dades extretes de la història clínica, va ser aquesta última la considerada de consens[182]. La patologia de tots els casos va ser revisada de manera independent pels patòlegs de referència de l'estudi, que desconeixien el diagnòstic original. Un panell d'experts clínics i quirúrgics en malalties gastrointestinals va revisar els diagnòstics d'alta hospitalària de tots els pacients i, basat en tota la informació clínica i patològica disponible, inclòs el seguiment, va arribar a un diagnòstic clinicopatològic consensuat[196].

3.1.2.3. Influència de la progressió de la malaltia

La possible desviació deguda a la progressió de la malaltia, es va examinar mitjançant l'anàlisi de la influència d'intervals de temps específics entre diversos episodis clínics i el temps de recol·lecció de les ungles sobre concentracions d'elements traça en pacients amb càncer de pàncrees. Es van calcular tots els intervals de temps relacionats amb la progressió de la malaltia utilitzant com a referència la data de l'esdeveniment clínic o diagnòstic. Com a exemple, l'interval entre el primer símptoma de càncer de pàncrees i la data de recollida de les ungles dels peus és el temps transcorregut des del primer símptoma fins a la recollida de les ungles dels peus. Es van analitzar els intervals de temps entre la recollida de les ungles dels peus i les següents variables: primer símptoma (iST), ingrés hospitalari, realització de les proves diagnòstiques, extracció de sang, inici del tractament i entrevista.

3.1.3. Determinació dels metalls i elements traça

Els elements traça que es van analitzar per dur a terme l'estudi van ser: el cadmi, l'arsènic, el seleni, el níquel, el crom, el manganès, l'alumini, el ferro, el vanadi, el coure i el zinc. Per fer-ne el seguiment, es van prendre mostres de les ungles dels peus durant l'estada a l'hospital d'aquells pacients que havien estat diagnosticats de càncer de pàncrees exocrí[15].

Les ungles es van recollir durant l'ingrés hospitalari, en el moment del diagnòstic. Es van retallar les ungles del dit gros del peu i es van emmagatzemar a temperatura ambient fins al moment de l'anàlisi[28]. La recollida d'ungles dels peus va ser similar per a tots els pacients de l'estudi, minimitzant la contaminació externa recollint-les immediatament després del bany i el raspatge i sonicant les ungles al laboratori abans de l'anàlisi. Es van quantificar els elements traça a Trace Element Analysis Core (Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, USA), mitjançant espectrometria de masses de plasma acoblada inductivament. Les ungles dels peus van ser digerides amb àcid nítric Optima (Fisher Scientific, St. Louis, Missouri, EUA) a 105° C, seguida de l'addició de peròxid d'hidrogen i l'escalfament de la dilució amb aigua desionitzada. Tots els passos de preparació de la mostra es van registrar gravimètricament. Com a control de qualitat, cada lot d'anàlisis incloïa sis mostres de material de referència estàndard (SRM) amb contingut d'elements traça conegut (GBW 07601, cabell humà

en pols) i sis blancs analítics, juntament amb les mostres d'estudi. Els coeficients de variació dins i entre assaigs per a les rèpliques de SRM eren inferiors al 15% per a l'arsènic, el manganès, el plom, el seleni i el zinc; 15-25% per a l'alumini, el cadmi, el coure i el níquel; 25-40% per al ferro i el vanadi i més del 40% per al crom. La quantitat de SRM utilitzada oscil·lava entre menys de 10 i 50 mg per imitar la massa de les ungles dels peus[15]. Aquesta petita massa de mostra de SRM pot ser la causa d'alguna de la variabilitat observada en els resultats SRM dins i entre lots. L'estat de casos i controls dels participants de l'estudi no es va revelar al laboratori de proves.

3.2. Enquesta de Salut de Barcelona (ESB) 2016

L'estudi de les concentracions en sang de metalls, altres elements traça i terres rares en població general indicades en l'objectiu 3, es farà en el marc de l'estudi de l'Enquesta de Salut Pública de Barcelona detallat a continuació. L'Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) ha estat pionera a obtenir informació sobre la salut de la població barcelonina i els serveis sanitaris. L'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB), iniciada el 1983 i actualment a la seva novena edició (ESB 2026)[201] forma part del Pla Estadístic de Catalunya i dels objectius de salut pública del Pla d'Actuació Municipal. Aquesta enquesta proporciona dades actualitzades sobre la salut, els hàbits, l'ús de serveis sanitaris i els determinants de salut, amb l'objectiu d'adequar polítiques i serveis a les necessitats de la ciutadania i a investigar desigualtats socioeconòmiques segons gènere, edat, territori, educació, classe social i origen[83].

Totes les enquestes han estat un instrument útil per a obtenir informació sobre l'estat de salut subjectiu, la morbiditat percebuda, la qualitat de vida i la salut mental, sobre lesions per accidents i la restricció de l'activitat, així com les discapacitats. També han recollit informació sobre els hàbits relacionats amb la salut, com són el consum de tabac, la realització d'activitat física i sobre la utilització de serveis sanitaris (atenció primària, especialitzada i hospitalària) o la realització de pràctiques preventives[202,203,204].

L'edició del 2016 va incloure novetats sobre temes prioritaris com la pobresa, la discriminació, la violència, les cures, l'aïllament de la gent gran, la vacunació infantil i altres àmbits de salut i benestar.

Els objectius de l'ESB 2016 van ser els següents:

L'objectiu general era conèixer la salut percebuda, els hàbits relacionats amb la salut i la utilització de serveis sanitaris i els seus determinants en la població de Barcelona l'any 2016[84].

Els objectius específics van ser:

- Descriure els determinants demogràfics i socioeconòmics de la salut, dels hàbits relacionats amb la salut i de la utilització dels serveis sanitaris.
- Conèixer l'estat de salut percebuda així com la presència de trastorns crònics, la limitació funcional d'acord amb la restricció de l'activitat, la presència de

discapacitats, especialment entre les persones grans, i les lesions per accidents.

- Conèixer els aspectes relacionats amb la qualitat de vida, la salut mental i el benestar.
- Estimar la prevalença d'hàbits relacionats amb la salut com són el consum de tabac i la realització d'activitat física.
- Descriure la utilització dels serveis sanitaris (atenció primària, especialitzada i hospitalària), l'ús de medicaments i la realització de pràctiques preventives.

3.2.1. Selecció dels participants

La població objecte d'estudi a l'Enquesta de Salut de Barcelona va ser la totalitat de la població no institucionalitzada resident i empadronada a la ciutat de Barcelona. Abastava un total d'1,61 milions d'habitants, segons dades del Registre oficial de població de Barcelona, corresponent a desembre de 2015. No s'incloïen en aquesta mostra les persones que vivien de manera habitual a residències o establiments col·lectius com ara residències sociosanitàries, convents, casernes, o que no vivien en domicilis familiars. Tampoc es consideraven les persones que no constaven al Padró de Barcelona. La unitat mostral d'aquesta enquesta estava integrada per subjectes individuals, i la grandària de la mostra establerta es va xifrar en 4.000 persones. La selecció de les persones es va fer mitjançant un procés d'extracció aleatòria simple establint quotes per sexe i edat d'acord amb la piràmide de població de Barcelona. Es va preveure una estratègia de substituts a fi d'afrontar les negatives a contestar o situacions que impossibilitessin la resposta. Un cop documentats aquests casos, eren substituïts per persones de característiques similars pel que fa a les variables control: districte, sexe i grup d'edat. El treball de camp es va iniciar el març de 2016 i es va tancar la primera quinzena de maig de 2017. L'Enquesta de Salut de Barcelona es va realitzar mitjançant entrevistes personals en el mateix domicili de la persona seleccionada, a càrrec d'enquestadors/res professionals degudament formats.

3.2.2. Estudi transversal d'una submostra de participants de l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB) 2016

Com hem comentat, l'Enquesta de Salut de Barcelona és de les poques mostres representatives de la població general del país en què s'ha recollit sang per analitzar biomarcadors de contaminants ambientals, com ara compostos orgànics persistents (COPs) que han estat objecte d'estudis previs[83,85]. Amb aquesta submostra hem realitzat un estudi transversal on l'objectiu és avaluar i quantificar les concentracions en sang de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics d'una mostra representativa de la població general de la ciutat de Barcelona[83,84,205].

La població d'estudi està formada per una submostra de 240 persones a partir de quinze anys que van participar en l'ESB duta a terme per l'Agència de Salut Pública de

Barcelona l'any 2016[84,206] i a qui al final de les entrevistes se'ls va proposar de formar part d'un estudi sobre contaminants ambientals[26,83]. La persona més jove que realment va participar en l'estudi tenia dinou anys. Posteriorment, una infermera va tornar a entrevistar en persona a cada subjecte que va acceptar ser part de l'estudi, mesurant el pes, l'alçada, la circumferència de maluc i cintura, i recollint mostres de sang i d'orina. L'entrevista addicional per a l'estudi incloïa preguntes estructurades sobre canvis recents i passats en el pes corporal (últims sis mesos) i sobre si la persona havia estat alletada. També se'ls va preguntar a les dones sobre la paritat, la lactància dels seus fills i els antecedents d'avortament.

Per tal de mantenir la representativitat de la mostra de 240 participants pel que es refereix al sexe i l'edat de la població general de Barcelona, es van assignar pesos mostrals a l'hora de dur a terme les anàlisis estadístiques. En el càlcul de les ponderacions no s'ha pogut tenir en compte el lloc de residència, en aquest cas el districte de la ciutat, ja que la mostra no era prou gran.

Els resultats de les concentracions dels 50 elements químics en aquesta mostra representativa de la població general adulta de Barcelona, així com l'anàlisi de l'associació amb els factors predictius sociodemogràfics, es troben en el tercer article d'aquesta tesi.

3.2.3. Variables sociodemogràfiques i antropomètriques

Per tal de valorar el pes corporal i determinar l'excés de pes i l'obesitat, es va utilitzar l'índex de massa corporal (IMC), que es calcula a partir del pes i l'alçada mesurats per la Unitat de Recerca Clínica de l'IMIM: IMC=kg/m^2. També se'ls va preguntar als participants si havien tingut cap canvi de pes durant els sis mesos anteriors a la presa de sang. Les dades es van classificar en tres categories: van perdre 4-5 kg, poc o gens de canvi de pes i van augmentar 4-5 kg.

Per establir el nivell educatiu de la persona entrevistada es va seguir la Classificació d'Estudis Internacional Normalitzada (CINE) proposada per la UNESCO[207], que fixa quatre categories: estudis universitaris, estudis secundaris, estudis primaris i sense estudis.

La classe social ocupacional s'assignava per l'ocupació actual o darrera del participant o, si tenia una classe social menys privilegiada que el cap de llar, per l'ocupació actual o darrera d'aquest últim. Segons això, es van crear cinc categories de classe social ocupacional: (I) directius d'empreses de deu o més treballadors, personal tècnic superior i professionals de grau superior, (II) directius d'empreses de menys de deu treballadors i professionals de grau mitjà, (III) personal de suport a la gestió administrativa i financera, altres professionals autònoms, supervisors de treballadors manuals i altres treballadors qualificats no manuals, (IV) treballadors manuals qualificats i parcialment qualificats, (V) treballadors manuals no qualificats[26,206].

L'edat dels 240 participants oscil·lava entre els dinou i els vuitanta anys, situant-se la mitjana d'edat en els cinquanta anys. El 53% dels participants eren dones; al voltant del 16% eren obesos (IMC ≥ 30 kg/m^2); el 19% eren fumadors actuals i un 35% ex

fumadors; un 85% van ser alletats durant la infància; el 23% va néixer fora d'Espanya i el 31% eren de classes socials ocupacionals menys benestants (IV o V)[26,83].

3.2.4. Determinació dels metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics

Es van analitzar cinquanta elements químics, que són: ferro, coure, seleni, zinc, cobalt, crom, manganès, molibdè, níquel, plom, plata, alumini, arsènic, bari, beril·li, cadmi, mercuri, pal·ladi, antimoni, estronci, tori, tal·li, urani, vanadi, ceri, disprosi, erbi, europi, gal·li, gadolini, holmi, indi, lantà, luteci, niobi, neodimi, praseodimi, samari, estany, tàntal, terbi, tuli, itri, iterbi, or, bismut, osmi, platí, ruteni i titani.

Es van recollir mostres de sang de les 240 persones que van accedir a participar en l'estudi de contaminants ambientals. Els participants havien dejunat durant almenys vuit hores abans de l'extracció de sang. La sang completa es va recollir en tubs d'EDTA de 4 ml i es va emmagatzemar a –80° fins al 2018-2019, quan es van analitzar les concentracions dels metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics[26].

Les anàlisis de mostres de sang de l'ESB 2016 es van realitzar a l'Institut de Recerca Biomèdica i Ciències de la Salut (IUIBS) de la Universitat de Las Palmas de Gran Canària (ULPGC), Illes Canàries (Espanya).

Es van pesar cent mg de sang completa en tubs de digestió de quars i després es van digerir en 1 ml de solució àcida (65% HNO3) mitjançant un equip Milestone Ethos Up (Milestone, Bolonya, Itàlia). Les condicions de digestió es van programar de la següent manera (potència (W) – temperatura (C) – temps (min)): pas 1: 1800–100–5; pas 2: 1800–150–5; pas 3: 1800–200–8 i pas 4: 1800–200–7. Després del refredament, les mostres digerides es van transferir i es van diluir. Es va prendre una mostra i es va afegir l'estàndard intern (SI) per a l'anàlisi. La solució SI incloïa escandi, germani, rodi i iridi (20 mg/ml cadascun) i es va introduir a l'espectrometria de masses de plasma acoblat inductiu (ICP-MS) a una concentració aproximada de 38 ppb per avaluar la reproductibilitat dels recomptes per segon d'ions (CPS) i les desviacions estàndard relatives (DSR), a més dels valors de recuperació dels quatre isòtops (45Sc, 72Ge, 103Rh, 193Ir) entre el 70 i el 130% expressat en un gràfic d'estabilitat. Després de completar cada seqüència, es va eliminar Ge com a estàndard intern de la corba de calibratge d'elements de terres rares per evitar les interferències dels ions de doble càrrega de Nd i Sm. Elements de puresa estàndard (5% HNO3, 100 mg/l) es van comprar a CPA Chem (Stara Zagora, Bulgària). Es van fer dues corbes estàndard (rang = 0 – 300 ng/ml) per tal d'evitar les interferències d'ions de càrrega doble d'alguns elements de terres rares i assolir la màxima precisió:

(a) La primera corba estàndard utilitzava una barreja comercial multi element (CPA Chem, Número de catàleg E5B8·K1.5N.L1, 21 elements) que contenia els oligoelements essencials, els principals metalls pesants i elements estabilitzats en àcid clorhídric (Os, Pt, Au, Pd i Ru).

(b) La segona corba utilitzava una barreja de diversos elements que incloïa els elements individuals (CPA Chem) que contenen els REE i altres elements usats en dispositius electrònics.

Per evitar l'efecte memòria dels elements, especialment amb Hg, es va introduir entre mostres una solució netejadora formada per 2,0% HNO3 i 1% HCl. L'estàndard intern es va afegir a cada vial (calibratge, espais en blanc i controls de qualitat) abans de la seva introducció a l'ICP-MS.

Es va utilitzar un Agilent 7900 ICP-MS (Agilent Technologies, Tòquio, Japó) i un MassHunter v.4.2. com a programari d'anàlisi de dades ICP-MS (Agilent Technologies) per a la quantificació dels elements.

El mètode ICP-MS usat havia estat validat prèviament[208], i el procediment complet també es va validar abans del seu ús amb la utilització d'un material certificat de referència (RCM, Seronorm™ Trace Elements Whole Blood) a tres nivells de concentració. La recuperació va ser del 89 al 128% per a les terres rares i altres elements utilitzats en dispositius electrònics, i del 87 al 118% per als metalls pesants i elements traça tòxics d'ATSDR (coeficients de regressió > 0,998 per a tots els elements)[26].

3.3. Comparació de la determinació de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics

En els estudis PANKRAS II i l'ESB 2016 es van determinar metalls i elements traça, entre d'altres (vegeu taula 2). Les matrius dels dos estudis són diferents; a l'estudi PANKRAS II es van agafar mostres d'ungles del dit gros del peu, mentre que a l'ESB 2016 es van prendre mostres de sang completa o total (whole blood en anglès).

Característiques dels dos estudis de determinació de metalls en els que es basa la recerca duta a terme en la tesi.

Característiques	Enquesta de Salut de Barcelona	PANKRAS II
Tipus d'estudi	Transversal	Multicèntric prospectiu
Període d'estudi	2016-2017	1992-1995
Número de participants	240 participants	185 pacients
Població d'estudi	Població adulta no institucionalitzada resident i empadronada a la ciutat de Barcelona. (1,61 milions d'habitants al 2015)	Pacients procedents de 5 hospitals generals del nord-est peninsular; l'Hospital del Mar de Barcelona, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, l'Hospital Mútua de Terrassa, l'Hospital Son Dureta de Mallorca i l'Hospital General Universitari d'Elx. Pacients que ingressaven amb sospita de diagnòstic de càncer de pàncrees exocrí (CPE), càncer del sistema biliar extrahepàtic (CSBE), pancreatitis crònica (PC) o patologia pancreàtica benigne (PPB)
Responsable de l'enquesta de salut	Agència de Salut Pública de Barcelona	Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), l'Hospital del Mar de Barcelona, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, l'Hospital Mútua de Terrassa, l'Hospital Son Dureta de Mallorca i l'Hospital General Universitari d'Elx
Localització	Barcelona	Barcelona, Terrassa, Mallorca, Elx
Edat	>19 <81	>36 <94
Entrevista de l'enquesta de salut	Entrevista personal, al domicili	Entrevista personal per monitors formats durant l'estada hospitalària, poc després del moment del diagnòstic
Entrevista de l'examen de salut	Entrevista personal, a l'IMIM	
Responsable de l'examen de salut	GRECMC – IMIM	
Qüestionari específic per estudi de metalls	Sí, personal, a l'IMIM	
Qüestionari específic per estudi d'ocupació		Sí, personal, durant l'estada hospitalària, poc després del moment del diagnòstic
Tipus de mostra biològica	Sang completa	Retalls d'ungles del dit gran del peu
Lloc d'obtenció de la mostra biològica	IMIM	A l'hospital on es va diagnosticar el càncer de pàncrees exocrí durant l'estada

Emmagatzematge	-80ºC (IMIM)	Temperatura ambient (25ºC)
Temps d'emmagatzematge	Fins 2018-2019 (3 anys)	Fins al temps d'anàlisis
Número de compostos analitzats	50	12
Compostos analitzats	ferro, coure, seleni, zinc, cobalt, crom, manganès, molibdè, níquel, plom, plata, alumini, arsènic, bari, beril·li, cadmi, mercuri, pal·ladi, antimoni, estronci, tori, tal·li, urani, vanadi, ceri, disprosi, erbi, europi, gal·li, gadolini, holmi, indi, lantà, luteci, niobi, neodimi, praseodimi, samari, estany, tàntal, terbi, tuli, itri, iterbi, or, bismut, osmi, platí, ruteni i titani	cadmi, arsènic, seleni, níquel, plom, crom, manganès, alumini, ferro, vanadi, coure i zinc
Laboratori on es van realitzar les anàlisis	Institut de Recerca en Ciències Biomèdiques i de la Salut (IUIBS) de la Universitat de Las Palmas de Gran Canària (ULPGC), Illes Canàries (Espanya)	Nucli d'anàlisi d'elements traça (Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, Estats Units)

Taula 2. Taula comparativa entre l'ESB 2016 i PANKRAS II (matriu, anys, edats, tipus de participants, elements, etc.).

4. Resultats

En aquest capítol s'inclouen els tres articles que formen el nucli de la recerca. Tots ells han estat publicats en revistes internacionals de reconegut prestigi.

Les referències dels tres articles són les següents:

– Article I[26]:
Gasull M, Camargo J, Pumarega J, Henríquez-Hernández LA, Campi L, Zumbado M, Contreras-Llanes M, Oliveras L, González-Marín, P, Luzardo, O P, Gómez-Gutiérrez A, Alguacil J, Porta M. Blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and other chemicals in the general adult population of Barcelona: Distribution and associated sociodemographic factors. Science of the Total Environment, 2024; 909: 168502.

– Article II[27]:
Camargo J, Pumarega JA, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL, Amaral AFS, Porta M. Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. Environment International, 2019; 127: 216–225.

– Article III[28]:
Pumarega J, Camargo J, Gasull M, Olshan AF, Soliman A, Chen Y, Richardson D, Alguacil J, Poole C, Trasande L, Porta M. Timing of Toenail Collection and Concentrations of Metals in Pancreatic Cancer. Evidence Against Disease Progression Bias. Exposure & Health, 2022;14: 581–593.

ARTICLE I:

Gasull M, Camargo J, Pumarega J, Henríquez-Hernández LA, Campi L, Zumbado M, Contreras-Llanes M, Oliveras L, González-Marín, P, Luzardo, O P, Gómez-Gutiérrez A, Alguacil J, Porta M. Blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and other chemicals in the general adult population of Barcelona: Distribution and associated sociodemographic factors. Science of the Total Environment, 2024; 909: 168502.[26]

Blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and other chemicals in the general adult population of Barcelona: Distribution and associated sociodemographic factors

Magda Gasull[a,b,c,*], Judit Camargo[a,d], José Pumarega[a,c,d], Luis Alberto Henríquez-Hernández[e,f], Laura Campi[a], Manuel Zumbado[e,f], Manuel Contreras-Llanes[g], Laura Oliveras[h,i], Patricia González-Marín[h,i], Octavio P. Luzardo[e,f], Anna Gómez-Gutiérrez[h,i], Juan Alguacil[c,g], Miquel Porta[a,b,c,d]

[a] *Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain*

[b] *Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain*

[c] *CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain*

[d] *School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*

[e] *Toxicology Unit, Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain*

[f] *CIBER de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid, Spain*

[g] *Centro de Investigación en Recursos Naturales, Salud y Medio Ambiente, Universidad de Huelva, Huelva, Spain*

[h] *Qualitat i Intervenció Ambiental, Agència de Salut Pública de Barcelona, Spain*

[i] *Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain*

* Corresponding author: Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Universitat Pompeu Fabra, Carrer del Dr. Aiguader 88, E-08003 Barcelona, Catalonia, Spain.
E-mail: mgasull@researchmar.net.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4546-3650.

HIGHLIGHTS

- This is 1 of only 5 studies measuring ≥10 rare earth elements in a general population.
- Europium, thulium, gold, indium, ruthenium, and tantalum were detected in >20% of subjects.
- Increasing age and BMI were associated to higher concentrations of some elements.
- Weight change was a predictor of lead, strontium and silver concentrations.
- Only some elements were more frequently detected in the less affluent social classes.

Running title: *Metals and other chemical elements in the general population of Barcelona*.

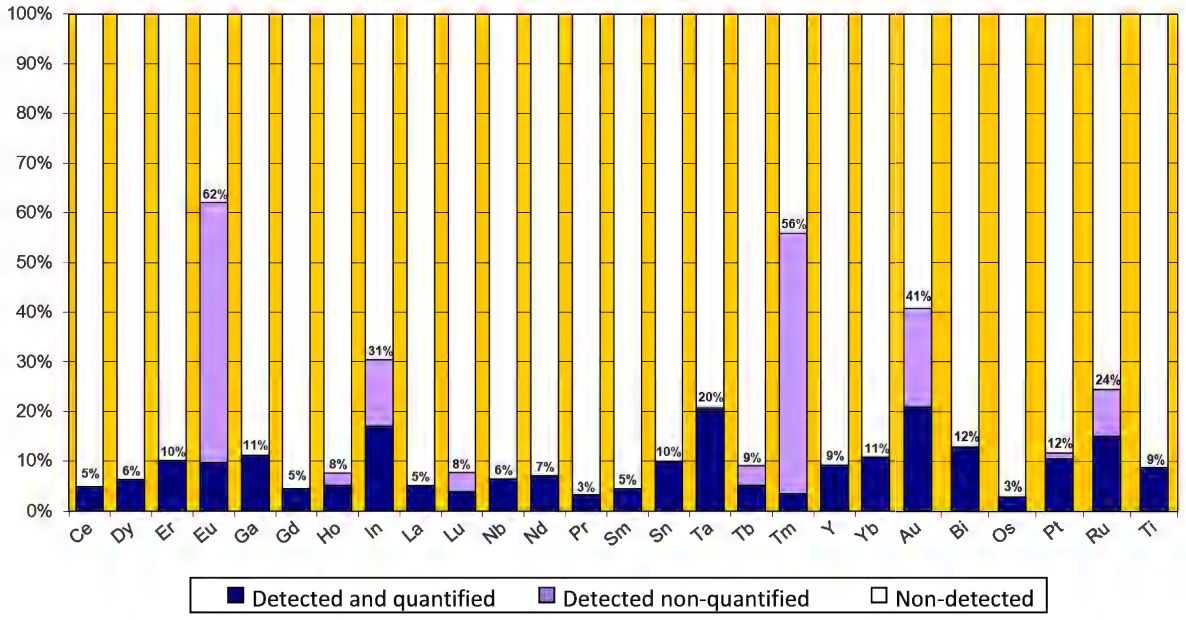
Abbreviations: ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; BHS, Barcelona Health Survey; BEs, Biomonitoring Equivalents; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CPS, counts per second; HB2GV, human biomonitoring health-based guidance values; HBM-GV, Human biomonitoring Guidance Values; ICP-MS, Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; ISTD, internal standard; IUIBS, Research Institute of Biomedical and Health Sciences; LOD, limit of detection; LOQ, limit of quantification; POPs, persistent organic pollutants; REE, rare earth elements; RSD, relative standard deviations; ULPGC, University of Las Palmas de Gran Canaria; QC, quality control.

Keywords: Human biomonitoring; metals; essential trace elements; rare earth elements (REE); environmental exposure / human samples.

Funding

The work was supported in part by research grants from Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, Government of Spain, co-funded by the European Union (FIS PI17/00088, FIS PI21/00052, and CIBER de Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP); the Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona; the Government of Catalonia (2017 SGR 439; 2021 SGR 00043); and the CRUE-Santander Fondo Supera Covid-19 (15072020). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Percentages of detection of rare earth elements (REE) and minority elements
in a representative sample of the general adult population of Barcelona (Spain)



A B S T R A C T

Background: Very little information is available on the population distribution and on sociodemographic predictors of body concentrations of rare earth elements (REE) and other chemicals used in the manufacturing of high-tech devices.

Objectives: To analyze the distribution and associated sociodemographic factors of blood concentrations of chemical elements (including some metals, essential trace elements, rare earth elements and other minority elements) in a representative sample of the general population of Barcelona (Spain).

Methods: A sample of participants in the Barcelona Health Survey of 2016 (N = 240) were interviewed face-to-face, gave blood, and underwent a physical exam. Concentrations of 50 chemical elements were analyzed by ICP-MS in whole blood samples.

Results: All 50 chemicals studied, including 26 REE and minority elements, were detected. Lead, silver, arsenic, cadmium, mercury, antimony, strontium, thallium and six essential trace elements were detected in more than 70% of the population. The most frequently detected REE and minority elements were europium (62%), thulium (56%), gold (41%), indium (31%), ruthenium (24%), and tantalum (20%). Less affluent occupational social classes had higher percentages of detection of some REE. Median concentrations of silver, arsenic, cadmium and mercury were: 0.091, 3.01, 0.309, and 3.33 ng/mL, respectively. Women had lower median concentrations than men of lead (1.47 vs. 2.04 μg/dL, respectively), iron and zinc, and higher concentrations of copper and manganese. The influence of sociodemographic characteristics on chemical concentrations differed by sex.

Conclusions: While well-known contaminants as lead, mercury, cadmium, or arsenic were detected in the majority of the population, numerous individuals had also detectable concentrations of chemicals as europium, indium, thulium, or gold. Sociodemographic and physical characteristics (sex, age, social class, weight change) influenced concentrations of some chemicals.

1. Introduction

Very little information is available on the distribution of human body concentrations of rare earth elements (REE) and other minority elements in the general population. Many of such chemicals, along with essential trace elements –and well-known contaminants as lead or cadmium– are used in computers, other high-tech devices, and other consumer goods. When these products are discarded, they often become electronic waste (e-waste) and environmental pollutants that may affect human health [1,2].

A major focus of the present study is the analysis of 50 elements used in the manufacturing of such electronic devices [1]. They include REE, precious metals and other scarce elements, essential trace elements for humans, such as iron, selenium or zinc, and well-known pollutants as lead, cadmium, mercury, or arsenic. The latter four are part of the Substance Priority List of the U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry's (ATSDR) [3].

Human population-based biomonitoring studies on REE and other minority elements are yet scarce [4-9]. Monitoring population time trends in human contamination from some of the mentioned chemicals (e.g., lead, cadmium, other metals) is also necessary because of the relatively well-known adverse health effects that such chemicals contribute to cause, as cardiovascular and kidney diseases, some cancers, or neurocognitive disorders [10-12]. Although knowledge about health effects of chronic exposure to REE is more scarce, anemia (decreased hemoglobin concentration), severe breathlessness and pneumoconiosis (respiratory tract damage), brain tumors, and other adverse effects have been observed in experimental studies [13-17].

Better knowledge about sociodemographic, physical, and behavioural factors that influence human concentrations of REE and other mentioned chemicals is also needed [18-21]. For instance,

apart from studies on populations living near REE mining locations, there are only three reports worldwide on the influence of socioeconomic position on concentrations of REE and other minority elements [4,5,22], and there are no studies on the influence of weight change or having been breastfed in childhood.

Barcelona is one of the few cities that regularly conducts analyses of trends in body concentrations of environmental contaminants based on studies representative of the general adult population [23,24]. Moreover, such analyses are integrated within the Barcelona Health Survey (BHS) [25], which is a strength from scientific and policy standpoints [26,27]. In addition to previously published analyses of trends in levels of persistent organic pollutants (POPs) [23], our biobank of the 2016 BHS also enabled subsequent analyses of blood concentrations of metals, essential trace elements, REE and other chemicals, which we report in the present paper.

Therefore, the aim of the present study was to quantify the blood concentrations of 50 chemical elements in a representative sample of the general adult population of Barcelona city, and to analyze their associations with sociodemographic factors.

2. Methods

2.1. Design, study population and health interview survey

We performed a cross-sectional study in a sub-sample of the Barcelona Health Survey (BHS) for 2016. Methods of BHS have been described in detail [23,24,28,29]. Briefly, the BHS is a health survey that is representative of the adult non-institutionalized population of the city of Barcelona (Spain). At the end of the 2016 BHS interviews, participants ≥18 years old were offered the opportunity to take part in the study on environmental pollutants [30]. Subsequently, a nurse personally interviewed again each person who accepted to participate, measured the weight, height, and the hip and waist circumference, and collected blood and urine samples. Participants had been asked to fast for at least eight hours before blood extraction. Whole blood was collected in 4 mL EDTA tubes and stored at –80º until 2018-2019, when concentrations of chemicals were analyzed. The additional interview for the study included structured questions about recent and past changes in body weight (last 6 months), and on whether the person had been breastfed. Women were also asked about parity, breastfeeding their children, and miscarriages (spontaneous and induced) [23].

The Ethics Committee of the Parc de Salut Mar approved the study protocol, and all participants signed an informed consent before completing questionnaires at baseline.

2.2. Sociodemographic and physical characteristics

Body mass index (BMI) was computed by measured weight [kg] divided by measured height squared [m^2]. Participants were asked for weight change in the 6 months prior to BHS blood draw, which was classified in three categories: lost 4-5 kg, little or no change, and gained 4-5

kg. Educational level was classified in three categories according to the highest completed level: University, completed secondary schooling, and completed primary schooling (finished 2nd stage) or less. Occupational social class was assigned through the current or last occupation of the participant or, if he/she had a less privileged social class than the head of the household, through the current or last occupation of the latter. Five social class categories were created: I, managers of companies with 10 or more employees, senior technical staff, higher level professionals; II, managers of companies with less than 10 employees, intermediate level professionals; III, administrative and financial management supporting personnel, other self-employed professionals, supervisors of manual workers, other skilled non-manual workers; IV, skilled and partly skilled manual workers; V, unskilled manual workers [28,31].

The age of the 240 participants ranged from 19 to 80 years, the average age being 50 years old. Fifty-three percent of all participants were women. About 16% were obese (BMI $\geq$ 30 kg/m^2), 19% were current smokers and 35% former smokers, 85% were breastfed in childhood, 23% were born outside Spain, and 31% were from less affluent occupational social classes (IV or V). Further details of participants' characteristics were previously described [23].

2.3. Analytical chemical methods

2.3.1. Selection of elements and sample preparation

Analyses of blood samples of the 2016 BHS were carried out in the Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS) in the University of Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Canary Islands (Spain). Fifty chemical elements were analyzed, including 9 essential trace elements (iron, copper, selenium, zinc, cobalt, chromium, manganese, molybdenum, and nickel), 15 elements from the ATSDR's Substance Priority List of 2019

(lead, silver, aluminium, arsenic, barium, beryllium, cadmium, mercury, palladium, antimony, strontium, thorium, thallium, uranium, and vanadium) [3], 20 rare earth elements (REE) (cerium, dysprosium, erbium, europium, gallium, gadolinium, holmium, indium, lanthanum, lutetium, niobium, neodymium, praseodymium, samarium, tin, tantalum, terbium, thulium, yttrium, and ytterbium) and 6 other minority elements (gold, bismuth, osmium, platinum, ruthenium, and titanium) commonly used in the manufacture of high-tech devices (Suppl. Tables 1-4) [1,4,32].

One hundred mg of whole blood was weighed into quartz digestion tubes and then digested into 1 mL of acid solution (65% HNO_3) using a Milestone Ethos Up equipment (Milestone, Bologna, Italy). The digestion conditions were programmed as follows (power (W)–temperature (C)–time (min): step 1: 1800–100–5; step 2: 1800–150–5; step 3: 1800–200–8; and step 4: 1800–200–7. After cooling, the digested samples were transferred and diluted. An aliquot of each sample was taken and the internal standard (ISTD) was added for the analysis. The ISTD solution included scandium, germanium, rhodium and iridium (20 mg/mL each) and was introduced in the Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) at an approximate concentration of 38 ppb to assess the reproducibility of the counts per second of ions (CPS) and relative standard deviations (RSD) values, in addition to the recovery values of the four isotopes (45Sc, 72Ge, 103Rh, 193Ir) between 70 and 130% expressed in a stability graph. After each sequence is completed, Ge was removed as internal standard with rare earth elements calibration curve to avoid the interferences of doubly charge ions of Nd and Sm. Elements of standard purity (5% HNO3, 100 mg/L) were purchased from CPA Chem (Stara Zagora, Bulgaria). Two standard curves (range = 0 – 300 ng/mL) were made in order to avoid the interferences of doubly charge ions from some rare earth elements an reach the highest accuracy: (a) one used a commercial multi-element mixture (CPA Chem Catalog number E5B8·K1.5N.L1, 21 elements) containing the essential trace elements, the main heavy metals and elements stabilized in hydrochloric acid (Os, Pt, Au, Pd and Ru); (b) one containing the

other multi-element mixture included individual elements (CPA Chem) that contained the REEs and other elements used in electronic devices. To avoid the memory effect of elements, especially with Hg, a cleaning solution consisting of 2.0% HNO3 and 1% HCl was introduced between samples [13,15]. ISTD was added to each vial (calibration, blanks, quality controls) prior to its introduction in the ICP-MS.

2.3.2. Analytical Procedure

An Agilent 7900 ICP-MS (Agilent Technologies, Tokyo, Japan) was used for quantification. Instrument configuration and optimization were previously reported [15]. The elements were quantified in the MassHunter v.4.2. ICP-MS Data Analysis software (Agilent Technologies). The analytical method was previously in-house validated [32]. The complete procedure was validated prior to its use with the employment of a reference certified material (RCM, Seronorm™ Trace Elements Whole Blood) at three levels of concentration. The recoveries rates were 89–128% for REEs and other elements used in electronic devices, and 87–118% for ATSDR's toxic heavy elements and trace elements (regression coefficients > 0.998 for all elements). Instrumental limit of detection (LOD) and quantification (LOQ) were calculated as the concentration of the element produced a signal that was three and ten times higher than of the averaged blanks solution measured in the same day of the analysis of the samples, respectively. The calculated relative standard deviations (RSD) were generally lower than 5%, except for few elements (Cu, Ni, Se, As, Ba, Zn, Sm), as the RSD raised to 10-12% at the lowest level of fortification. LODs ranged from <0.001 ng/mL for some rare elements to 0.009 mg/dL (90 ng/mL) for Fe, and the LOQs from 0.003 ng/mL for U and Pt to 0.136 mg/dL (1360 ng/mL) for Fe (Suppl. Tables 1-4) [33]. When the assigned value of an analyte was below the LOD, it was assigned the mid-value of this limit; and when a concentration was between the LOD and the LOQ, the mid-value between LOD and LOQ was used. As quality control (QC) of the analysis, a reagent blank digested in the same conditions and two tailor-made mix to obtain a final concentration of 50 µg/L were included each 21 vials of the

sequence. Results were acceptable when the concentration of the analytes determined in the QCs was within 20% of the deviation of the theoretical value.

2.4. Statistical analyses

Main statistical analyses were performed for chemicals that were detected (i.e., were present at concentrations above the detection limit) in >70% of participants, including 6 essential trace elements and 8 elements from the ATSDR's Substance Priority List. No REE or minority element was detected in >70% of participants (Suppl. Tables 1-4).

The selection of a representative sample of the non-institutionalized population in each BHS followed a complex design [23-29]. In order to guarantee that the demographic structure of the population is preserved with respect to age and sex, and thus the representativeness of the study population with respect the general population of Barcelona, sampling weights were used in the statistical analyses of the present study.

Univariate statistics were computed as customary [34]. First, for all 50 chemicals, we describe the percentages of the population with concentrations of each chemical above the limit of detection by sex, age, BMI, place of birth, smoking history, educational level, occupational social class, if they were breastfed or not and, in the case of women, if they had breastfed their children, and parity. We used Fisher's exact test to detect differences between groups.

Then, for chemicals detected in over 70% of the population we quantified blood concentrations and calculated median, 25th and 75th percentiles and geometric means adjusted for age. Kruskal–Wallis' test and Wald test were used to assess differences in concentrations of chemicals by sociodemographic, physical, and behavioural characteristics of

the participants (age, BMI, weight change in last 6 months, if they were breastfed or not, place of birth, occupational social class, smoking history, and in the case of women, if they had breastfed their children and parity). All analyses were stratified by sex. We also computed multivariate analyses to assess simultaneously the effect of various sociodemographic characteristics on chemical concentrations. For each chemical we selected models in which all predictors, mutually adjusted, showed statistically significant associations with the chemical concentrations. Finally, Spearman's rank correlation coefficients (ρ) were computed to evaluate correlations among pairs of chemicals. Density plots were used to chart the distributions of chemical concentrations [26,27]. Since most concentrations of elements did not follow a normal distribution, comparisons between groups were performed using non-parametric tests (Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U-test), and log-transformed values were used in regression analyses. The normality of the data was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test.

Statistical analyses were conducted using SPSS version 22.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA, 2013), and R version 3.5.2 (2018).

3. Results

All 50 chemical elements studied were detected in the study population: the smallest number of chemicals detected in one person was 11, and the largest, 39 (median, 17). The corresponding figures when excluding the essential trace elements were 6 and 33, respectively (median, 11).

Among the nine essential trace elements studied (Figure 1 - panel A, Suppl. Table 1), iron, copper, selenium and zinc were detected and quantified in all the 240 participants, and manganese and molybdenum were detected and quantified in more than 70%. From the ATSDR's Priority List, lead, silver, arsenic, cadmium, mercury, antimony, strontium and thallium were also detected in more than 70% of the population (Figure 1 - panel B, Suppl. Table 2). Most of the 26 REE and other minority elements were detected and quantified in more than 5% of the participants (dysprosium, erbium, europium, gallium, holmium, indium, lutetium, niobium, neodymium, tin, tantalum, terbium, thulium, yttrium, ytterbium, gold, bismuth, platinum, ruthenium, titanium); however, only six of them were detected in ≥20% of the population: europium (62%), thulium (56%), gold (41%), indium (31%), ruthenium (24%), and tantalum (20%) (Figure 1 - panels C and D, Suppl. Tables 3 and 4).

Several sociodemographic characteristics influenced the percentage of detection of some chemicals (Table 1). Women had a higher percentage of detection than men of aluminum, cadmium, mercury and three essential elements (cobalt, chromium and manganese). Some elements were more frequently detected in participants ≥65 years old: chromium, silver, palladium, thallium, uranium, dysprosium, holmium, indium, lutetium, and tantalum (all p-values <0.05). The percentage of detection of cobalt decreased with increasing BMI; by contrast, overweight and obese participants had a higher percentage of detection of indium, gold and platinum, and to a lesser extent beryllium, uranium, cerium, and lanthanum. Mercury, europium, indium, lutetium, terbium, thulium, platinum, and ruthenium were detected more

frequently in participants from less affluent social classes (IV-V). Participants who had been breastfed in infancy had a significantly lower percentage of detection only of cobalt, nickel, and some REE and minority elements (gadolinium, lutetium, thulium, ytterbium, bismuth and ruthenium) (Table 1).

In models assessing simultaneously the effect of various sociodemographic characteristics for the six most frequently detected REE and minority elements, being of the less affluent social classes remained associated to an increased probability of having europium, indium and thulium detected (results not shown). A lower educational level was associated to an increased probability of detection of europium, gold and ruthenium. Not having been breastfed as a child was associated to a higher probability of having indium, thulium and ruthenium detected. Among women, having breastfed their children showed no associations.

Figure 2 shows the population distribution of concentrations of chemical elements detected in more than 70% of the population (i.e., six essential trace elements and eight elements from the ATSDR's List). While distributions for elements from the ATSDR's List were skewed towards the area of higher concentrations (Figure 2, panel B) –i.e., a certain minority of the population had much higher concentrations than the vast majority–, distributions for essential trace elements as selenium or zinc tended to follow a normal distribution (Figure 2, panel A).

Significant differences by sociodemographic characteristics were also found in concentrations of chemical elements detected in more than 70% of the population (Tables 2, 3 and 4). Women had lower median concentrations than men of lead and of some essential elements as iron and zinc ($p<0.001$), while copper and manganese levels were higher in women than men ($p<0.001$ and $p=0.021$, respectively) (Table 2). When geometric means adjusted for age were considered, the same findings by sex were observed.

Statistically significant differences across age categories were found in concentrations of lead, arsenic, cadmium and strontium in both men and women, of thallium in men, and of mercury, antimony and selenium in women (Tables 3 and 4). Although concentrations tended to increase with age, in some cases the highest concentrations were found in participants aged 45-64 years old: cadmium (in men and women), arsenic, mercury and selenium (in women).

BMI was positively associated with concentrations of arsenic, mercury, selenium, and zinc only in men (Table 4). Moreover, men who had gained 4-5 kg in the 6 months prior to BHS blood draw had higher concentrations of lead and lower concentrations of zinc than men who had little or no weight change; men and women who had lost 4-5 kg had higher concentrations of silver. In women, weight change (loss of 4-5 kg) also increased concentrations of strontium (Table 3).

Lower concentrations of silver, arsenic, mercury, and molybdenum were found in women and men born abroad of Spain (Tables 3 and 4). Women born abroad also had lower concentrations of lead, iron, and zinc, while the lowest concentrations of thallium were observed in women born in the rest of Spain. The country of birth did not influence concentrations of cadmium, manganese or selenium.

Men of the less affluent occupational social classes (IV-V) had higher concentrations of lead (Table 4 and Figure 3), while men of classes I-II had higher concentrations of molybdenum, and women of the most affluent classes higher concentrations of mercury (Table 3 and Figure 3). Higher concentrations of mercury and arsenic were observed in men with university educational level vs. men with secondary schooling.

Men who were current smokers had significantly higher concentrations of lead and cadmium, and lower concentrations of antimony, iron, selenium, and zinc (Table 4). Women who were current smokers had higher concentrations of cadmium (Table 3).

Nulliparous women had lower age-adjusted concentrations of cadmium (p=0.027) and mercury (p=0.070), while the highest concentrations of both chemicals were observed in women who had breastfed their children 6 or less months (Table 3). When adjusting for age, the observed crude associations for lead with parity and breastfeeding did not remain significant.

In models assessing simultaneously the effect of various sociodemographic characteristics, sex was associated with concentrations of seven out of the 14 chemicals detected above 70% of participants (results not shown): women had higher concentrations of arsenic, cadmium, copper and manganese, and lower concentrations of lead, iron and selenium than men. Increasing age was associated with higher concentrations of five elements (lead, cadmium, antimony, strontium, and copper). Smoking and birth place were associated with concentrations of four chemicals. Former and current smokers had higher concentrations of lead and cadmium than never smokers, and lower concentrations of antimony; current smokers also had lower concentrations of selenium than former and never-smokers. All such models included all sociodemographic characteristics that showed statistically significant associations with the chemical concentrations when mutually adjusted. Participants born abroad of Spain had lower concentrations of silver, arsenic, molybdenum and iron. BMI was associated with higher concentrations of arsenic and mercury, while loss of 4-5 kg in the 6 months prior to BHS blood draw was associated with higher concentrations of silver and strontium. In women, being nulliparous was associated with lower concentrations of cadmium and mercury, while no associations were observed with breastfeeding (again, adjusting for the relevant predictors for each chemical).

Among chemical elements detected in more than 70% of the population, the highest Spearman's correlation coefficients were observed between iron and zinc ($\rho = 0.69$), mercury and arsenic ($\rho = 0.65$), and mercury and selenium ($\rho = 0.61$) (all three $p < 0.001$) (Suppl. Figure 1). While almost all correlation coefficients were <0.6, some strong correlations were observed between some pairs of REE: cerium and lanthanum ($\rho = 0.84$), cerium and praseodymium ($\rho = 0.74$), lanthanum and praseodymium ($\rho = 0.79$), and dysprosium and holmium ($\rho = 0.77$) (all four p-values <0.001). Remarkably, virtually no correlations were found between 62 POPs previously analyzed in the same participants and the 50 chemical elements analyzed in the present study (Suppl. Figure 2)[23]; the highest coefficients were observed between lead and PCBs 138, 153 and 180 (ρ of 0.48 - 0.49, p-values <0.001).

4. Discussion

Well-known contaminants as lead, mercury, cadmium, or arsenic, were detected in the vast majority of the population. Numerous individuals had also detectable concentrations of chemicals as europium, indium, thulium, or gold. Actually, all 50 chemical elements analyzed in the present study, including 26 REE and minority elements, were detected. Fourteen chemicals were detected in more than 70% of the population, including lead (100%), arsenic (100%), antimony (100%), strontium (99%), cadmium (98%), mercury (96%), silver (86%), thallium (72%) and six essential trace elements. Except for some essential trace elements, population distributions of the chemical concentrations were highly skewed, with high interindividual differences, as also previously observed for POPs [23,24,35]. The most frequently detected REE and minority elements were europium (62%), thulium (56%), gold (41%), indium (31%), ruthenium (24%), and tantalum (20%).

The use of REE elements in human activities is increasing, and it can be assumed that human exposure and accumulation will consequently increase [1,2]. Very little information is available on sociodemographic and behavioural predictors of body concentrations of REE in the general population [4,5,22]. Contact with electronic waste, and lifestyle factors –such as active and passive smoking, use of electronic cigarettes– have also been suggested as influential factors [18-20,36]. Nevertheless, tobacco has a complex role as a source of chemicals [18]. In fact, tobacco smoking was not associated with REE in the present study, but it was with other chemicals: men who were current tobacco smokers had higher concentrations of cadmium and lead than never smokers –as previously observed [37]–, and lower concentrations of antimony, iron, selenium, and zinc. Lower concentrations of the latter three essential trace elements could be a result of increased excretion due to the high concentrations of cadmium, of inflammatory responses to tobacco smoking, or of a poorer quality of diet among smokers compared to non-smokers [38-41]. In the general adult population of Northern France, lower

blood concentrations of cobalt, manganese and mercury were found among current smokers [37].

Another possible exposure relevant at the population level is traffic volume, as cerium and other REE are used as additives in diesel fuels [42]. REE are also present in some foods, since REE are used in zootechnical and agricultural applications as feed additives and fertilizers to improve animal/plant production. REE are also used as contrast media in imaging tests as MRA and MRI [43]. Furthermore, some REE are naturally found in soils and taken up by plants [44].

The less affluent occupational social classes had higher percentages of detection of some REE as europium, indium or thulium. In a biomonitoring study conducted in southern Spain – which is the only other study worldwide measuring at least 20 REE in a representative sample of the general population–[4], higher values of some elements were observed in subjects with higher income levels. Both in such study and in the present one, higher concentrations of mercury were observed in the more affluent groups, perhaps related to higher fish consumption. In Germany higher urinary concentrations of gold and platinum were found in upper social classes; the authors of the study considered that a possible reason was a higher number of teeth with noble metal dental alloy restorations in upper social classes [22].

To our knowledge, no other human biomonitoring study on the chemicals analyzed has assessed the association with weight change. Associations of weight change were found only with three elements: blood concentrations of lead were higher among men who had gained 4-5 kg in the 6 months prior to blood draw, while loss of 4-5 kg was associated with higher blood concentrations of silver and strontium. Indium, gold, platinum, beryllium, uranium, cerium, and lanthanum were more frequently detected in overweight and obese participants. BMI was also positively associated with concentrations of arsenic, mercury, selenium, and

zinc in men. Conversely, lower detection frequencies of cobalt were found in obese participants; this was similarly observed in a recent prospective study [45]. While most chemical elements are not highly lipid-soluble, some of them –mainly, metals like mercury, lead and arsenic– have an affinity for lipids and can accumulate in fatty tissue [46-48]. In a Spanish population, levels of nickel, lead, tin, and titanium were detected in 100% of adipose tissue samples from the 228 adults, while arsenic was found in 50% of them [49]. This might explain the associations we observed with weight loss and BMI.

Increasing age was associated with higher concentrations of lead, cadmium, antimony, strontium, and copper. Some elements were more frequently detected in participants ≥65 years old: chromium, silver, palladium, thallium, uranium, dysprosium, holmium, indium, lutetium, and tantalum. Thus, it is possible that exposure to many of the analyzed chemicals was more prolonged for the older birth cohorts, and, therefore, that there was not a common initial calendar or historic time of exposure for the three birth cohorts in which the study participants were subclassified. Similar results were recently reported, showing a positive correlation between age and plasma concentrations of arsenic, mercury, antimony and strontium [4]. Toxicokinetics (e.g., lower elimination rates among older participants) could also partly explain the age / birth cohort differences observed [11]. Formal age–cohort–period analyses [23,26,31,50,51] should be extended to REE and other chemical elements.

Differences in dietary habits might explain lower concentrations of mercury and cadmium observed in nulliparous women. Blood concentrations of mercury have been associated with fish intake among pregnant women [52,53]. Consumption of fish is advised to pregnant women because of its high content of some nutrients, such as omega-3 fatty acids [54]. Nonetheless, some types of fish may contain high concentrations of mercury [53]. Blood concentrations of cadmium are substantially elevated in persons with low body iron stores. Pregnant women are

reported to have lower iron stores than women at reproductive age [55]. Results are also consistent with other reports [56].

Some strong correlations were observed between concentrations of pairs of REE; for instance, between dysprosium and holmium or between cerium and lanthanum. These associations suggest potential common sources or pathways of exposure, which deserve further research. In fact, the addition of cerium and lanthanum-based catalytic additives in oil refining and diesel oil formulation is nowadays a common practice; thus, exposure to diesel exhaust may partly explain the observed correlation [17].

Patterns of exposure to REE might differ in populations near REE mining locations, industries, and general populations. Compared to results from the study in southern Spain [4], in the present study we found lower detection frequencies for most of REE and minority elements. Only for gold, ruthenium, mercury, cadmium, and silver, frequencies of detection were higher in the present study. As mentioned, many factors can influence human contamination by REE: the geochemical composition of the area, personal factors (e.g., age, sex or BMI), anthropogenic factors, daily diet and lifestyle, exposure from electronics, occupational or environmental exposure to industrial activities (diesel plants, technological devices), polluting activities (high traffic), or imaging tests [2,20].

Moreover, differences in the methodologies used in studies may also partly explain some differences in detection frequencies and concentrations observed (detection/quantification limits of the analytical methods and devices, sample matrix). While for chemicals as arsenic, cadmium, lead, mercury, and tin, whole blood is an appropriate matrix, this is less so for barium, nickel, and uranium [11].

According to the European Pollutant Release and Transfer Register (E-PRTR), the environmental pressure of heavy metals released in Barcelona is high, especially for arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, and zinc [57]. This is because many industries now rely on urban waste water treatment plants to purify water effluent, but removing heavy metals from water is not a focus of these facilities [58]. There is a number of waste water treatment plants in Barcelona that receive polluted water effluents from chemical and food processing facilities. Such plants concentrate the pollution originated in the surrounding facilities and directly impact the concentration of chemical elements in the drinking water. However, for elements with regulatory limits, concentrations in tap water have not generally exceeded such limits in recent years, including 2016-2017 [59,60]. Moreover, for some heavy metals, as arsenic or mercury, exposure for the general population through diet is greater than through drinking water [61]. Exposure to lead may also be due to the fact that in Barcelona numerous old buildings still have lead pipes.

Data on the other metals included in the present study are not available from the European industrial emissions portal because they are not included in the 91-pollutant list of mandatory annual reporting [62].

In the general population blood concentrations of essential elements are generally maintained within a relatively constant range of levels, largely due to homeostatic compensatory mechanisms [63]. Despite exiting homeostatic mechanisms to keep essential elements within physiological limits, some of the essential metals have been reported to be carcinogenic (nickel, chromium) or neurotoxic (manganese) among humans, which provides an additional reason for their biomonitoring. Thus, the blood concentrations of the essential elements reported here should be interpreted with caution, or used to generate hypotheses on homeostatic mechanisms in different populations, or to identify factors that may influence homeostatic compensatory mechanisms. The article does not state or imply that the blood

concentration is reflective of the actual exposure, since biomarkers integrate exposures, toxicokinetics and other processes.

Human biomonitoring reference values estimate the upper margin of background exposure to a specific chemical at a given time in a specific population; thus, depending on the study time and population, reference values can be quite different for some metals and trace elements such as molybdenum, nickel, arsenic and mercury. Reference values are available mainly for cadmium, lead, mercury, copper, selenium, nickel and manganese; values are obtained from national-level biomonitoring studies conducted in different countries, including the United States, Canada, Germany, Italy and the Republic of Korea [8,9,22,64-68]. For some chemicals human biomonitoring health-based guidance values (HB2GV) are also available [69]. These values include Biomonitoring Equivalents (BEs), Human biomonitoring Guidance Values (HBM-GV) and HBM-I values. A formal analysis comparing concentrations found in the general population of Barcelona and the reference values or the HB2GV is beyond the scope of the present article. Future work focused on these comparisons should include formal analyses of the need for a reduction in the exposure to substances exceeding these values. Nevertheless, we observed that the 95th percentile concentration estimates found in the present study were below the guidance values for most of the chemicals with HB2GV available for blood. The maximum level found for these chemicals in our population (Suppl. Tables 1-4) was above the corresponding HB2GB for molybdenum, silver, aluminium, barium, cadmium, and titanium [69]. For mercury and zinc the 75th percentile concentrations were above the corresponding HB2GV. Results for zinc should be interpreted with caution, considering that urinary concentrations may be more reliable than blood concentrations due to homeostasis in blood [11,70].

Most concentrations of trace elements and chemical elements in the ASTDR's list were below the reference values published from national-level biomonitoring studies [5,65]. Nevertheless,

arsenic, mercury and molybdenum exceed the reference values for the general Canadian population [65]. Eighty-six percent of participants had concentrations of molybdenum above the 1.6 ng/mL reference value of the Canadian Health Measures Survey, and 75% above a reported reference value for the Italian population [9,65]. Only 7% of participants in the present study had zinc concentrations above reference values from the Canadian Survey (670 ng/mL for women and 790 ng/mL for men) [64,65]. Nickel concentrations exceeded published reference values, but nickel was detected and quantified only in 5% of participants, even though it is a trace element. This low frequency of nickel detection was similar in the study in southern Spain [4]. Nevertheless, the interpretation of nickel measured in whole blood, instead of in other sample matrixes, is unclear [11]. Diet is the main source of exposure to nickel. Mean and median values for cobalt were below published reference values [9,65].

While our sample size was modest in general terms, many effect estimates were sufficiently precise. Also, such size may be attainable for local and regional governments with limited resources. Furthermore, our subjects were selected from a representative sample of the city, and sample weights were used to compensate for differences in age and sex between our study population and the actual city population. Therefore, the results here presented are representative of and generalizable to the adult non-institutionalized population of the city of Barcelona.

Moreover, other relevant indicators –which are usually not part of biomonitoring surveys– were collected in person (e.g., weight changes, lactation, and anthropometric data were registered by nurses). As usual in biomonitoring studies in the general population, no information was collected on occupational exposures or on history of living near potential sources of exposure.

5. Conclusions

While well-known contaminants, such as lead, mercury, cadmium, or arsenic, were still detected in the vast majority of the population, numerous individuals had also detectable concentrations of chemicals as europium, indium, thulium, or gold. Sociodemographic and physical characteristics (sex, age, social class, weight change) influenced blood concentrations of some chemicals. There are thus clear reasons to strengthen current projects on human biomonitoring in representative samples of the population, especially to assess time trends, sources, and health effects in different sectors of the general population, both of single pollutants and of mixtures of REE and related chemicals [71,72]. Finally, health risks linked to exposure to REE should be assessed, since their concentration in humans is expected to increase in the near future.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge technical and scientific assistance provided by Marta Pérez, Israel Blasco, Alicia Redón, Ana M. Aldea, Núria Somoza, Eulàlia Puigmartí, Xavier Bartoll, Cristina Rius, Carmen Serrano, Clara González, and Pratima Tamang.

The authors have no conflicts of interest in connection with the paper, and declare no competing financial interests.

Figure legends

Figure 1. Percentages of detection of chemical elements in blood samples in a representative sample of the general population of Barcelona (samples collected in 2016). Blue (B): detected and quantified. Purple (P): detected, non-quantified. White: non-detected. The figures above the bars refer to the percentage of detection (B+P). Details of chemical symbols are provided in Tables 1 and 2.

Figure 2. Population distributions of the 14 chemicals detected in >70% of the population.

Figure 3. Population distributions of blood concentrations of lead and mercury by occupational social class, and stratified by sex.

References

1. Tansel B. From electronic consumer products to e-wastes: Global outlook, waste quantities, recycling challenges. Environ. Int. 2017; 98: 35–45.
2. Scheepers PTJ, Duca RC, Galea KS, Godderis L, Hardy E, Knudsen LE, et al. HBM4EU Occupational Biomonitoring Study on e-Waste-Study Protocol. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 12987.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). ATSDR 2019 Substance Priority List. https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html. Accessed 5 July 2023.
4. Henríquez-Hernández LA, Romero D, González-Antuña A, Gonzalez-Alzaga B, Zumbado M, Boada LD, et al. Biomonitoring of 45 inorganic elements measured in plasma from Spanish subjects: A cross-sectional study in Andalusian population. Sci Total Environ 2020; 706: 135750.
5. Henríquez-Hernández LA, Zumbado M, Rodríguez-Hernández Á, Duarte-Lopes E, Lopes-Ribeiro AL, Alfama PM, et al. Human biomonitoring of inorganic elements in a representative sample of the general population from Cape Verde: Results from the PERVEMAC-II study. Chemosphere. 2023; 339: 139594.
6. Jayawardene I, Paradis JF, Bélisle S, Poddalgoda D, Macey K. Multi-elemental determination of metals, metalloids and rare earth element concentrations in whole blood from the Canadian Health Measures Survey, 2009-2011. J Trace Elem Med Biol. 2021; 68: 126830.
7. Cirtiu CM, Valcke M, Gagné M, Bourgault MH, Narame C, Gadio S, et al. Biological monitoring of exposure to rare earth elements and selected metals in the Inuit population of Nunavik, Canada. Chemosphere. 2022; 289: 133142.
8. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2022. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals; Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/exposurereport/report/pdf/Metals%20and%20Metalloids%20NHANES-p.pdf, and https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html. Accessed 5 July 2023.
9. Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. Programme for Biomonitoring the Italian Population Exposure (PROBE): Internal Dose of Metals, Istituto Superiore di Sanità, 2011; Rapporti ISTISAN 11/9.
10. World Health Organization (WHO). Ten chemicals of major public health concern: World Health Organization. https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern. Accessed 5 July 2023.
11. Martinez-Morata I, Sobel M, Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Howe CG, Sanchez TR. A State-of-the-Science Review on Metal Biomarkers. Curr Environ Health Rep. 2023; 10: 215–249.
12. Wu H, Eckhardt CM, Baccarelli AA. Molecular mechanisms of environmental exposures and human disease. Nat Rev Genet. 2023; 24: 332–344.
13. Henríquez-Hernández LA, Boada LD, Carranza C, Pérez-Arellano JL, González-Antuña A, Camacho M, et al. Blood levels of toxic metals and rare earth elements commonly found in e-waste may exert subtle effects on hemoglobin concentration in sub-Saharan immigrants. Environ Int. 2017; 109: 20–28.
14. Chen XA, Cheng YE, Rong Z. Recent results from a study of thorium lung burdens and health effects among miners in China. J Radiol Prot. 2005; 25: 451–60.
15. Gaman L, Radoi MP, Delia CE, Luzardo OP, Zumbado M, Rodríguez-Hernández Á, et al. Concentration of heavy metals and rare earth elements in patients with brain tumours: Analysis in tumour tissue, non-tumour tissue, and blood. Int J Environ Health Res. 2021; 31: 741–754.
16. Pagano G, Aliberti F, Guida M, Oral R, Siciliano A, Trifuoggi M, Tommasi F. Rare earth elements in human and animal health: State of art and research priorities. Environ Res. 2015 ; 142: 215–220.

17. Pagano G, Thomas PJ, Di Nunzio A, Trifuoggi M. Human exposures to rare earth elements: Present knowledge and research prospects. Environ Res. 2019; 171: 493–500.
18. Zumbado M, Luzardo OP, Rodríguez-Hernández Á, Boada LD, Henríquez-Hernández LA. Differential exposure to 33 toxic elements through cigarette smoking, based on the type of tobacco and rolling paper used. Environ Res. 2019; 169:368–376.
19. Badea M, Luzardo OP, González-Antuña A, Zumbado M, Rogozea L, Floroian L, et al. Body burden of toxic metals and rare earth elements in non-smokers, cigarette smokers and electronic cigarette users. Environ Res. 2018; 166: 269–275.
20. Henríquez-Hernández LA, Luzardo OP, Boada LD, Carranza C, Pérez Arellano JL, González-Antuña A, et al. Study of the influencing factors of the blood levels of toxic elements in Africans from 16 countries. Environ Pollut. 2017; 230: 817–828.
21. Henríquez-Hernández LA, González-Antuña A, Boada LD, Carranza C, Pérez-Arellano JL, Almeida-González M, et al. Pattern of blood concentrations of 47 elements in two populations from the same geographical area but with different geological origin and lifestyles: Canary Islands (Spain) vs. Morocco. Sci Total Environ. 2018; 636: 709–716.
22. Benemann J, Lehmann N, Bromen K, Marr A, Seiwert M, Schulz C, Jöckel KH. Assessing contamination paths of the German adult population with gold and platinum. The German Environmental Survey 1998 (GerES III). Int J Hyg Environ Health. 2005; 208: 499–508.
23. Porta M, Pumarega J, Henríquez-Hernández LA, Gasull M, Bartoll X, Arrebola JP, et al. Reductions in blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Barcelona from 2006 to 2016. Sci Total Environ 2021; 777: 146013.
24. Porta M, López T, Gasull M, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. Sci. Total Environ. 2012; 423, 151–161.
25. ASPB - Agència de Salut Pública de Barcelona. Enquestes de salut. Barcelona: ASPB; 2020. Available at: https://www.aspb.cat/arees/la-salut-en-xifres/enquestes-de-salut/. Accessed 5 July 2023.
26. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Llop S, López T. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience. Environ Int 2008; 34: 546–561.
27. Porta M, Gasull M, López T, Pumarega J. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in representative samples of the general population. United Nations Environment Programme - Regional Activity Centre for Cleaner Production (CP/RAC). Annual Technical Publication. 2010; 9: 24–31.
28. Bartoll X, Pérez K, Pasarín M, Rodríguez-Sanz M, Borrell C. Resultats de l'Enquesta de Salut de Barcelona 2016/17. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2018. Available: https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/12/ASPB_Enquesta-Salut-Barcelona-2016.pdf. Accessed 5 July 2023.
29. Gasull M. Analysis of the contamination of the general population by persistent toxic compounds and of some of their adverse health effects [Doctoral dissertation]. Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, 2019. Available: http://www.imim.es/programesrecerca/epidemiologia/es_documentsgrecm.html. Accessed 5 July 2023.
30. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, et al. Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants. Chemosphere 2009; 76, 216–225.
31. Gasull M, Pumarega J, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain. Environ. Int. 2013; 60, 190–201.

32. González-Antuña A, Camacho M, Henríquez-Hernández LA, Boada LD, Almeida-González M, Zumbado M, Luzardo OP. Simultaneous quantification of 49 elements associated to e-waste in human blood by ICP-MS for routine analysis. MethodsX. 2017; 4: 328–334.
33. Porta M, Pumarega J, Gasull M, Aguilar R, Henríquez-Hernández LA, Basagaña X, et al. Individual blood concentrations of persistent organic pollutants and chemical elements, and COVID-19: A prospective cohort study in Barcelona. Environ Res. 2023; 223: 115419.
34. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A, Applied regression analysis and multivariable methods. 4th. ed. Duxbury: Pacific Grove, CA, 2007.
35. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. Environ Int. 2010; 36: 655–664.
36. Na J, Chen H, An H, Li N, Yan L, Ye R, Li Z. Association of rare earth elements with passive smoking among housewives in Shanxi province, China. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19: 559.
37. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. Int J Hyg Environ Health. 2017; 220: 341–363.
38. Kocyigit A, Erel O, Gur S. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. Clin Biochem. 2001; 34: 629–633.
39. Richter P, Faroon O, Pappas RS. Cadmium and Cadmium/Zinc Ratios and Tobacco-Related Morbidities. Int J Environ Res Public Health. 2017; 14: 1154.
40. Sher ME, Bank S, Greenberg R, Sardinha TC, Weissman S, Bailey B, et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1999; 5: 73–78.
41. Morabia A, Wynder EL. Dietary habits of smokers, people who never smoked, and exsmokers. Am J Clin Nutr. 1990; 52: 933–937.
42. Höllriegl V, González-Estecha M, Trasobares EM, Giussani A, Oeh U, Herraiz MA, Michalke B. Measurement of cerium in human breast milk and blood samples. J Trace Elem Med Biol. 2010; 24: 193–199.
43. Brouziotis AA, Giarra A, Libralato G, Pagano G, Guida M, Trifuoggi M. Toxicity of rare earth elements: An overview on human health impact. Front Environ Sci. 2022; 10.
44. Tommasi F, Thomas PJ, Pagano G, Perono GA, Oral R, Lyons DM, et al. Review of rare earth elements as fertilizers and feed additives: A knowledge gap analysis. Arch Environ Contam Toxicol. 2021; 81: 531–540.
45. Niehoff NM, Keil AP, O'Brien KM, Jackson BP, Karagas MR, Weinberg CR, White AJ. Metals and trace elements in relation to body mass index in a prospective study of US women. Environ Res. 2020; 184: 109396.
46. Attia SM, Varadharajan K, Shanmugakonar M. Das SC, Al-Naemi HA. Cadmium: An emerging role in adipose tissue dysfunction. Expo Health. 2022; 14, 171–183.
47. Tinkov AA, Aschner M, Ke T, Ferrer B, Zhou JC, Chang JS, et al. Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. Fac Rev. 2021; 10: 32.
48. Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Filippini T, Zhou JC, Lei XG, Gatiatulina ER, et al. Selenium and selenoproteins in adipose tissue physiology and obesity. biomolecules. 2020; 10: 658.
49. Freire C, Vrhovnik P, Fiket Ž, Salcedo-Bellido I, Echeverría R, Martín-Olmedo P, Kniewald G, Fernández MF, Arrebola JP. Adipose tissue concentrations of arsenic, nickel, lead, tin, and titanium in adults from GraMo cohort in Southern Spain: An exploratory study. Sci Total Environ. 2020; 719: 137458.

50. Nøst TH, Berg V, Hanssen L, Rylander C, Gaudreau E, Dumas P, et al. Time trends of persistent organic pollutants in 30 year olds sampled in 1986, 1994, 2001 and 2007 in Northern Norway: Measurements, mechanistic modeling and a comparison of study designs. Environ Res. 2019; 172: 684–692.
51. Quinn CL, Wania F. Understanding differences in the body burden-age relationships of bioaccumulating contaminants based on population cross sections versus individuals. Environ. Health Perspect. 2012; 120, 554–559.
52. Llorente Ballesteros MT, García Barrado B, Navarro Serrano I, Izquierdo Álvarez S, Del Pueyo García Anaya M, González Muñoz MJ. Evaluation of blood mercury and serum selenium levels in the pregnant population of the Community of Madrid, Spain. J Trace Elem Med Biol. 2020; 57: 60–67.
53. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: Risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort. Int J Hyg Environ Health. 2016; 219: 513–520.
54. Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. Rev Obstet Gynecol. 2010; 3: 163–171.
55. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. Am J Clin Nutr. 2017; 106: 1655S–1662S.
56. McElroy JA, Shafer MM, Hampton JM, Newcomb PA. Predictors of urinary cadmium levels in adult females. Sci Total Environ. 2007; 382: 214–223.
57. European Environmental Agency (EEA). EEA 2021. https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-pressures-of-heavy-metal/heavy-metal-pollution. Accessed 5 July 2023.
58. Kaegi R, Gogos A, Voegelin A, Hug SJ, Winkel LHE, Buser AM, Berg M. Quantification of individual Rare Earth Elements from industrial sources in sewage sludge. Water Res X. 2021; 11: 100092.
59. ASPB - Agència de Salut Pública de Barcelona. La Salut a Barcelona 2016. Barcelona: ASPB; 2017. Available at: https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/04/Informe_Salut-2016_Anexos.pdf. Accessed 5 July 2023.
60. ASPB - Agència de Salut Pública de Barcelona. La Salut a Barcelona 2021. Barcelona: ASPB; 2022. Available at: https://www.aspb.cat/docs/InformeSalut2021/#page=40. Accessed 5 July 2023.
61. Bosch J, Castell V, Timoner I, Domingo JL, González N, Nadal M, et al. Contaminants químics. V Estudi de dieta total a Catalunya. Metalls pesants, dioxines (PCDD/F) i bifenils policlorats (PCB) 2017. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, 2020. Available: https://acsa.gencat.cat/web/.content/_Publicacions/Estudis_de_dieta_total/contaminants_quimics/EDT-Contaminants-2017/V-Estudi-Dieta-Contaminants-2019.pdf Accessed 5 July 2023.
62. European Industrial Emissions Portal. European Environmental Agency (EEA). https://industry.eea.europa.eu/ Accessed 5 July 2023.
63. Institute of Medicine. 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/10026.
64. Haines DA, Saravanabhavan G, Werry K, Khoury C. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007-2019. Int J Hyg Environ Health. 2017; 220: 13–28.
65. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Heines E, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007–2013. Int J Hyg Environ Health 2017; 220, 189–200.

66. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring–temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. Int J Hyg Environ Health. 2007; 210: 271–297.

67. Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, et al. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. Int J Hyg Environ Health. 2012; 215: 449–457.

68. Haines DA, Arbuckle TE, Lye E, Legrand M, Fisher M, Langlois R, Fraser W. Reporting results of human biomonitoring of environmental chemicals to study participants: a comparison of approaches followed in two Canadian studies. J Epidemiol Community Health. 2011; 65: 191–198.

69. Nakayama SF, St-Amand A, Pollock T, Apel P, Bamai YA, Barr DB, et al. Interpreting biomonitoring data: Introducing the international human biomonitoring (i-HBM) working group's health-based guidance value (HB2GV) dashboard. Int J Hyg Environ Health. 2023; 247: 114046.

70. Poddalgoda D, Macey K, Hancock S. Derivation of biomonitoring equivalents (BE values) for zinc. Regul Toxicol Pharmacol. 2019; 106: 178–186.

71. Marx-Stoelting P, Rivière G, Luijten M, Aiello-Holden K, Bandow N, Baken K, et al. A walk in the PARC: developing and implementing 21st century chemical risk assessment in Europe. Arch Toxicol. 2023; 97: 893–908.

72. Ubong D, Stewart L, Sepai O, Knudsen LE, Berman T, Reynders H, et al. Application of human biomonitoring data to support policy development, raise awareness and environmental public health protection among countries within the HBM4EU project. Int J Hyg Environ Health. 2023; 251: 114170.

Table 1. Frequency of detection (% of participants with concentrations above the detection limit) of chemicals analysed in the population of Barcelona, by sociodemographic characteristics.*

Chemical	Sex			Age				BMI[a]			
	Male	Female	p-value	18-44 years	45-64 years	≥65 years	p-value	Normal	Over-weight	Obese	p-value
Essential trace elements											
Cobalt (Co)	30.0	46.6	0.011	40.1	33.0	44.8	–	44.7	38.5	18.2	0.013
Chromium (Cr)	1.4	17.0	<0.001	6.5	6.9	19.8	0.023	4.3	14.9	5.9	0.031
Manganese (Mn)	67.3	78.8	0.041	74.0	69.8	77.5	–	66.1	80.5	72.9	0.076
Molybdenum (Mo)	90.0	89.5	–	84.3	91.8	97.1	0.063	85.5	92.9	92.6	0.201
Nickel (Ni)	8.8	2.6	0.042	8.5	4.2	1.9	0.168	6.7	3.2	8.5	–
ATSDR's priority list											
Silver (Ag)	83.2	88.1	–	85.8	79.8	94.3	0.047	82.1	88.5	87.7	–
Aluminium (Al)	0.5	6.0	0.039	1.0	3.2	8.2	0.031	1.7	2.2	3.8	–
Barium (Ba)	6.3	10.1	–	9.2	5.6	10.6	–	8.1	9.0	8.3	–
Beryllium (Be)	12.1	8.7	–	9.2	13.0	8.7	–	5.5	13.8	16.3	0.066
Cadmium (Cd)	96.0	100	0.045	95.8	100	100	0.155	95.8	100	100	0.169
Mercury (Hg)	92.3	100	0.001	95.1	99.3	94.7		92.3	99.4	100	0.031
Palladium (Pd)	7.6	4.2	–	4.2	2.3	13.5	0.015	3.2	5.3	6.9	–
Strontium (Sr)	99.5	100	–	100	99.3	100	–	100	100	98.6	0.166
Thorium (Th)	0.5	1.7	–	0.0	1.7	2.4		1.3	0.0	3.5	–
Thallium (Tl)	73.5	70.0	–	69.5	65.9	83.7	0.047	69.9	78.1	62.7	0.163
Uranium (U)	6.2	6.4	–	1.8	4.9	16.8	0.002	1.3	7.5	10.4	0.014
Vanadium (V)	0.5	1.2	–	1.5	0.0	1.0	–	1.5	0.6	0.0	–
Rare earth elements											
Cerium (Ce)	5.0	4.9	–	3.4	6.2	6.2		3.7	3.6	12.3	0.073
Dysprosium (Dy)	5.4	7.1	–	3.9	2.4	16.4	0.006	4.3	5.4	6.9	–
Erbium (Er)	8.8	11.2		7.6	8.3	17.3	0.134	7.1	11.3	9.0	–
Europium (Eu)	62.1	62.1	–	59.1	63.2	66.4		59.9	62.4	65.4	–
Gallium (Ga)	6.8	15.0	0.067	9.3	11.1	14.8		10.9	9.0	10.9	–
Gadolinium (Gd)	5.8	3.9	–	2.9	3.9	9.6	0.262	3.9	5.4	6.2	–
Holmium (Ho)	7.2	8.1	–	5.3	4.0	17.3	0.012	5.7	5.4	11.8	–
Indium (In)	30.2	30.7	–	24.5	26.5	47.3	0.011	19.5	39.1	44.1	0.001
Lanthanum (La)	5.9	4.6	–	2.9	6.9	7.1	–	3.3	4.1	13.7	0.056
Lutetium (Lu)	6.2	8.9	–	3.4	4.2	20.7	<0.001	3.7	8.7	9.3	0.221
Niobium (Nb)	5.4	7.2	–	7.3	6.8	3.8		9.2	3.7	5.5	0.232
Neodymium (Nd)	4.9	8.8	–	5.8	10.7	3.8	–	9.4	4.3	7.6	–
Praseodymium (Pr)	1.9	4.6	–	2.0	3.0	6.2	–	3.3	1.4	8.3	0.101
Samarium (Sm)	3.6	5.4	–	4.8	3.0	6.2	–	5.2	3.1	6.9	–
Tin (Sn)	7.3	12.3	0.199	9.8	10.2	10.1	–	7.9	12.9	10.2	–
Tantalum (Ta)	18.7	22.2	–	13.3	19.6	35.6	0.005	17.4	21.9	21.0	–
Terbium (Tb)	9.4	8.7	–	6.4	7.4	16.4	0.132	7.0	8.4	9.5	–
Thulium (Tm)	57.0	54.8	–	55.4	58.2	53.4	–	52.9	55.6	61.5	–
Yttrium (Y)	8.0	10.2	–	7.6	12.0	8.1	–	6.9	10.4	13.8	–
Ytterbium (Yb)	9.4	12.0	–	9.3	9.5	15.4	–	10.6	9.4	8.3	–
Minority elements											
Gold (Au)	42.2	39.7	–	37.5	42.0	45.7	–	32.5	49.3	46.5	0.037
Bismuth (Bi)	12.7	12.9	–	15.8	8.1	13.9	0.215	14.8	11.1	13.0	–
Osmium (Os)	3.0	2.8	–	3.8	2.8	1.4	–	2.8	3.9	1.4	–
Platinum (Pt)	11.1	12.3	–	9.6	8.5	20.3	0.111	4.1	15.8	16.7	0.008
Ruthenium (Ru)	26.3	22.9	–	24.9	20.0	29.9	–	18.2	29.7	24.7	0.155
Titanium (Ti)	6.8	10.7	–	10.2	10.9	3.3	–	13.4	4.0	9.0	0.090

Table 1, continued.

Chemical	Birth place				Smoking				Educational level			
	Catalonia	Rest of Spain	Abr.	p-value	Non	Former	Current	p-value	Primary or less	Secondary	University	p-value
Essential trace elements												
Cobalt (Co)	40.3	44.5	30.8	–	50.3	25.9	34.9	0.003	43.0	39.5	36.3	–
Chromium (Cr)	7.0	18.7	9.9	0.064	15.5	3.7	6.8	0.019	20.7	5.8	6.5	0.010
Manganese (Mn)	69.8	71.2	84.1	0.124	79.6	70.2	64.5	0.102	75.8	67.4	76.0	–
Molybdenum (Mo)	92.6	93.3	79.9	0.053	88.3	91.4	90.2	–	95.0	91.5	85.9	0.165
Nickel (Ni)	7.0	3.5	3.4	–	7.1	4.3	4.0	–	0.0	8.4	6.6	0.072
ATSDR's priority list												
Silver (Ag)	89.0	83.1	79.6	0.221	88.2	87.1	77.8	–	83.1	86.3	86.9	–
Aluminium (Al)	2.0	8.8	3.1	0.084	5.8	2.1	0.0	0.223	6.5	2.0	2.7	–
Barium (Ba)	5.6	7.1	16.3	0.072	4.0	11.5	12.9	0.042	10.0	10.6	6.0	–
Beryllium (Be)	7.8	9.2	17.5	0.122	9.2	14.7	5.0	0.186	17.6	7.6	8.2	0.133
Cadmium (Cd)	97.5	100	98.3	–	96.0	100	100	0.140	93.9	100	99.2	0.015
Mercury (Hg)	95.8	100	95.4	–	97.3	96.3	94.5	–	100	88.0	100	<0.001
Palladium (Pd)	4.4	13.5	3.4	0.057	6.8	1.8	10.4	0.038	7.4	2.6	6.9	–
Strontium (Sr)	100	98.7	100	0.174	100	99.4	100	–	100	100	99.5	–
Thorium (Th)	1.4	1.6	0.0	–	0.7	2.2	0.0	–	0.0	0.0	2.4	–
Thallium (Tl)	76.6	59.0	68.4	0.069	71.3	73.6	68.7	–	68.3	78.1	69.1	–
Uranium (U)	6.1	13.2	1.7	0.122	9.6	4.8	1.1	0.162	7.4	6.5	5.6	–
Vanadium (V)	1.1	1.3	0.0	–	1.4	0.6	0.0	–	0.9	2.1	0.0	0.157
Rare earth elements												
Cerium (Ce)	5.2	6.1	3.6	–	4.7	6.3	3.3	–	3.2	5.0	5.8	–
Dysprosium (Dy)	4.6	13.2	5.5	–	7.1	8.8	0.0	0.103	6.0	2.0	9.2	0.094
Erbium (Er)	9.3	14.2	9.1	–	11.5	12.8	2.0	0.091	9.0	5.9	13.3	0.224
Europium (Eu)	61.2	65.4	62.1	–	64.4	63.5	54.3	–	78.7	48.9	62.0	0.001
Gallium (Ga)	10.9	13.2	10.4	–	10.7	12.6	9.9	–	9.7	5.2	15.8	0.115
Gadolinium (Gd)	5.8	2.9	3.6	–	4.4	8.0	0.0	0.113	2.1	4.3	6.5	–
Holmium (Ho)	7.6	13.2	3.6	0.239	10.0	8.8	0.0	0.055	8.8	4.9	8.8	–
Indium (In)	31.9	26.2	29.8	–	35.9	33.2	12.6	0.010	38.6	26.7	28.6	–
Lanthanum (La)	4.5	7.3	5.5	–	3.3	8.8	3.3	–	3.2	3.6	7.3	–
Lutetium (Lu)	6.3	20.3	1.7	0.005	12.1	6.1	0.0	0.024	13.0	1.3	9.0	0.019
Niobium (Nb)	8.2	5.8	1.9		3.3	11.0	5.0	0.151	4.8	9.7	5.0	–
Neodymium (Nd)	9.2	6.1	1.9	0.208	4.2	11.8	4.7	0.146	2.3	7.9	8.8	0.170
Praseodymium (Pr)	2.7	4.8	3.8	–	2.4	6.4	0.0	0.161	2.3	1.5	5.1	–
Samarium (Sm)	4.8	4.8	3.8	–	4.2	7.5	0.0	0.193	2.3	1.5	7.7	0.076
Tin (Sn)	8.4	15.1	10.4	–	13.7	9.7	2.0	0.073	10.1	8.4	11.0	–
Tantalum (Ta)	25.5	21.5	7.0	0.010	21.3	23.5	13.4	–	16.6	27.0	18.4	–
Terbium (Tb)	9.2	13.2	5.5	–	11.2	10.0	2.1	0.175	7.9	9.4	9.4	–
Thulium (Tm)	53.0	63.8	57.2	–	57.7	55.7	51.7	–	64.3	50.1	55.1	–
Yttrium (Y)	9.4	11.2	7.2	–	6.1	15.8	4.7	0.053	5.5	8.4	11.6	–
Ytterbium (Yb)	11.3	13.8	7.2	–	13.4	12.1	2.1	0.080	8.3	12.1	11.3	–
Minority elements												
Gold (Au)	42.2	32.0	44.0	–	36.9	43.9	44.8	–	54.5	28.3	41.9	0.008
Bismuth (Bi)	14.5	10.5	10.1	–	14.7	9.7	13.9	–	5.9	16.4	14.0	0.122
Osmium (Os)	3.0	6.4	0.0	0.122	1.7	4.2	3.6	–	2.5	2.7	3.3	–
Platinum (Pt)	10.6	18.6	9.4	–	15.1	11.2	4.7	0.147	17.3	11.8	8.8	–
Ruthenium (Ru)	20.8	35.1	26.0	0.144	27.2	21.2	23.9	–	36.1	12.8	25.9	0.006
Titanium (Ti)	12.6	5.4	1.9	0.033	6.8	13.4	5.4	–	4.8	11.5	9.2	–

Table 1, continued.

Chemical	Occupational social class				Was breastfed			Breastfed her children (women)			
	I-II	III	IV–V	p-value	Yes	No	p-value	Never	≤6 months	> 6 months	p-value
Essential trace elements											
Cobalt (Co)	38.4	38.5	41.2	–	36.7	58.9	0.019	45.7	25.5	58.5	0.016
Chromium (Cr)	3.2	15.8	15.3	0.002	11.3	4.9	–	11.7	7.7	26.6	0.056
Manganese (Mn)	70.0	67.5	83.5	0.060	72.6	75.3	–	83.5	81.3	73.2	–
Molybdenum (Mo)	90.3	90.7	90.0	–	89.2	90.6	–	88.1	89.9	90.7	–
Nickel (Ni)	7.8	3.5	4.0	–	2.6	19.9	<0.001	3.2	2.8	2.0	–
ATSDR's priority list											
Silver (Ag)	88.1	83.5	83.5	–	87.2	86.1	–	88.6	79.4	92.1	0.194
Aluminium (Al)	1.7	3.4	6.1	–	4.4	0.0	–	1.4	2.4	11.9	0.137
Barium (Ba)	6.5	7.4	12.1	–	8.6	3.2	–	14.2	10.7	6.1	–
Beryllium (Be)	8.9	6.4	15.8	–	9.9	7.6	–	12.6	13.5	2.8	0.046
Cadmium (Cd)	97.7	96.6	100		98.1	97.1	–	100	100	100	–
Mercury (Hg)	97.3	89.8	100	0.006	97.0	90.5	0.138	100	100	100	–
Palladium (Pd)	5.8	3.8	7.4	–	5.9	9.0	–	0.0	5.7	7.1	0.121
Strontium (Sr)	100	99.0	100	0.236	99.7	100	–	100	100	100	–
Thorium (Th)	2.4	0.0	0.0	–	1.4	0.0	–	1.4	2.8	1.3	–
Thallium (Tl)	72.1	72.5	69.1	–	71.4	77.2	–	62.2	68.6	77.7	0.225
Uranium (U)	6.1	1.4	10.5	0.109	6.3	10.7	–	0.0	8.1	11.1	0.044
Vanadium (V)	1.4	0.0	0.7	–	1.1	0.0	–	3.2	0.0	0.0	0.182
Rare earth elements											
Cerium (Ce)	6.4	1.9	5.2	–	5.6	4.5	–	4.6	5.7	4.8	–
Dysprosium (Dy)	7.8	1.9	7.6	–	5.7	10.7	–	3.7	5.7	10.9	–
Erbium (Er)	11.6	2.9	13.7	0.126	9.5	16.8	–	5.1	17.2	13.4	0.129
Europium (Eu)	60.9	44.2	76.3	0.001	58.4	69.9	–	64.7	57.4	62.3	–
Gallium (Ga)	13.9	9.5	8.8	–	13.4	6.3	–	20.4	8.5	13.7	–
Gadolinium (Gd)	7.6	3.1	2.0	0.172	2.8	15.6	0.009	1.4	5.3	5.3	–
Holmium (Ho)	9.9	1.7	9.1	0.135	7.2	12.3	–	6.9	8.5	8.9	–
Indium (In)	27.0	20.5	42.2	0.016	27.9	44.7	0.064	28.1	33.2	31.7	–
Lanthanum (La)	5.5	2.9	6.7	–	5.7	6.1	–	3.7	5.7	4.8	–
Lutetium (Lu)	8.2	0.0	13.1	0.013	5.9	19.7	0.024	3.2	8.1	14.5	0.186
Niobium (Nb)	8.8	1.0	6.9	0.209	6.4	4.9	–	12.0	0.0	6.6	0.123
Neodymium (Nd)	8.6	6.0	4.1	–	7.9	6.5	–	7.1	5.3	12.1	–
Praseodymium (Pr)	4.1	1.9	3.3	–	4.0	1.6	–	3.7	5.7	4.8	–
Samarium (Sm)	5.0	5.5	3.3	–	5.6	1.6	–	5.9	5.7	4.8	–
Tin (Sn)	10.7	7.2	9.4	–	11.5	8.2	–	11.4	12.4	13.2	–
Tantalum (Ta)	21.9	26.2	14.9	0.233	19.6	26.8	–	14.8	18.2	30.9	0.174
Terbium (Tb)	11.3	0.0	12.8	0.010	7.9	18.5	0.102	5.1	12.0	10.2	–
Thulium (Tm)	54.1	40.5	68.5	0.005	50.7	73.8	0.023	55.8	58.7	51.9	–
Yttrium (Y)	9.7	4.6	10.7	–	10.0	11.0	–	3.7	21.5	10.1	0.063
Ytterbium (Yb)	14.1	3.1	10.6	0.102	9.4	23.0	0.032	5.1	17.2	15.5	0.090
Minority elements											
Gold (Au)	38.9	30.5	51.1	0.054	39.8	30.7	–	49.8	40.6	30.2	0.127
Bismuth (Bi)	15.1	8.2	11.7	–	11.9	26.5	0.029	15.5	13.4	10.3	–
Osmium (Os)	22.9	4.3	2.3	–	3.4	0.0	–	3.1	3.8	2.0	–
Platinum (Pt)	9.7	3.4	21.6	0.005	10.7	22.2	0.088	10.8	10.5	14.5	–
Ruthenium (Ru)	22.9	15.0	32.9	0.049	20.0	35.7	0.044	19.2	29.9	22.6	–
Titanium (Ti)	11.2	4.8	7.3	–	9.8	6.5	–	11.1	7.7	11.9	–

*Iron, copper, selenium, zinc, lead, arsenic, and antimony were detected in all participants, and are hence not included in the table.

*P-values >0.250 are not shown. All p-values were computed using Fisher's exact test (two-tail test).

*When the difference among the percentages of detection was greater than 10% and the corresponding p-value was <0.05, the highest percentage is highlighted and in bold type.

[a] Excluding underweight participants.

Table 2a. Differences by sex in concentrations of essential trace elements detected in >70% of the population.

	Cu (copper) (µg/mL)		**Mn (manganese)** (ng/mL)		**Mo (molybdenum)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	0.709 (0.619-0.805)	0.712 (0.694-0.730)	8.23 (0.31-10.92)	3.87 (3.17-4.73)	2.73 (2.05-3.55)	2.09 (1.78-2.44)
Sex						
Male	0.649 (0.589-0.720)	0.651 (0.629-0.673)	6.91 (0.31-9.47)	2.90 (2.17-3.88)	2.74 (2.09-3.79)	2.13 (1.69-2.69)
Female	0.786 (0.697-0.841)	0.770 (0.746-0.794)	9.30 (5.72-11.81)	4.98 (3.80-6.53)	2.73 (2.00-3.51)	2.05 (1.65-2.54)
p-value	<0.001	<0.001	0.002	0.008	0.540	0.803

	Fe (iron) (mg/dL)		**Se (selenium)** (ng/mL)		**Zn (zinc)** (µg/dL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	34.9 (31.9-37.7)	34.6 (34.1-35.2)	182.3 (162.3-206.5)	181.5 (176.6-186.6)	598.7 (536.6-660.5)	590.4 (577.9-603.0)
Sex						
Male	37.2 (34.0-39.7)	36.8 (36.0-37.6)	189.1 (163.8-206.9)	181.1 (173.9-188.5)	625.1 (576.2-689.5)	624.9 (606.5-643.8)
Female	33.4 (30.6-35.5)	32.8 (32.2-33.5)	178.8 (160.6-206.5)	181.9 (175.2-188.9)	573.4 (517.6-622.3)	562.1 (546.7-577.8)
p-value	<0.001	<0.001	0.438	0.868	<0.001	<0.001

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 240 (113 male, 127 female).
p-value: median, Mann–Whitney's U test; aGM, Wald test.

Table 2b. Differences by sex in concentrations of chemicals from the ATSDR's Substance Priority List detected in >70% of the population.

	Pb (lead) (µg/dL)		**Ag (silver)** (ng/mL)		**As (arsenic)** (ng/mL)		**Cd (cadmium)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	1.62 (1.06-2.57)	1.71 (1.59 -1.84)	0.091 (0.023-0.183)	0.065 (0.052-0.081)	3.10 (1.52-5.98)	3.15 (2.77-3.60)	0.309 (0.193-0.462)	0.315 (0.278-0.358)
Sex								
Male	1.92 (1.18-3.08)	2.04 (1.84-2.26)	0.078 (0.020-0.172)	0.058 (0.042-0.080)	2.84 (1.55-4.90)	2.84 (2.35-3.43)	0.303 (0.177-0.453)	0.279 (0.232-0.335)
Female	1.40 (0.96-2.28)	1.47 (1.34-1.62)	0.113 (0.035-0.215)	0.071 (0.052-0.097)	3.64 (1.51-7.25)	3.46 (2.90-4.13)	0.332 (0.240-0.496)	0.351 (0.296-0.417)
p-value	0.009	<0.001	0.148	0.358	0.179	0.133	0.123	0.073

	Hg (mercury) (ng/mL)		**Sb (antimony)** (ng/mL)		**Sr (strontium)** (ng/mL)		**Tl (thallium)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	3.33 (1.84-5.24)	2.72 (2.29-3.23)	3.81 (3.49-4.16)	3.83 (3.75-3.90)	21.5 (16.9-26.9)	21.7 (20.7-22.8)	0.019 (0.001-0.037)	0.009 (0.007-0.011)
Sex								
Male	3.68 (1.79-5.27)	2.35 (1.82-3.02)	3.79 (3.46-4.14)	3.83 (3.72-3.94)	20.7 (16.5-25.3)	21.2 (19.8-22.8)	0.020 (0.001-0.039)	0.010 (0.007-0.014)
Female	2.85 (1.84-5.04)	3.08 (2.44-3.90)	3.82 (3.51-4.21)	3.83 (3.72-3.93)	22.6 (17.3-27.3)	22.1 (20.7-23.6)	0.016 (0.001-0.036)	0.008 (0.005-0.011)
p-value	0.440	0.119	0.576	0.991	0.220	0.399	0.471	0.314

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 240 (113 male, 127 female).
p-value: median, Mann–Whitney's U test; aGM, Wald's test.

Table 3a. Blood concentrations of chemicals detected in over 70% of the population of Barcelona city in 2016 by sociodemographic characteristics. Essential trace elements. Women.

	Cu (copper) (µg/mL)		**Mn (manganese)** (ng/mL)		**Mo (molybdenum)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	0.786 (0.697-0.841)	0.769 (0.744-0.796)	9.30 (5.72-11.81)	4.98 (3.80-6.53)	2.73 (2.00-3.51)	2.04 (1.64-2.55)
Age (years)						
18-44	0.705 (0.642-0.848)	0.735 (0.696-0.775)	10.19 (6.26-12.09)	5.72 (3.78-8.65)	2.47 (1.80-3.79)	1.72 (1.22-2.43)
45-64	0.783 (0.722-0.860)	0.788 (0.743-0.836)	8.32 (0.31-10.22)	3.72 (2.35-5.88)	2.73 (2.14-3.24)	2.07 (1.41-3.03)
≥65	0.805 (0.773-0.828)	0.808 (0.755-0.864)**	10.92 (5.91-11.81)	5.81 (3.44-9.83)	2.90 (2.18-3.34)	2.71 (1.74-4.20)
Body Mass Index						
Normal	0.728 (0.652-0.827)*	0.748 (0.709-0.788)	9.28 (0.31-11.55)*	4.01 (2.61-6.16)	2.76 (1.76-3.61)	1.58 (1.11-22.25)
Overweight	0.802 (0.767-0.832)	0.779 (0.734-0.828)	10.92 (8.33-11.86)	6.64 (4.09-10.77)	2.90 (2.28-3.43)	2.64 (1.77-3.94)
Obese	0.812 (0.775-0.860)	0.792 (0.726-0.864)	6.26 (0.31-10.72)	3.91 (1.94-7.91)	2.31 (1.74-3.56)	2.30 (1.29-4.11)
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	0.851 (0.767-0.934)	0.850 (0.738-0.979)	11.37 (9.29-12.22)*	11.02 (3.58-33.91)	2.81 (2.05-3.73)	2.02 (0.79-5.18)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	0.781 (0.694-0.829)	0.758 (0.731-0.786)	9.15 (4.86-11.61)	4.60 (3.45-6.12)	2.80 (1.99-3.51)	2.09 (1.65-2.66)
Gained 4-5 Kg	0.793 (0.769-0.853)	0.848 (0.750-0.957)	10.19 (7.41-11.86)	6.87 (2.61-18.08)	2.25 (1.91-2.67)	1.56 (0.69-3.52)
Was breastfed						
No	0.710 (0.695-0.809)	0.746 (0.674-0.826)	9.29 (5.74-11.86)	5.14 (3.82-6.93)	2.67 (2.15-2.99)	1.89 (0.96-3.70)
Yes	0.800 (0.698-0.853)	0.774 (0.744-0.804)	7.68 (0.31-11.81)	3.60 (1.64-7.90)	2.73 (2.00-3.51)	2.01 (1.56-2.59)
Birth place						
Catalonia	0.781 (0.704-0.829)	0.771 (0.736-0.808)	8.41 (0.31-11.16)*	4.06 (2.82-5.84)	2.90 (2.03-3.53)	2.24 (1.65-3.04)
Rest of Spain	0.802 (0.722-0.860)	0.776 (0.718-0.839)	10.22 (5.93-11.81)	5.13 (2.79-9.43)	2.66 (2.29-2.99)	2.31 (1.39-3.84)
Abroad	0.767 (0.651-0.853)	0.760 (0.708-0.816)	10.62 (8.77-12.25)	7.38 (4.24-12.86)	2.36 (1.78-3.61)	1.54 (0.97-2.44)
Educational level						
Primary schooling or less	0.805 (0.728-0.832)	0.753 (0.700-0.809)	10.92 (5.91-11.87)	6.01 (3.41-10.62)	2.95 (2.23-3.21)	2.71 (1.69-4.33)
Secondary schooling	0.804 (0.765-0.851)	0.800 (0.748-0.857)	10.22 (0.31-12.29)	4.68 (2.73-8.03)	2.55 (1.80-3.51)	1.98 (1.27-3.10)
University	0.750 (0.656-0.841)	0.763 (0.726-0.801)	9.15 (5.34-10.72)	4.69 (3.18-6.93)	2.67 (1.90-3.40)	1.82 (1.32-2.51)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	0.766 (0.651-0.829)	0.760 (0.723-0.800)	8.77 (4.73-10.72)	4.39 (2.89-6.66)	2.72 (1.76-3.56)	1.79 (1.27-2.51)
III	0.781 (0.698-0.829)	0.740 (0.693-0.789)	9.29 (5.74-11.86)	4.58 (2.68-7.84)	2.40 (2.21-3.25)	2.37 (1.53-3.66)
IV-V (less affluent)	0.805 (0.767-0.851)	0.799 (0.754-0.847)	11.05 (6.96-12.47)	6.61 (4.08-10.73)	2.95 (1.94-3.34)	2.45 (1.65-3.62)
Smoking						
Non-smoker	0.802 (0.705-0.829)	0.785 (0.748-0.823)	10.62 (6.26-12.25)*	5.89 (4.06-8.55)	2.47 (1.94-3.21)	1.91 (1.40-2.61)
Former smoker	0.769 (0.697-0.810)	0.757 (0.714-0.803)	8.41 (4.86-11.43)	4.44 (2.80-7.06)	2.80 (1.99-3.61)	2.14 (1.46-3.16)
Current smoker	0.710 (0.658-0.878)	0.746 (0.684-0.815)	8.06 (0.31-10.04)	3.63 (1.83-7.21)	2.95 (2.14-3.40)	2.31 (1.30-4.11)
Breastfed her children						
Never	0.775 (0.636-0.871)	0.775 (0.730-0.823)	9.27 (6.33-12.09)	5.99 (3.74-9.61)	2.40 (1.80-3.73)	2.27 (1.53-3.36)
≤6 months	0.783 (0.745-0.836)	0.754 (0.700-0.812)	9.74 (5.93-11.44)	5.21 (2.92-9.30)	2.55 (1.78-3.25)	1.96 (1.21-3.18)
>6 months	0.802 (0.705-0.832)	0.772 (0.731-0.816)	9.31 (0.31-11.81)	4.11 (2.66-6.34)	2.86 (2.23-3.51)	1.90 (1.32-2.73)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 127.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 3a, continued.

	Fe (iron) (mg/dL)		**Se (selenium)** (ng/mL)		**Zn (zinc)** (µg/dL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	33.4 (30.6-35.5)	32.8 (32.1-33.5)	178.8 (160.6-206.5)	181.9 (175.7-188.2)	573.4 (517.6-622.3)	561.9 (546.3-578.0)
Age (years)						
18-44	32.5 (29.9-34.5)	32.2 (31.2-33.3)	173.6 (153.4-192.1)*	175.5 (166.6-184.8)	566.6 (514.8-608.1)	548.0 (524.3-572.8)
45-64	33.7 (31.9-35.7)	33.1 (31.9-34.3)	191.0 (173.2-236.3)	196.4 (185.4-208.0)**	583.7 (537.0-632.8)	580.3 (552.6-609.3)
≥65	35.4 (30.0-36.9)	33.4 (32.1-34.8)	178.5 (145.0-186.9)	174.2 (163.1-186.0)	580.7 (481.7-640.7)	562.1 (531.5-594.5)
Body Mass Index						
Normal	33.4 (30.6-34.9)	33.5 (32.4-34.6)	176.3 (160.6-212.6)	187.8 (177.7-198.4)	571.3 (534.1-612.6)	576.5 (552.1-602.0)
Overweight	33.0 (29.5-35.5)	31.9 (30.7-33.1)	178.5 (151.5-192.1)	174.3 (163.7-185.5)	565.6 (481.7-612.4)	527.9 (502.7-554.5)**
Obese	34.1 (31.5-36.4)	32.7 (31.0-34.5)	183.9 (166.5-210.3)	178.2 (162.6-195.1)	589.1 (558.8-622.3)	572.3 (532.9-614.6)
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	31.9 (31.8-32.9)	32.8 (30.0-35.8)	183.2 (144.4-197.5)	177.4 (153.2-205.4)	622.3 (565.6-648.8)	615.4 (546.7-692.7)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	33.6 (30.1-35.7)	32.8 (32.1-33.5)	178.5 (160.4-204.3)	181.8 (175.1-188.7)	573.4 (515.5-613.7)	555.7 (539.3-572.7)
Gained 4-5 Kg	34.3 (30.9-34.7)	33.0 (30.6-35.6)	178.0 (166.8-210.7)	185.9 (163.9-210.9)	566.1 (528.8-668.2)	595.0 (537.3-658.8)
Was breastfed						
No	32.7 (29.8-34.9)	32.9 (31.0-35.0)	168.5 (156.2-178.5)	174.4 (157.3-193.4)	556.5 (499.4-606.5)	566.3 (522.9-613.3)
Yes	33.6 (30.1-35.5)	32.8 (32.0-33.6)	180.7 (160.5-207.0)	182.4 (175.4-189.7)	580.0 (524.5-623.2)	563.2 (546.5-580.5)
Birth place						
Catalonia	34.1 (31.8-35.7)*	33.6 (32.7-34.6)	182.3 (162.8-210.3)	186.3 (177.7-195.3)	578.1 (536.5-613.7)	575.9 (554.6-598.1)
Rest of Spain	33.4 (30.6-36.3)	33.0 (31.6-34.6)	178.5 (160.4-194.1)	179.6 (166.0-194.4)	580.7 (517.6-632.1)	580.5 (545.1-618.2)
Abroad	32.2 (28.8-34.1)	31.0 (29.7-32.3)**	175.2 (153.4-191.0)	174.9 (162.8-188.0)	552.9 (427.1-613.8)	520.2 (491.1-550.9)**
Educational level						
Primary schooling or less	34.6 (29.5-35.5)	31.9 (30.5-33.3)	178.5 (159.6-210.3)	179.9 (167.2-193.6)	580.7 (503.7-630.1)	552.1 (519.9-586.3)
Secondary schooling	33.1 (31.9-36.4)	33.3 (31.9-34.7)	171.5 (162.8-188.8)	177.9 (165.9-190.7)	582.9 (514.8-612.6)	553.4 (522.8-585.8)
University	33.2 (30.6-35.0)	33.0 (32.1-34.0)	181.9 (160.6-208.8)	184.8 (175.7-194.3)	571.7 (528.8-623.2)	570.8 (547.8-594.8)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	33.6 (30.6-34.9)	32.9 (31.9-34.0)	179.8 (166.3-218.2)	188.6 (178.9-198.9)	579.9 (529.8-637.4)	581.8 (556.8-608.0)
III	33.1 (29.8-36.4)	32.4 (31.1-33.8)	171.5 (147.0-189.5)	168.2 (157.1-180.1)**	568.7 (437.0-612.4)	529.8 (500.7-560.7)**
IV-V (less affluent)	33.6 (31.5-35.5)	32.9 (31.7-34.2)	186.5 (162.8-210.3)	182.1 (171.3-193.6)	580.7 (519.1-622.3)	560.8 (532.9-590.2)
Smoking						
Non-smoker	33.6 (29.9-36.4)	32.7 (31.8-33.6)	178.5 (153.4-198.9)	178.9 (170.5-187.8)	569.3 (508.9-612.4)	560.6 (538.8-583.2)
Former smoker	32.4 (30.9-34.6)	32.5 (31.4-33.7)	178.8 (169.9-213.0)	187.7 (176.8-199.3)	578.1 (526.3-617.1)	557.9 (531.1-586.0)
Current smoker	33.6 (31.7-35.2)	33.8 (32.0-35.6)	175.2 (162.3-212.6)	179.2 (164.0-195.9)	603.8 (514.8-647.5)	575.3 (534.7-618.9)
Breastfed her children						
Never	32.5 (29.9-34.7)	32.8 (31.6-34.0)	176.3 (156.2-188.9)	176.1 (165.8-187.1)	566.1 (515.5-612.4)	558.6 (531.3-587.3)
≤6 months	33.7 (32.2-36.6)	33.5 (32.1-35.1)	183.2 (175.1-213.0)	191.9 (178.1-206.7)	565.6 (514.8-605.0)	555.6 (522.4-590.9)
>6 months	33.9 (30.1-35.8)	32.4 (31.4-33.5)	178.5 (151.4-210.3)	182.1 (172.2-192.5)	580.7 (532.0-637.4)	568.3 (542.6-595.2)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 127.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 3b. Differences by sociodemographic characteristics in concentrations of chemicals from the ATSDR's Substance Priority List detected in >70% of the population. Women.

	Pb (lead) (μg/dL)		**Ag (silver)** (ng/mL)		**As (arsenic)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	1.40 (0.96-2.28)	1.47 (1.34-1.61)	0.113 (0.035-0.215)	0.071 (0.053-0.096)	3.64 (1.51-7.25)	3.46 (2.89-4.15)
Age (years)						
18-44	1.06 (0.81-1.40)*	1.04 (0.90-1.20)	0.113 (0.038-0.190)	0.067 (0.042-0.106)	2.30 (1.18-5.00)*	2.57 (1.96-3.37)
45-64	1.85 (1.35-2.88)	1.90 (1.61-2.24)**	0.091 (0.043-0.210)	0.067 (0.040-0.113)	5.14 (2.74-10.69)	5.25 (3.89-7.08)**
≥65	2.02 (1.11-2.78)	1.88 (1.56-2.27)**	0.136 (0.021-0.215)	0.087 (0.048-0.158)	2.73 (1.53-8.13)	3.29 (2.33-4.64)
Body Mass Index						
Normal	1.27 (0.87-1.90)	1.50 (1.30-1.74)	0.122 (0.041-0.195)	0.778 (0.048-0.126)	3.64 (1.26-7.13)	3.86 (2.96-5.03)
Overweight	1.48 (1.04-2.21)	1.34 (1.14-1.58)	0.089 (0.018-0.156)	0.057 (0.033-0.098)	2.65 (1.52-6.43)	2.96 (2.19-4.00)
Obese	1.78 (1.11-2.82)	1.41 (1.11-1.79)	0.111 (0.021-0.232)	0.069 (0.031-0.152)	5.97 (2.87-8.79)	4.70 (3.03-7.29)
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	1.63 (1.11-1.78)	1.81 (1.21-2.70)	0.190 (0.160-0.265)*	0.277 (0.080-0.962)	1.49 (1.30-7.25)	3.35 (1.56-7.20)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	1.40 (0.96-2.28)	1.47 (1.33-1.63)	0.103 (0.035-0.195)	0.064 (0.047-0.088)	3.89 (1.51-7.31)	3.55 (2.92-4.31)
Gained 4-5 Kg	1.05 (0.77-1.85)	1.23 (0.87-1.74)	0.089 (0.018-0.710)	0.090 (0.031-0.264)	2.30 (1.67-3.90)	2.70 (1.39-5.22)
Was breastfed						
No	1.40 (1.32-1.81)	1.47 (1.11-1.95)	0.091 (0.026-0.195)	0.052 (0.021-0.128)	4.73 (3.31-5.55)	4.41 (2.60-7.49)
Yes	1.35 (0.95-2.33)	1.48 (1.33-1.65)	0.103 (0.035-0.193)	0.068 (0.049-0.096)	3.40 (1.49-7.25)	3.41 (2.79-4.17)
Birth place						
Catalonia	1.77 (0.96-2.51)*	1.58 (1.39-1.80)	0.136 (0.063-0.233)	0.099 (0.066-0.148)	5.45 (2.65-9.22)*	4.78 (3.78-6.05)
Rest of Spain	1.44 (1.26-2.13)	1.39 (1.12-1.72)	0.080 (0.023-0.293)	0.056 (0.028-0.110)	4.14 (1.51-5.56)	2.77 (1.87-4.10)**
Abroad	1.06 (0.77-1.63)	1.32 (1.09-1.61)	0.096 (0.008-0.160)	0.045 (0.024-0.083)**	1.67 (1.28-3.07)	2.16 (1.51-3.08)**
Educational level						
Primary schooling or less	1.32 (1.04-2.78)	1.28 (1.05-1.56)	0.064 (0.021-0.185)	0.050 (0.027-0.094)	3.90 (1.01-6.52)	2.70 (1.84-3.94)
Secondary schooling	1.75 (1.05-2.28)	1.48 (1.23-1.79)	0.156 (0.063-0.215)	0.090 (0.049-0.164)	3.64 (1.97-7.25)	4.16 (2.90-5.97)
University	1.33 (0.89-2.12)	1.56 (1.36-1.79)	0.098 (0.041-0.219)	0.076 (0.049-0.117)	3.40 (1.35-7.25)	3.57 (2.75-4.64)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	1.48 (0.93-2.14)	1.59 (1.37-1.84)	0.114 (0.041-0.236)	0.089 (0.055-0.143)	4.31 (1.35-8.79)	4.02 (3.03-5.34)
III	1.27 (0.96-2.28)	1.41 (1.17-1.71)	0.098 (0.064-0.156)	0.073 (0.040-0.135)	3.31 (1.84-6.43)	3.27 (2.27-4.70)
IV-V (less affluent)	1.40 (1.04-2.78)	1.36 (1.15-1.62)	0.111 (0.008-0.215)	0.050 (0.029-0.086)	3.61 (1.51-5.55)	3.06 (2.20-4.25)
Smoking						
Non-smoker	1.32 (0.4-2.28)	1.37 (1.20-1.56)	0.124 (0.023-0.190)	0.074 (0.049-0.112)	4.73 (1.47-7.13)	3.34 (2.59-4.30)
Former smoker	1.74 (1.00-2.31)	1.54 (1.31-1.82)	0.103 (0.045-0.215)	0.071 (0.042-0.119)	2.95 (1.52-7.25)	3.74 (2.73-5.12)
Current smoker	1.53 (1.06-1.95)	1.67 (1.31-2.13)	0.114 (0.018-0.193)	0.065 (0.030-0.141)	2.87 (1.67-5.56)	3.34 (2.09-5.33)
Breastfed her children						
Never	1.19 (0.85-1.77)*	1.41 (1.19-1.67)	0.110 (0.038-0.232)	0.075 (0.044-0.127)	3.95 (1.49-6.32)	3.62 (2.64-4.96)
≤6 months	1.78 (1.14-2.14)	1.47 (1.20-1.81)	0.141 (0.018-0.215)	0.065 (0.034-0.125)	4.81 (2.59-10.11)	4.53 (3.07-6.68)
>6 months	1.56 (1.04-2.78)	1.52 (1.30-1.77)	0.111 (0.026-0.190)	0.072 (0.044-0.118)	3.89 (1.47-6.86)	2.89 (2.16-3.87)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 127.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 3b, continued.

	Cd (cadmium) (ng/mL)		**Hg (mercury)** (ng/mL)		**Sb (antimony)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	0.330 (0.241-0.494)	0.351 (0.316-0.391)	2.85 (1.84-5.04)	3.09 (2.69-3.56)	3.82 (3.51-4.21)	3.82 (3.74-3.92)
Age (years)						
18-44	0.301 (0.197-0.452)	0.310 (0.262-0.367)	2.57 (1.79-4.24)*	2.82 (2.28-3.47)	3.76 (3.37-4.07)	3.69 (3.56-3.83)
45-64	0.375 (0.283-0.504)	0.419 (0.348-0.504)**	3.87 (2.39-8.41)	4.28 (3.39-5.39)**	3.75 (3.49-4.28)	3.83 (3.68-3.99)
≥65	0.379 (0.239-0.462)	0.345 (0.279-0.427)	2.24 (1.59-4.02)	2.33 (1.79-3.04)	4.00 (3.54-4.65)	4.06 (3.88-4.25)**
Body Mass Index						
Normal	0.304 (0.197-0.404)*	0.335 (0.283-0.398)	2.97 (2.01-5.04)	3.31 (2.69-4.09)	3.76 (3.52-4.09)	3.88 (3.74-4.03)
Overweight	0.399 (0.278-0.566)	0.395 (0.325-0.479)	2.28 (1.84-5.46)	3.00 (2.36-3.79)	3.89 (3.51-4.65)	3.83 (3.67-4.00)
Obese	0.301 (0.187-0.391)	0.291 (0.220-0.385)	3.43 (2.47-4.91)	3.35 (2.38-4.72)	3.98 (3.61-4.14)	3.77 (3.55-4.01)
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	0.354 (0.181-0.695)	0.376 (0.238-0.593)	1.79 (1.66-5.37)	3.00 (1.66-5.43)	3.74 (3.48-4.10)	3.83 (3.47-4.22)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	0.329 (0.245-0.462)	0.353 (0.314-0.397)	2.97 (1.98-5.32)	3.18 (2.74-3.70)	3.76 (3.51-4.21)	3.80 (3.70-3.90)
Gained 4-5 Kg	0.241 (0.207-0.593)	0.318 (0.214-0.471)	2.33 (1.76-3.15)	2.30 (1.38-3.83)	4.08 (3.79-4.54)	4.12 (3.78-4.48)
Was breastfed						
No	0.320 (0.267-0.504)	0.372 (0.273-0.509)	4.02 (2.08-4.24)	2.89 (1.91-4.38)	4.07 (3.79-4.55)	4.05 (3.78-4.34)
Yes	0.337 (0.203-0.462)	0.338 (0.301-0.381)	2.85 (1.86-5.37)	3.15 (2.69-3.69)	3.76 (3.50-4.14)	3.79 (3.69-3.89)
Birth place						
Catalonia	0.320 (0.242-0.460)	0.346 (0.299-0.402)	3.43 (2.24-6.23)*	3.73 (3.10-4.49)	3.76 (3.53-4.07)	3.79 (3.67-3.92)
Rest of Spain	0.354 (0.267-0.462)	0.314 (0.245-0.402)	2.87 (1.84-5.32)	3.12 (2.29-4.25)	4.04 (3.54-4.68)	3.88 (3.68-4.10)
Abroad	0.356 (0.203-0.610)	0.397 (0.317-0.497)	2.08 (1.52-3.20)	2.09 (1.58-2.77)**	3.76 (3.49-4.25)	3.84 (3.66-4.04)
Educational level						
Primary schooling or less	0.308 (0.193-0.462)	0.313 (0.250-0.393)	3.50 (1.84-4.47)	2.67 (1.99-3.59)	3.92 (3.54-4.51)	3.75 (3.57-3.95)
Secondary schooling	0.393 (0.282-0.610)	0.409 (0.330-0.507)	2.35 (1.74-4.93)	2.84 (2.15-3.77)	3.89 (3.53-4.08)	3.84 (3.66-4.03)
University	0.320 (0.227-0.452)	0.345 (0.295-0.403)	2.82 (2.12-6.58)	3.45 (2.82-4.23)	3.76 (3.49-4.23)	3.85 (3.72-3.98)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	0.329 (0.227-0.494)	0.347 (0.292-0.411)	3.32 (2.22-6.70)	3.81 (3.07-4.74)	3.75 (3.47-4.14)	3.81 (3.67-3.95)
III	0.330 (0.271-0.459)	0.341 (0.273-0.424)	2.49 (2.12-4.55)	2.97 (2.25-3.92)	3.76 (3.49-4.00)	3.67 (3.51-3.85)
IV-V (less affluent)	0.358 (0.253-0.566)	0.378 (0.310-0.460)	2.97 (1.74-4.38)	2.52 (1.96-3.23)**	4.00 (3.58-4.64)	3.94 (3.78-4.11)
Smoking						
Non-smoker	0.301 (0.201-0.403)*	0.294 (0.258-0.335)	2.72 (1.84-4.47)	2.79 (2.30-3.39)	3.89 (3.53-4.31)	3.86 (3.74-3.99)
Former smoker	0.337 (0.203-0.504)	0.332 (0.282-0.390)	3.13 (1.97-6.41)	3.58 (2.81-4.55)	3.74 (3.50-4.11)	3.79 (3.64-3.95)
Current smoker	0.695 (0.426-1.130)	0.724 (0.570-0.921)**	2.87 (1.78-5.46)	3.19 (2.23-4.58)	3.75 (3.47-4.08)	3.77 (3.54-4.00)
Breastfed her children						
Never	0.277 (0.173-0.426)*	0.302 (0.251-0.364)	2.82 (2.07-4.47)	2.90 (2.28-3.70)	3.63 (3.45-4.08)	3.75 (3.60-3.91)
≤6 months	0.386 (0.326-0.610)	0.446 (0.355-0.561)**	3.87 (2.35-6.47)	4.37 (3.25-5.89)**	4.00 (3.55-4.34)	3.89 (3.70-4.10)
>6 months	0.354 (0.267-0.462)	0.356 (0.300-0.422)	2.39 (1.67-4.91)	2.73 (2.18-3.41)	3.92 (3.54-4.21)	3.85 (3.71-4.01)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 127.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 3b, continued.

	Sr (strontium) (ng/mL)		**Tl (thallium)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	22.6 (17.3-27.3)	22.1 (20.9-23.4)	0.016 (0.001-0.036)	0.008 (0.005-0.011)
Age (years)				
18-44	20.0 (15.3-24.1)*	19.7 (18.0-21.5)	0.006 (0.001-0.033)	0.005 (0.003-0.009)
45-64	25.8 (20.7-29.1)	24.6 (22.3-27.1)**	0.020 (0.003-0.036)	0.009 (0.005-0.016)
≥65	22.6 (20.2-27.3)	23.3 (20.9-26.1)**	0.019 (0.007-0.037)	0.011 (0.006-0.021)
Body Mass Index				
Normal	21.6 (16.4-25.1)	21.1 (19.2-30.8)	0.016 (0.001-0.034)	0.008 (0.005-0.014)
Overweight	24.7 (18.7-28.2)	23.2 (20.9-25.8)	0.019 (0.006-0.037)	0.009 (0.005-0.017)
Obese	21.4 (20.2-26.6)	22.7 (19.5-26.4)	0.007 (0.001-0.036)	0.004 (0.002-0.009)
Weight change in last 6 months				
Lost 4-5 Kg	33.7 (23.7-38.9)*	34.1 (27.1-42.8)**	0.028 (0.013-0.076)	0.021 (0.005-0.087)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	22.6 (17.6-27.1)	21.7 (20.4-23.0)	0.015 (0.001-0.036)	0.007 (0.005-0.010)
Gained 4-5 Kg	16.9 (16.8-26.2)	20.1 (16.5-24.4)	0.030 (0.001-0.057)	0.007 (0.002-0.026)
Was breastfed				
No	22.4 (17.3-27.3)	21.0 (17.8-24.7)	0.022 (0.001-0.037)	0.008 (0.003-0.022)
Yes	22.6 (17.6-27.6)	22.4 (21.0-23.8)	0.014 (0.001-0.033)	0.007 (0.005-0.010)
Birth place				
Catalonia	22.6 (18.7-28.2)	23.0 (21.3-24.9)	0.021 (0.007-0.037)	0.012 (0.008-0.018)
Rest of Spain	25.3 (20.7-28.5)	22.0 (19.3-25.1)	0.005 (0.001-0.032)	0.003 (0.001-0.006)**
Abroad	19.2 (15.3-24.7)	20.4 (18.1-23.0)	0.011 (0.001-0.061)	0.007 (0.004-0.015)
Educational level				
Primary schooling or less	21.6 (17.1-28.5)	21.2 (18.8-23.9)	0.032 (0.001-0.037)	0.007 (0.004-0.015)
Secondary schooling	22.6 (18.7-25.8)	23.1 (20.6-25.9)	0.015 (0.006-0.045)	0.010 (0.005-0.019)
University	21.9 (16.9-26.9)	22.1 (20.3-24.0)	0.015 (0.001-0.031)	0.007 (0.004-0.011)
Occupational social class				
I-II (more affluent)	22.8 (16.8-26.9)	22.1 (20.1-24.2)	0.014 (0.001-0.031)	0.006 (0.004-0.011)
III	22.6 (18.7-26.4)	22.0 (19.5-24.7)	0.013 (0.006-0.029)	0.009 (0.005-0.019)
IV-V (less affluent)	24.7 (19.1-28.5)	22.5 (20.2-25.0)	0.028 (0.001-0.037)	0.007 (0.004-0.013)
Smoking				
Non-smoker	22.6 (17.6-28.2)	22.0 (20.3-23.8)	0.015 (0.001-0.032)	0.007 (0.004-0.012)
Former smoker	23.7 (18.3-27.6)	23.2 (21.0-25.6)	0.020 (0.0010.051)	0.008 (0.004-0.014)
Current smoker	21.3 (16.9-25.1)	20.3 (17.5-23.4)	0.011 (0.003-0.036)	0.009 (0.004-0.021)
Breastfed her children				
Never	21.6 (16.4-26.4)	21.6 (19.5-23.9)	0.015 (0.001-0.045)	0.007 (0.004-0.013)
≤6 months	24.2 (19.1-26.9)	22.7 (20.1-25.7)	0.011 (0.001-0.036)	0.006 (0.003-0.013)
>6 months	22.6 (19.2-27.3)	22.2 (20.2-24.4)	0.019 (0.007-0.035)	0.009 (0.005-0.016)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 127.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 4a. Blood concentrations of chemicals detected in over 70% of the population of Barcelona city in 2016 by sociodemographic characteristics. Essential trace elements. Men.

	Cu (copper) (µg/mL)		**Mn (manganese)** (ng/mL)		**Mo (molybdenum)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	0.649 (0.589-0.722)	0.649 (0.629-0.669)	6.91 (0.31-9.47)	2.90 (2.19-3.85)	2.74 (2.09-3.79)	2.12 (1.69-2.66)
Age (years)						
18-44	0.650 (0.580-0.727)	0.636 (0.609-0.664)	6.81 (0.31-10.47)	3.00 (1.94-4.65)	2.50 (2.15-3.52)	1.88 (1.35-2.60)
45-64	0.663 (0.613-0.717)	0.655 (0.621-0.690)	7.14 (0.31-9.63)	2.94 (1.74-4.99)	2.47 (1.99-3.48)	2.13 (1.43-3.16)
≥65	0.628 (0.610-0.736)	0.663 (0.620-0.708)	6.91 (0.31-8.92)	2.81 (1.45-5.46)	3.38 (2.38-4.82)	2.62 (1.60-4.31)
Body Mass Index						
Normal	0.621 (0.576-0.712)	0.635 (0.602-0.669)	6.00 (0.31-9.14)	1.61 (0.97-2.67)	2.94 (2.38-3.76)	2.76 (1.86-4.08)
Overweight	0.671 (0.615-0.733)	0.655 (0.626-0.686)	7.39 (4.61-9.18)	4.19 (2.68-6.53)	2.59 (2.03-3.63)	1.85 (1.31-2.61)
Obese	0.663 (0.607-0.723)	0.661 (0.613-0.713)	8.57 (0.31-10.20)	3.83 (1.85-7.91)	2.16 (1.88-3.82)	1.74 (0.99-3.03)
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	0.680 (0.634-0.723)	0.679 (0.611-0.755)	6.81 (0.31-8.34)	2.42 (0.85-6.93)	3.76 (0.07-3.83)	1.29 (0.59-2.85)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	0.647 (0.586-0.717)	0.649 (0.628-0.671)	6.81 (0.31-9.14)	2.74 (1.98-3.80)	2.67 (2.10-3.60)	2.16 (1.69-2.76)
Gained 4-5 Kg	0.607 (0.579-0.747)	0.616 (0.554-0.685)	8.97 (6.57-10.61)	6.24 (2.18-17.87)	2.16 (1.88-3.05)	2.88 (1.30-6.35)
Was breastfed						
No	0.676 (0.580-0.733)	0.656 (0.606-0.710)	6.81 (0.31-8.92)*	2.51 (1.76-3.58)	2.78 (2.21-5.03)	2.77 (1.56-4.92)
Yes	0.656 (0.600-0.700)	0.650 (0.627-0.675)	9.08 (5.72-14.37)	5.06 (2.36-10.87)	2.67 (2.10-3.76)	2.06 (1.57-2.69)
Birth place						
Catalonia	0.636 (0.580-0.708)	0.641 (0.618-0.664)	6.81 (0.31-9.08)	2.83 (1.96-4.08)	2.94 (2.19-3.88)*	2.54 (1.94-3.32)
Rest of Spain	0.639 (0.601-0.733)	0.633 (0.582-0.689)	6.14 (0.31-10.47)	2.12 (0.90-4.99)	2.37 (1.99-2.79)	1.57 (0.84-2.96)
Abroad	0.676 (0.613-0.754)	0.689 (0.643-0.737)	8.23 (4.61-10.16)	3.84 (1.93-7.63)	2.59 (1.94-3.05)	1.36 (0.82-2.25)**
Educational level						
Primary schooling or less	0.625 (0.613-0.701)	0.650 (0.611-0.691)	6.48 (0.31-7.70)	2.73 (1.47-5.07)	2.75 (2.03-3.52)	1.98 (1.24-3.15)
Secondary schooling	0.668 (0.598-0.717)	0.669 (0.636-0.705)	8.23 (0.31-12.12)	2.84 (1.69-4.76)	2.78 (2.38-3.46)	2.46 (1.67-3.63)
University	0.628 (0.578-0.723)	0.632 (0.603-0.662)	6.70 (0.31-9.08)	3.04 (1.90-4.87)	2.59 (1.99-3.82)	1.95 (1.37-2.78)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	0.634 (0.589-0.712)	0.639 (0.612-0.666)	6.57 (0.31-9.08)*	2.54 (1.67-3.84)	3.13 (2.43-4.12)*	2.91 (2.13-3.96)
III	0.637 (0.575-0.736)	0.634 (0.594-0.677)	6.14 (0.31-8.26)	1.87 (0.98-3.55)	2.28 (1.99-2.78)	1.65 (1.02-2.65)**
IV-V (less affluent)	0.671 (0.615-0.739)	0.677 (0.641-0.717)	8.34 (6.91-10.61)	5.00 (2.88-8.68)	2.42 (1.87-3.79)	1.46 (0.97-2.21)**
Smoking						
Non-smoker	0.641 (0.598-0.727)	0.650 (0.619-0.682)	8.23 (6.00-10.16)	4.13 (2.57-6.65)	2.43 (2.19-3.88)	2.04 (1.42-2.94)
Former smoker	0.663 (0.610-0.723)	0.656 (0.624-0.689)	6.53 (0.31-8.97)	2.47 (1.51-4.03)	2.59 (2.02-3.05)	2.13 (1.47-3.11)
Current smoker	0.625 (0.580-0.681)	0.635 (0.596-0.677)	6.48 (0.31-9.86)	2.04 (1.09-3.82)	2.99 (2.06-3.79)	2.24 (1.38-3.61)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 113.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 4a, continued.

	Fe (iron) (mg/dL)		**Se (selenium)** (ng/mL)		**Zn (zinc)** (µg/dL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	37.2 (34.0-39.7)	36.7 (35.9-37.5)	188.9 (163.8-206.9)	180.4 (172.6-188.7)	625.1 (576.2-689.5)	624.4 (606.0-643.3)
Age (years)						
18-44	35.3 (35.3-39.1)	36.9 (35.8-38.1)	191.8 (166.2-201.6)	186.7 (175.1-199.1)	623.9 (576.8-674.9)	614.8 (589.1-641.7)
45-64	37.4 (32.9-40.5)	36.4 (35.0-37.8)	189.1 (155.0-209.6)	180.3 (166.8-194.8)	615.8 (558.6-695.0)	617.3 (586.3-650.0)
≥65	36.4 (34.0-42.9)	37.1 (35.3-38.9)	186.3 (135.8-212.8)	171.3 (155.4-188.8)	666.0 (576.9-767.5)	652.1 (611.2-695.8)
Body Mass Index						
Normal	37.2 (33.2-38.8)	35.7 (34.4-37.1)	178.7 (154.1-196.8)*	160.7 (149.4-172.8)	607.5 (535.8-674.1)*	587.8 (559.1-618.0)
Overweight	37.3 (34.0-40.2)	37.1 (35.9-38.4)	190.3 (163.8-214.1)	190.1 (178.4-202.5)**	666.0 (597.1-725.9)	646.6 (618.9-675.6)**
Obese	37.6 (35.8-41.3)	37.9 (35.9-40.0)	205.7 (179.9-217.1)	201.5 (181.6-223.4)**	651.6 (590.2-714.5)	647.2 (602.6-695.1)**
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	37.3 (34.2-38.2)	36.2 (33.6-39.0)	193.3 (179.2-217.1)	190.1 (162.6-222.2)	576.8 (532.2-645.9)	589.9 (532.7-653.2)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	37.4 (34.3-39.8)	37.1 (36.2-37.9)	188.6 (163.8-206.9)	179.9 (171.4-188.9)	635.6 (586.5-699.7)	633.7 (613.9-654.2)
Gained 4-5 Kg	33.9 (30.0-37.6)	33.8 (31.4-36.5)	195.4 (158.2-206.2)	176.4 (150.9-206.2)	631.3 (429.1-666.8)	562.1 (507.6-622.5)**
Was breastfed						
No	38.9 (35.4-43.7)	38.6 (36.7-40.7)	165.4 (149.3-195.4)	172.8 (154.5-193.2)	674.9 (615.8-734.2)	655.6 (610.0-704.5)
Yes	37.3 (34.4-39.7)	36.9 (36.0-37.8)	191.8 (166.2-209.3)	183.1 (173.8-192.9)	631.3 (576.9-681.9)	627.8 (607.0-649.2)
Birth place						
Catalonia	37.4 (34.5-40.5)	37.0 (36.0-38.0)	188.2 (165.4-205.1)	178.3 (168.9-188.1)	625.1 (558.6-723.6)	619.3 (597.3-642.1)
Rest of Spain	35.6 (33.5-36.9)	35.6 (33.5-37.9)	191.8 (179.9-205.7)	192.6 (169.7-218.5)	635.6 (593.5-677.5)	627.6 (576.6-683.1)
Abroad	37.8 (34.0-39.7)	36.6 (34.9-38.5)	188.6 (162.7-217.7)	180.6 (163.2-199.8)	623.9 (615.8-674.9)	640.7 (598.6-685.7)
Educational level						
Primary schooling or less	36.8 (33.2-38.3)	35.9 (34.3-37.5)	184.1 (159.5-205.1)	177.4 (162.0-194.2)	631.3 (573.2-699.7)	620.2 (583.3-659.3)
Secondary schooling	38.8 (34.8-40.2)	37.5 (36.2-38.9)	189.1 (158.6-206.2)	173.6 (160.9-187.2)	625.1 (578.5-689.5)	629.7 (598.2-662.8)
University	36.9 (34.5-39.3)	36.6 (35.4-37.9)	191.8 (165.4-216.1)	188.1 (175.7-201.5)	623.9 (563.9-680.0)	622.4 (594.2-652.0)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	37.2 (34.0-41.1)	37.0 (35.9-38.2)	187.2 (166.2-203.5)	178.6 (167.7-190.1)	635.6 (558.6-681.6)	617.1 (591.7-643.5)
III	37.9 (35.2-38.8)	36.4 (34.7-38.1)	178.7 (149.3-209.3)	175.2 (159.1-192.9)	622.0 (569.8-674.9)	622.6 (583.5-664.2)
IV-V (less affluent)	37.4 (33.2-39.7)	36.5 (35.1-38.0)	203.6 (163.8-215.6)	187.7 (172.8-204.0)	648.1 (596.7-699.7)	638.6 (604.0-675.2)
Smoking						
Non-smoker	37.8 (35.6-41.5)	37.8 (36.6-39.1)	191.8 (168.4-205.1)*	179.6 (167.9-192.2)	674.9 (619.3-734.2)*	653.1 (623.6-684.0)
Former smoker	36.8 (34.0-39.1)	36.3 (35.1-37.6)	203.4 (167.0-217.1)	195.4 (182.2-209.4)	617.6 (573.2-674.9)	616.4 (587.8-646.5)
Current smoker	37.2 (33.2-38.2)	35.6 (34.0-37.2)**	166.2 (140.6-188.2)	158.8 (145.3-173.6)**	608.2 (532.2-625.1)	590.2 (555.4-627.2)**

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 113.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 4b. Differences by sociodemographic characteristics in concentrations of chemicals from the ATSDR's Substance Priority List detected in >70% of the population. Men.

	Pb (lead) (μg/dL)		**Ag (silver)** (ng/mL)		**As (arsenic)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	1.92 (1.18-3.08)	2.06 (1.86-2.28)	0.078 (0.020-0.172)	0.059 (0.041-0.083)	2.84 (1.55-4.90)	2.90 (2.40-3.50)
Age (years)						
18-44	1.32 (0.99-1.99)*	1.37 (1.18-1.58)	0.075 (0.020-0.135)	0.052 (0.031-0.086)	2.03 (1.14-3.82)*	2.10 (1.60-2.77)
45-64	2.04 (1.46-2.95)	2.24 (1.88-2.68)**	0.088 (0.014-0.172)	0.049 (0.026-0.089)	2.90 (2.23-6.12)	3.08 (2.21-4.30)
≥65	3.28 (3.18-4.24)	3.46 (2.77-4.32)**	0.095 (0.023-0.173)	0.087 (0.041-0.188)	4.90 (4.37-5.61)	4.23 (2.78-6.43)**
Body Mass Index						
Normal	1.32 (0.96-2.36)*	2.10 (1.76-2.51)	0.077 (0.002-0.132)	0.052 (0.029-0.095)	1.92 (0.73-3.19)*	2.00 (1.46-2.75)
Overweight	2.13 (1.33-3.28)	2.04 (1.74-2.39)	0.078 (0.020-0.135)	0.050 (0.030-0.085)	4.30 (2.03-5.43)	3.40 (2.58-4.49)**
Obese	1.95 (1.54-3.01)	2.03 (1.58-2.63)	0.101 (0.037-0.341)	0.111 (0.047-0.263)	4.31 (2.76-7.34)	4.15 (2.64-6.53)**
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	2.13 (1.68-2.95)	2.65 (1.87-3.76)	0.182 (0.082-0.341)	0.205 (0.062-0.679)**	3.72 (1.47- 4.30)	3.59 (1.85-6.94)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	1.76 (1.14-3.18)	1.95 (1.75-2.18)	0.078 (0.014-0.132)*	0.051 (0.035-0.074)	2.83 (1.71- 4.98)	2.92 (2.38-3.58)
Gained 4-5 Kg	1.95 (1.33-2.56)	2.90 (2.04-4.12)**	0.037 (0.030-0.271)	0.079 (0.024-0.263)	3.82 (0.70- 4.31)	2.15 (1.11-4.16)
Was breastfed						
No	1.60 (1.11-2.55)	1.66 (1.33-2.07)	0.078 (0.067-0.174)	0.070 (0.030-0.165)	2.83 (1.71-4.44)	2.46 (1.52-3.96)
Yes	1.99 (1.30-3.13)	2.10 (1.89-2.33)	0.088 (0.022-0.175)	0.070 (0.047-0.105)	3.06 (1.65-5.43)	3.12 (2.50-3.90)
Birth place						
Catalonia	1.83 (1.30-2.99)	2.01 (1.78-2.28)	0.086 (0.037-0.174)	0.071 (0.046-0.108)	3.26 (1.71-4.90)	3.00 (2.39-3.76)
Rest of Spain	1.95 (0.92-3.08)	1.83 (1.37-2.44)	0.077 (0.002-0.136)	0.044 (0.016-0.117)	3.72 (1.71-6.24)	3.75 (2.21-6.39)
Abroad	1.99 (1.14-3.53)	2.43 (1.93-3.06)	0.047 (0.008-0.135)	0.036 (0.016-0.079)	2.03 (1.06-3.19)	2.16 (1.41-3.31)
Educational level						
Primary schooling or less	2.04 (1.32-3.12)	2.37 (1.92-2.91)	0.068 (0.020-0.107)	0.039 (0.019-0.080)	3.94 (1.92-4.90)*	2.92 (2.01-4.24)
Secondary schooling	1.76 (1.20-4.98)	2.17 (1.83-2.58)	0.086 (0.020-0.188)	0.085 (0.047-0.153)	2.03 (0.76-3.09)	2.04 (1.50-2.79)**
University[a]	1.81 (1.18-2.74)	1.82 (1.56-2.13)	0.078 (0.015-0.143)	0.055 (0.032-0.093)	3.94 (1.92-4.90)	3.83 (2.89-5.08)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	1,99 (1.15-3.01)*	1.89 (1.65-2.18)	0.119 (0.050-0.198)	0.080 (0.049-0.130)	3.09 (1.92-5.43)	3.22 (2.47-4.19)
III	1.42 (1.09-2.04)	1.76 (1.42-2.18)	0.077 (0.008-0.101)	0.036 (0.017-0.077)	2.35 (0.55-3.96)	2.26 (1.50-3.40)
IV-V (less affluent)	2.24 (1.33-4.35)	2.68 (2.23-3.22)**	0.047 (0.020-0.135)	0.048 (0.025-0.091)	3.94 (1.46-4.90)	2.88 (2.03-4.09)
Smoking						
Non-smoker	1.33 (0.99-2.99)*	1.71 (1.46-2.00)	0.078 (0.020-0.173)	0.059 (0.034-0.104)	3.19 (1.71-4.90)	2.94 (2.18-3.97)
Former smoker	2.40 (1.54-3.0)	2.12 (1.81-2.49)	0.088 (0.030-0.198)	0.066 (0.037-0.117)	3.73 (2.10-6.12)	3.26 (2.39-4.44)
Current smoker	2.05 (1.32-2.36)	2.71 (2.21-3.32)**	0.067 (0.002-0.130)	0.047 (0.023-0.098)	2.70 (0.74-3.94)	2.31 (1.55-3.42)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 113.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 4b, continued.

	Cd (cadmium) (ng/mL)		**Hg (mercury)** (ng/mL)		**Sb (antimony)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	0.303 (0.177-0.453)	0.285 (0.223-0.363)	3.68 (1.79-5.27)	2.40 (1.72-3.36)	3.79 (3.46-4.14)	3.82 (3.70-3.95)
Age (years)						
18-44	0.213 (0.129-0.364)*	0.179 (0.127-0.251)	3.54 (1.53-4.60)	1.95 (1.20-3.16)	3.76 (3.36-4.17)	3.78 (3.60-3.96)
45-64	0.404 (0.223-0.820)	0.483 (0.320-0.728)**	3.41 (2.25-7.89)	3.24 (1.81-5.81)	3.79 (3.37-4.04)	3.72 (3.52-3.94)
≥65	0.307 (0.225-0.409)	0.278 (0.166-0.466)	4.19 (1.22-6.75)	2.05 (0.98-4.26)	3.94 (3.55-4.35)	4.04 (3.76-4.34)
Body Mass Index						
Normal	0.213 (0.139-0.511)	0.219 (0.144-0.332)	3.15 (1.12-4.50)*	1.06 (0.61-1.84)	3.62 (3.30-4.11)	3.73 (3.52-3.95)
Overweight	0.318 (0.223-0.455)	0.344 (0.239-0.496)	4.19 (1.96-6.75)	3.67 (2.26-5.96)**	3.91 (3.50-4.12)	3.88 (3.69-4.08)
Obese	0.303 (0.185-0.382)	0.302 (0.166-0.548)	4.75 (2.94-6.35)	4.50 (2.05-9.90)**	3.93 (3.37-4.37)	3.85 (3.55-4.17)
Weight change in last 6 months						
Lost 4-5 Kg	0.370 (0.129-0.536)	0.352 (0.151-0.821)	3.37 (2.33-8.04)	4.88 (1.51-15.72)	3.98 (3.43-4.17)	3.87 (3.44-4.34)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	0.294 (0.184-0.447)	0.267 (0.205-0.348)	3.81 (1.91-5.39)	2.30 (1.60-3.31)	3.76 (3.47-4.12)	3.82 (3.69-3.96)
Gained 4-5 Kg	0.304 (0.151-0.766)	0.454 (0.195-1.057)	2.97 (1.09-3.83)	1.87 (0.58-6.05)	3.86 (3.24-4.34)	3.73 (3.32-4.19)
Was breastfed						
No	0.307 (0.135-0.353)	0.228 (0.122-0.426)	3.59 (1.91-5.39)	1.62 (0.67-3.91)	3.75 (3.25-4.88)	4.15 (3.82-4.51)
Yes	0.293 (0.177-0.454)	0.275 (0.205-0.368)	3.68 (1.55-4.96)	2.54 (1.69-3.83)	3.79 (3.50-4.09)	3.79 (3.65-3.94)**
Birth place						
Catalonia	0.293 (0.181-0.404)	0.253 (0.189-0.338)	3.92 (2.59-5.66)*	2.49 (1.67-3.72)	3.79 (3.41-4.09)	3.83 (3.68-3.99)
Rest of Spain	0.447 (0.177-0.959)	0.499 (0.253-0.986)	4.46 (2.96-6.32)	4.44 (1.73-11.39)	3.61 (3.35-3.98)	3.62 (3.30-3.98)
Abroad	0.298 (0.186-0.416)	0.301 (0.174-0.519)	1.29 (1.17-3.75)	1.41 (0.66-2.99)	4.05 (3.50-4.22)	3.90 (3.62-4.20)
Educational level						
Primary schooling or less	0.409 (0.210-0.859)	0.260 (0.158-0.427)	4.60 (1.55-5.27)*	3.27 (1.73-6.17)	3.93 (3.46-4.04)	3.89 (3.63-4.16)
Secondary schooling	0.283 (0.166-0.385)	0.327 (0.216-0.495)	2.75 (1.17-3.83)	0.95 (0.56-1.61)**	3.81 (3.49-4.22)	3.84 (3.63-4.06)
University	0.284 (0.181-0.416)	0.268 (0.184-0.390)	4.29 (3.27-6.35)	4.31 (2.66-6.98)	3.62 (3.33-4.14)	3.76 (3.58-3.96)
Occupational social class						
I-II (more affluent)	0.270 (0.177-0.416)	0.256 (0.183-0.359)	4.19 (2.92-4.96)	2.96 (1.87-4.70)	3.68 (3.47-4.14)	3.86 (3.69-4.05)
III	0.353 (0.184-0.429)	0.238 (0.141-0.401)	2.67 (1.12-6.08)	1.10 (0.54-2.23)**	3.79 (3.37-4.16)	3.71 (3.45-3.98)
IV-V (less affluent)	0.318 (0.220-0.536)	0.390 (0.249-0.611)	3.10 (1.29-4.83)	2.92 (1.58-5.39)	3.94 (3.46-4.17)	3.82 (3.59-4.06)
Smoking						
Non-smoker	0.177 (0.128-0.293)*	0.132 (0.096-0.181)	4.19 (2.63-4.83)*	2.81 (1.65-4.79)	3.84 (3.55-4.37)	4.03 (3.83-4.24)
Former smoker	0.309 (0.191-0.416)	0.315 (0.227-0.435)**	4.29 (1.91-7.38)	2.67 (1.54-4.62)	3.82 (3.50-4.17)	3.75 (3.56-3.95)
Current smoker	0.744 (0.393-1.197)	1.015 (0.603-1.381)**	2.60 (1.16-3.90)	1.52 (0.75-3.07)	3.75 (3.25-4.04)	3.58 (3.35-3.83)**

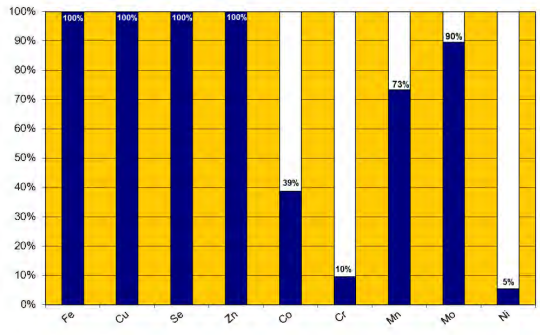
aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 113.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

Table 4b, continued.

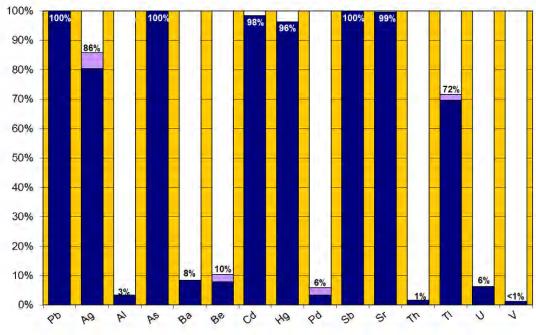
	Sr (strontium) (ng/mL)		**Tl (thallium)** (ng/mL)	
	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)	Median (P25-P75)	aGM (CI 95%)
All	20.7 (16.5-25.3)	21.3 (19.6-23.1)	0.020 (0.001-0.039)	0.010 (0.007-0.014)
Age (years)				
18-44	19.2 (16.0-23.4)*	19.2 (17.1-21.5)	0.020 (0.009-0.032)	0.011 (0.007-0.018)
45-64	21.1 (17.4-27.9)	20.5 (17.9-23.6)	0.007 (0.001-0.037)	0.005 (0.003-0.008)**
≥65	25.7 (18.8-30.2)	26.2 (22.0-31.2)**	0.035 (0.016-0.049)	0.021 (0.010-0.045)
Body Mass Index				
Normal	19.2 (16.0-22.1)*	19.7 (17.2-22.7)	0.016 (0.001-0.026)*	0.006 (0.003-0.012)
Overweight	23.4 (16.3-27.9)	22.7 (20.1-25.7)	0.031 (0.006-0.052)	0.013 (0.008-0.023)
Obese	21.1 (16.9-34.7)	21.0 (17.2-25.6)	0.022 (0.001-0.049)	0.009 (0.004-0.023)
Weight change in last 6 months				
Lost 4-5 Kg	22.3 (16.6-26.8)	23.4 (17.7-31.0)	0.029 (0.011-0.043)	0.018 (0.005-0.063)
Little or no change (± 3 Kg)[a]	20.7 (16.5- 25.3)	21.0 (19.3-23.0)	0.020 (0.001-0.039)	0.010 (0.007-0.014)
Gained 4-5 Kg	18.0 (15.7-25.3)	22.0 (16.6-29.2)	0.001 (0.001-0.031)	0.004 (0.001-0.013)
Was breastfed				
No	23.8 (19.2-30.1)	26.0 (21.2-31.9)	0.020 (0.012-0.035)	0.012 (0.005-0.029)
Yes	21.1 (16.3-24.9)	21.0 (19.1-23.1)	0.020 (0.001-0.039)	0.010 (0.007-0.015)
Birth place				
Catalonia	21.1 (17.6-24.9)	21.9 (19.9-24.2)	0.019 (0.001-0.036)	0.008 (0.005-0.013)
Rest of Spain	19.0 (15.5-28.3)	18.3 (14.6-23.0)	0.018 (0.001-0.056)	0.009 (0.003-0.025)
Abroad	20.7 (14.8-26.8)	21.1 (17.6-25.3)	0.026 (0.015-0.039)	0.017 (0.008-0.038)
Educational level				
Primary schooling or less	21.1 (16.0-25.7)	20.7 (17.5-24.4)	0.030 (0.001-0.058)	0.010 (0.005-0.021)
Secondary schooling	20.9 (16.9-21.9)	21.8 (19.0-25.1)	0.016 (0.003-0.028)	0.009 (0.005-0.017)
University	20.1 (16.6-27.7)	21.2 (18.7-24.0)	0.026 (0.001-0.037)	0.010 (0.006-0.017)
Occupational social class				
I-II (more affluent)	21.3 (17.1-27.3)	22.8 (20.4-25.4)	0.020 (0.009-0.035)	0.012 (0.007-0.020)
III	19.2 (16.1-23.1)	18.0 (15.1-21.3)	0.012 (0.001-0.020)	0.005 (0.002-0.011)
IV-V (less affluent)	19.5 (16.0-26.8)	21.4 (18.4-24.7)	0.028 (0.001-0.058)	0.010 (0.005-0.020)
Smoking				
Non-smoker	18.8 (15.7-24.9)	21.3 (18.7-24.2)	0.020 (0.001-0.046)	0.010 (0.006-0.017)
Former smoker	22.3 (18.9-27.7)	21.6 (18.9-24.7)	0.021 (0.011-0.039)	0.013 (0.007-0.023)
Current smoker	19.2 (17.1-21.8)	20.7 (17.5-24.5)	0.012 (0.001-0.032)	0.006 (0.003-0.012)

aGM: Geometric mean adjusted for age. N = 113.
*p-value<0.05 (Kruskal-Wallis test). **p-value<0.05 (Wald test; aGM of the corresponding category against the first category of the variable, except where otherwise noted).
[a] To compute Wald's test for 'weight change in last 6 months', categories 'lost 4-5 kg' and 'gained 4-5 kg' were compared against the category 'little or no change (± 3 Kg)'.

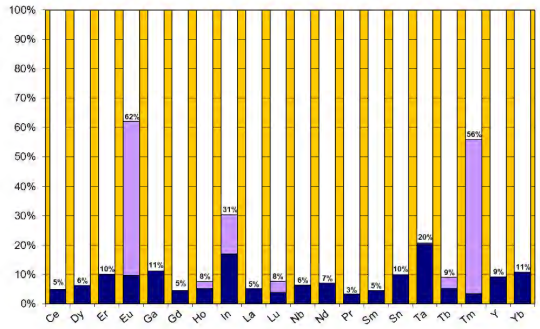
A) Essential trace elements



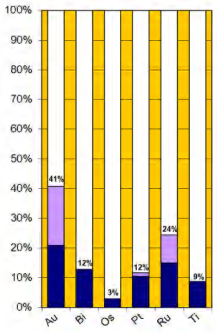
B) ATSDR's Substance Priority List



C) Rare earth elements (REE)

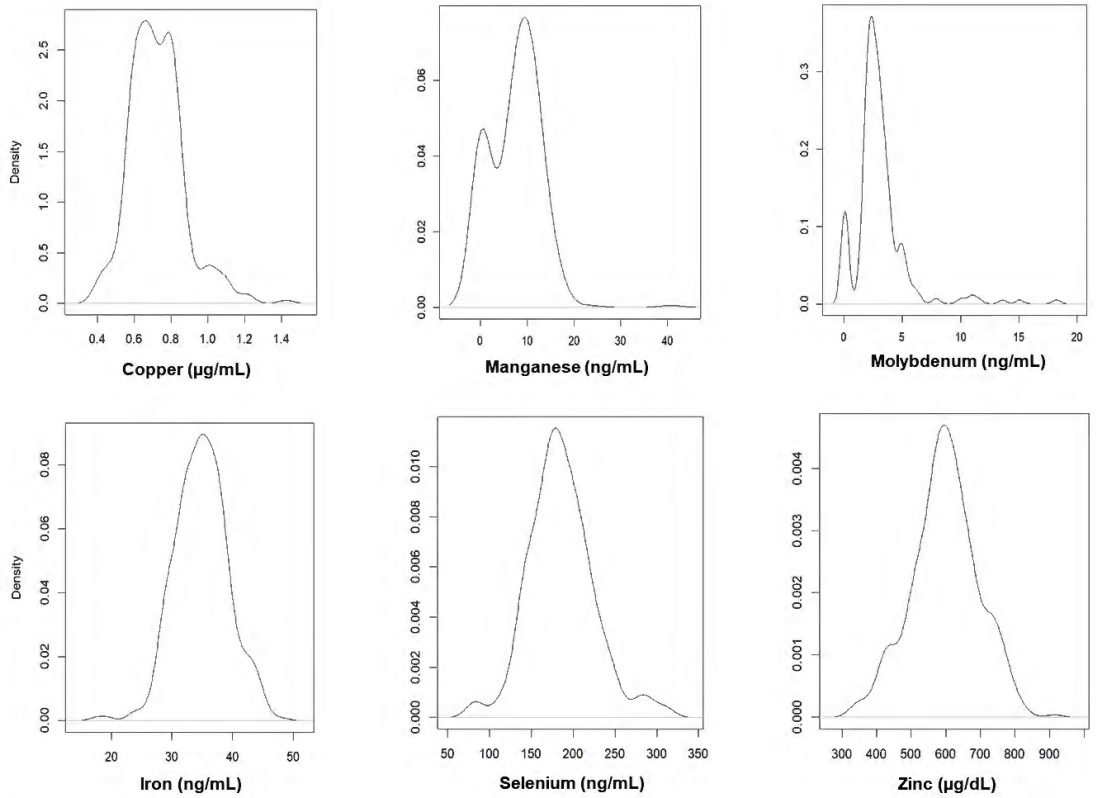


D) Minority elements

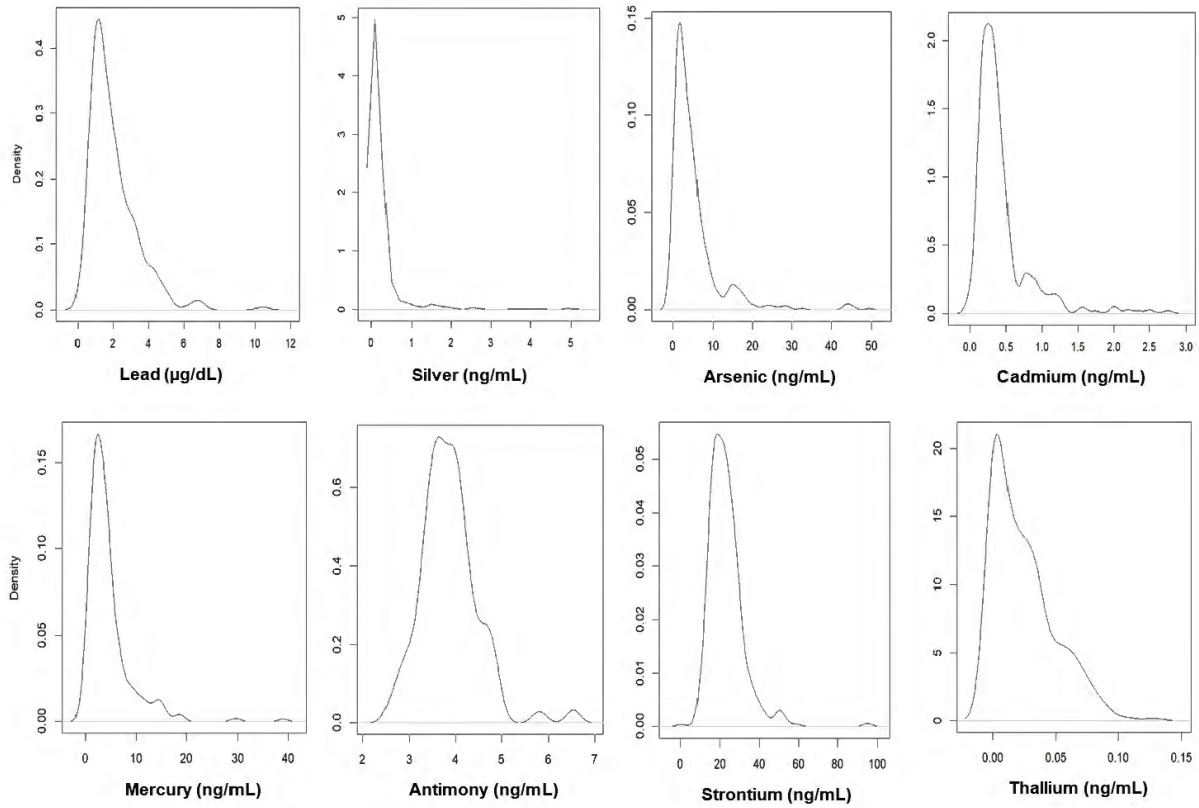


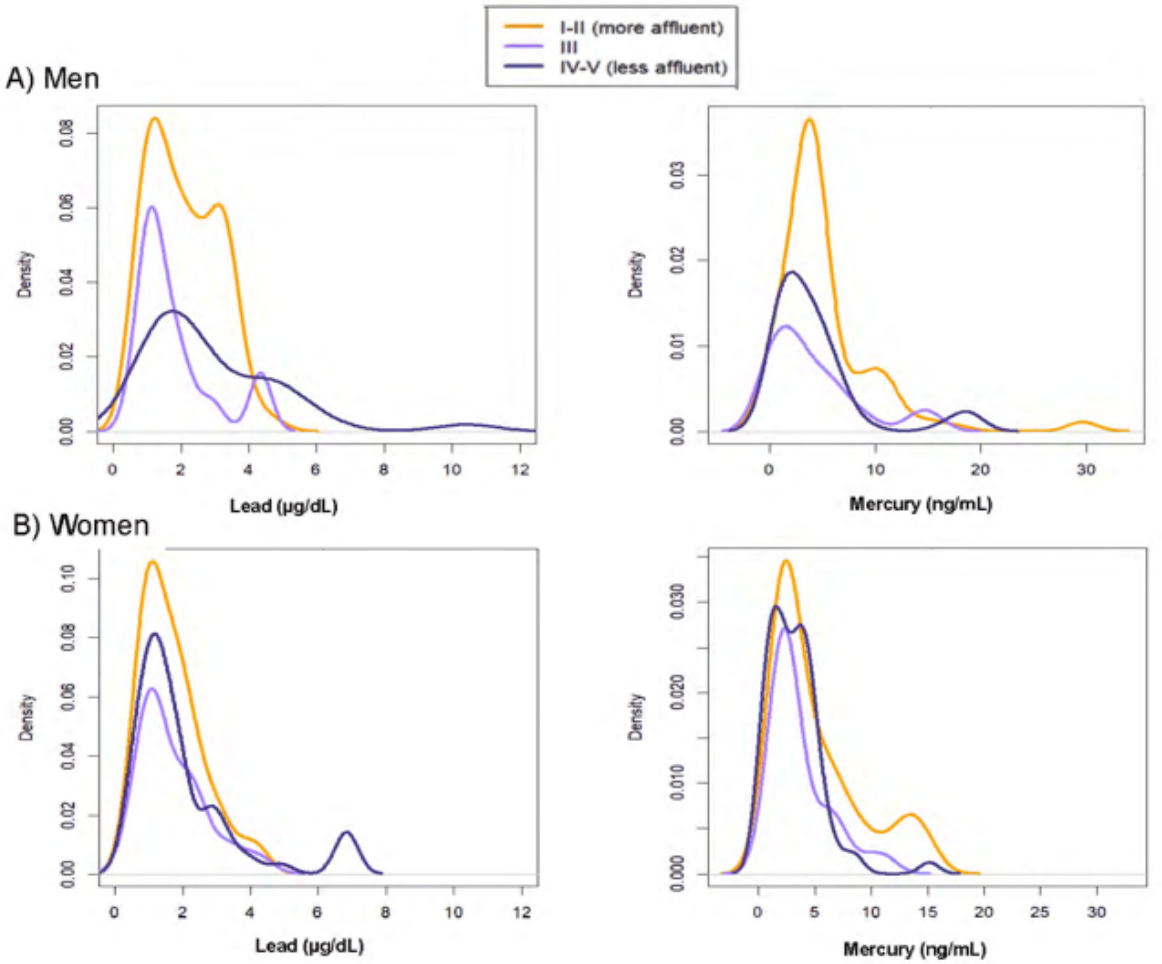


A) Essential trace elements



B) ATSDR's Substance Priority List




I-II (more affluent)
III
IV-V (less affluent)
A) Men
Density
Lead (µg/dL)
Mercury (ng/mL)
B) Women
Density
Lead (µg/dL)
Mercury (ng/mL)

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Tables 1-4: Percentages of detection and quantification, and concentrations of 50 chemical elements (metals and other trace elements, rare earth elements, and minority elements). Results from the 2016 Barcelona Health Survey (N=240 participants). Weighted data.

Supplemental Figures 1-2: Spearman's correlation coefficients between chemical elements and persistent organic pollutants (POPs). Results from the 2016 Barcelona Health Survey (N=240 participants). Weighted data.

Supplemental Table 1. Detection and concentrations of 9 essential trace elements.

	Fe (iron) (mg/dL)	**Cu (copper)** (µg/mL)	**Se (selenium)** (ng/mL)	**Zn (zinc)** (µg/dL)	**Co (cobalt)** (ng/mL)	**Cr (chromium)** (ng/mL)	**Mn (manganese)** (ng/mL)	**Mo (molybdenum)** (ng/mL)	**Ni (nickel)** (ng/mL)
LOD	0.009	0.004	0.030	0.816	0.012	0.012	0.621	0.142	0.040
LOQ	0.136	0.066	0.450	12.24	0.050	0.050	1.30	0.500	0.230
N = 240									
Detection and quantification									
Detected (%)	100	100	100	100	38.9	9.7	73.4	89.7	5.5
Detected - quantified (%)	100	100	100	100	38.9	9.7	73.4	89.7	5.5
Detected - non quantified (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Non detected (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	61.1	90.3	26.6	10.3	94.5
Median	34.9	0.710	182.5	598.7	<LOD	<LOD	8.33	2.73	<LOD
Mean	34.9	0.725	185.7	597.9	–	–	8.86	3.27	–
SD	4.37	0.148	38.7	95.9	–	–	19.16	3.83	–
Geometric mean	34.6	0.710	181.6	589.9	–	–	3.89	2.07	–
25th percentile	31.9	0.619	162.3	536.6	<LOD	<LOD	0.31	2.05	<LOD
75th percentile	37.7	0.808	206.9	660.5	0.196	<LOD	11.07	3.55	<LOD
90th percentile	40.6	0.878	234.0	729.9	0.309	<LOD	13.13	5.03	<LOD
95th percentile	42.9	1.018	250.2	765.9	0.439	2.40	15.38	6.48	111.0
Minimum	17.6	0.387	81.8	337.4	<LOD	<LOD	0.31	<LOD	<LOD
Maximum	48.3	1.426	311.3	913.5	6.091	4.36	238.51	41.35	11.04

LOD: limit of detection. LOQ: limit of quantification.
If the proportion of data below the LOQ was greater than 50%, the mean, standard deviation (SD), and geometric mean were not calculated.

Supplemental Table 2. Detection and concentrations of 15 elements from the ATSDR's Substance Priority List.

	Pb (lead) (µg/dL)	**Ag (silver)** (ng/mL)	**Al (aluminium)** (ng/mL)	**As (arsenic)** (ng/mL)	**Ba (barium)** (ng/mL)	**Be (beryllium)** (ng/mL)	**Cd (cadmium)** (ng/mL)	**Hg (mercury)** (ng/mL)	**Pd (palladium)** (ng/mL)
LOD	0.020	0.005	1.96	0.006	0.426	0.016	0.003	0.021	0.001
LOQ	0.136	0.012	27.82	0.093	1.80	0.120	0.045	0.110	0.005
Detection and quantification									
Detected (%)	100	85.8	3.4	100	8.3	10.3	98.1	96.4	5.7
Detected - quantified (%)	100	80.5	3.4	100	8.3	8.0	98.1	96.4	3.4
Detected - non quantified (%)	0.0	5.3	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	2.3
Non detected (%)	0.0	14.2	96.6	0.0	91.7	89.7	1.9	3.6	94.3
Median	1.63	0.092	<LOD	3.15	<LOD	<LOD	0.309	3.33	<LOD
Mean	2.17	0.434	–	5.29	–	–	0.460	4.47	–
SD	2.88	4.828	–	6.69	–	–	0.571	4.44	–
Geometric mean	1.68	0.064	–	3.12	–	–	0.328	2.70	–
25th percentile	1.06	0.025	<LOD	1.52	<LOD	<LOD	0.193	1.84	<LOD
75th percentile	2.57	0.188	<LOD	5.99	<LOD	<LOD	0.462	5.26	<LOD
90th percentile	3.81	0.373	<LOD	13.33	<LOD	0.068	0.898	9.92	<LOD
95th percentile	4.50	0.853	<LOD	17.41	5.00	0.160	1.235	13.83	<LOQ
Minimum	0.38	<LOD	<LOD	0.26	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Maximum	41.60	102.4	904.4	49.33	90.42	1.590	6.760	39.03	0.027

Supplemental Table 2. continued.

	Sb (antimony) (ng/mL)	**Sr (strontium)** (ng/mL)	**Th (thorium)** (ng/mL)	**Tl (thallium)** (ng/mL)	**U (uranium)** (ng/mL)	**V (vanadium)** (ng/mL)
LOD	0.150	0.798	0.004	0.001	0.002	0.093
LOQ	0.300	2.10	0.021	0.005	0.003	0.130
Detection and quantification						
Detected (%)	100	99.8	1.1	71.6	6.3	0.9
Detected - quantified (%)	100	99.8	1.1	69.4	6.3	0.9
Detected - non quantified (%)	0.0	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0
Non detected (%)	0.0	0.2	98.9	28.4	93.7	99.1
Median	3.81	21.5	<LOD	0.019	<LOD	<LOD
Mean	3.87	23.0	–	0.024	–	–
SD	0.63	9.0	–	0.025	–	–
Geometric mean	3.82	21.6	–	0.008	–	–
25th percentile	3.49	16.9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
75th percentile	4.16	26.9	<LOD	0.037	<LOD	<LOD
90th percentile	4.65	32.5	<LOD	0.065	<LOD	<LOD
95th percentile	4.83	38.9	<LOD	0.074	0.026	<LOD
Minimum	2.53	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Maximum	6.53	94.9	0.275	0.128	0.059	0.739

Supplemental Table 3. Detection and concentrations of 20 rare earth elements (REE).

	Ce (cerium) (ng/mL)	**Dy (dysprosium)** (ng/mL)	**Er (erbium)** (ng/mL)	**Eu (europium)** (ng/mL)	**Ga (gallium)** (ng/mL)	**Gd (gadolinium)** (ng/mL)	**Ho (holmium)** (ng/mL)	**In (indium)** (ng/mL)	**La (lanthanum)** (ng/mL)	**Lu (lutetium)** (ng/mL)
LOD	0.015	0.001	0.001	<0.001	0.008	0.002	<0.001	<0.001	0.016	<0.002
LOQ	0.030	0.005	0.005	0.005	0.010	0.005	0.005	0.005	0.015	0.005
Detection and quantification										
Detected (%)	5.0	6.3	10.1	62.1	11.2	4.8	7.7	30.5	5.2	7.7
Detected - quantified (%)	5.0	6.3	10.1	9.7	11.2	4.8	5.2	17.1	5.2	3.9
Detected - non quantified (%)	0.0	0.0	0.0	52.4	0.0	0.0	2.5	13.4	0.0	3.8
Non detected (%)	95.0	93.7	89.9	37.9	88.8	95.2	92.3	69.5	94.8	92.3
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Mean	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
SD	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Geometric mean	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
25th percentile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
75th percentile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD
90th percentile	<LOD	<LOD	0.009	<LOQ	0.126	<LOD	<LOD	0.011	<LOD	<LOD
95th percentile	<LOD	0.025	0.016	0.014	0.156	<LOD	0.006	0.018	0.226	<LOQ
Minimum	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Maximum	3.32	0.218	0.132	0.051	0.481	0.326	0.047	0.176	1.047	0.035

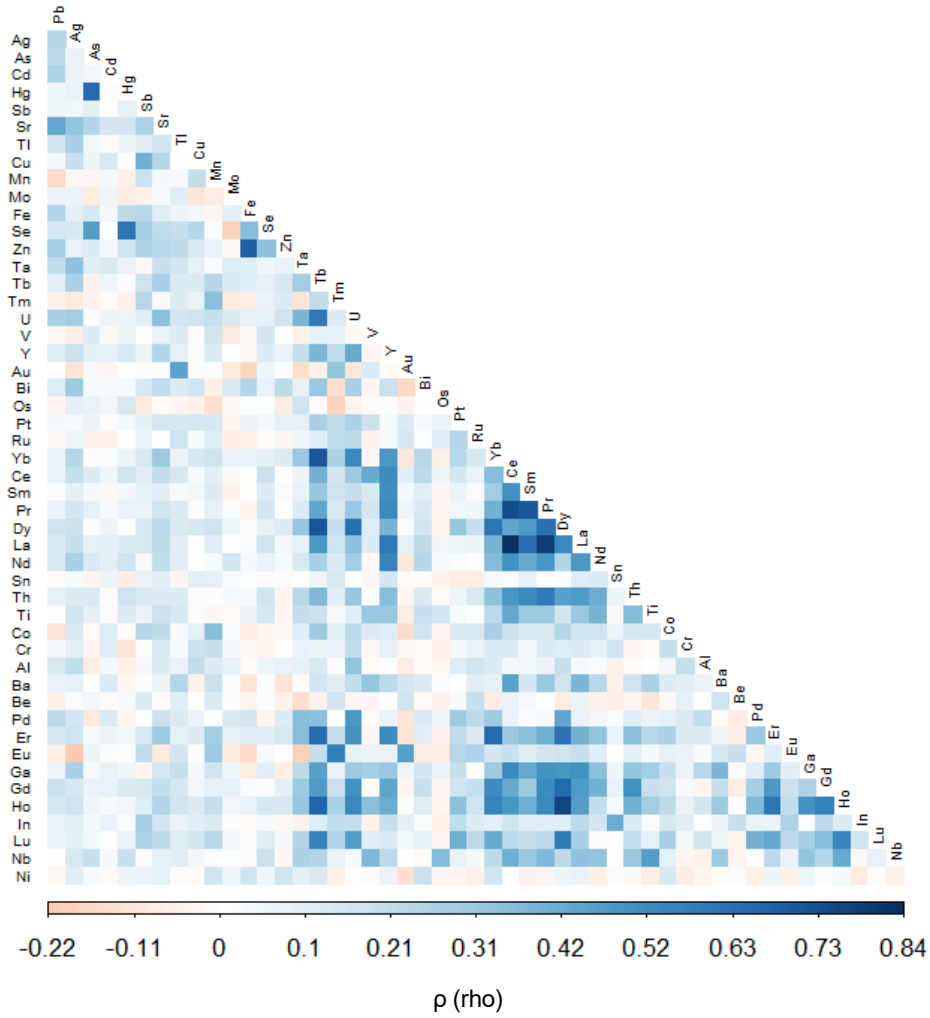
Supplemental Table 3. continued.

	Nb (niobium) (ng/mL)	**Nd (neodymium)** (ng/mL)	**Pr (praseodymium)** (ng/mL)	**Sm (samarium)** (ng/mL)	**Sn (tin)** (ng/mL)	**Ta (tantalum)** (ng/mL)	**Tb (terbium)** (ng/mL)	**Tm (thulium)** (ng/mL)	**Y (yttrium)** (ng/mL)	**Yb (ytterbium)** (ng/mL)
LOD	0.007	0.005	0.003	0.002	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.006	<0.001
LOQ	0.005	0.010	0.005	0.005	0.010	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
Detection and quantification										
Detected (%)	6.3	7.0	3.3	4.5	10.0	20.5	9.0	55.9	9.2	10.8
Detected - quantified (%)	6.3	7.0	3.3	4.5	10.0	20.3	5.1	3.5	9.2	10.8
Detected - non quantified (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	3.9	52.4	0.0	0.0
Non detected (%)	93.7	93.0	96.7	95.5	90.0	79.5	91.0	44.1	90.8	89.2
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD
Mean	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
SD	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Geometric mean	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
25th percentile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
75th percentile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD
90th percentile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.020	<LOD	<LOQ	<LOD	0.006
95th percentile	0.125	0.091	<LOD	<LOD	4.03	0.044	0.006	<LOQ	0.113	0.010
Minimum	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Maximum	2.614	0.910	0.251	0.201	39.36	0.421	0.189	0.037	1.052	0.081

Supplemental Table 4. Detection and concentrations of 6 other minority elements.

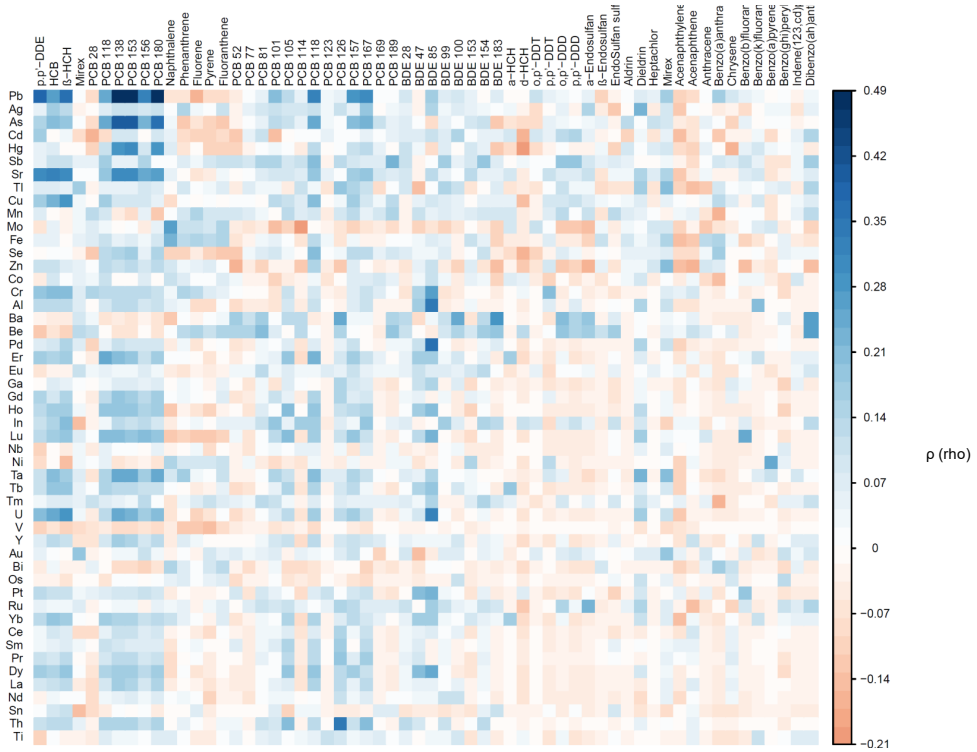
	Au (gold) (ng/mL)	**Bi (bismuth)** (ng/mL)	**Os (osmium)** (ng/mL)	**Pt (platinum)** (ng/mL)	**Ru (ruthenium)** (ng/mL)	**Ti (titanium)** (ng/mL)
LOD	0.003	0.007	0.002	0.001	0.001	0.083
LOQ	0.011	0.012	0.006	0.003	0.005	0.205
Detection and quantification						
Detected (%)	40.9	12.8	2.9	11.7	24.4	8.9
Detected - quantified (%)	20.8	12.8	2.9	10.5	14.9	8.9
Detected - non quantified (%)	20.1	0.0	0.0	1.2	9.5	0.0
Non detected (%)	59.1	87.2	97.1	88.3	75.6	91.1
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Mean	–	–	–	–	–	–
SD	–	–	–	–	–	–
Geometric mean	–	–	–	–	–	–
25th percentile	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
75th percentile	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
90th percentile	0.105	0.113	<LOD	0.003	0.009	<LOD
95th percentile	0.140	0.159	<LOD	0.005	0.012	16.5
Minimum	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Maximum	2.302	1.525	0.128	0.082	0.035	41.9

Supplemental Figure 1. Spearman's correlation coefficients between all 50 chemical elements analysed in the population of Barcelona city in 2016 (N=240). Weighted data.



Details of chemical symbols are provided in Supplemental Tables 1-4.

Supplemental Figure 2. Spearman's correlation coefficients between all 50 chemical elements and all 62 persistent organic pollutants (POPs) analysed in the population of Barcelona city in 2016 (N=240)[a]. Weighted data.



[a] Porta M, Pumarega J, Henríquez-Hernández LA, et al. Science of the Total Environment 2021.

ARTICLE II:

Camargo J, Pumarega JA, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL, Amaral AFS, Porta M. Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. Environment International, 2019; 127: 216–225.[27]

Environment International 127 (2019) 216–225

Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

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

Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer

Judit Camargo[a,b], José A. Pumarega[b,c], Joan Alguacil[c,d], Pere Sanz-Gallén[e], Magda Gasull[a,b,c], George L. Delclos[b,c,f,g], André F.S. Amaral[h], Miquel Porta[a,b,c,*]

[a] School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
[b] Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain
[c] CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain
[d] Universidad de Huelva, Huelva, Spain
[e] Clinical Toxicology Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain
[f] Center for Research in Occupational Health (CiSAL), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain
[g] The University of Texas School of Public Health, Houston, TX, USA
[h] Population Health and Occupational Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

ARTICLE INFO

Handling Editor: Adrian Covaci

Keywords:
Trace elements
Cadmium
Manganese
Arsenic
Occupation
Pancreatic cancer

ABSTRACT

Background: Some occupations potentially entailing exposure to cadmium, arsenic, lead, selenium, nickel, and chromium have been associated with an increased risk of exocrine pancreatic cancer (EPC), but no studies have assessed whether body concentrations of such compounds differed among subjects occupationally exposed and unexposed. No studies which found that exposure to such metals increased the risk of EPC assessed whether past occupations were the source of exposure.
Objective: The aim was to analyse the relationship between toenail concentrations of trace elements and occupational history in EPC patients.
Methods: The study included 114 EPC cases personally interviewed on occupational history and lifestyle factors. Occupations were coded according to the International Standard Classification of Occupations 1988. Selected occupational exposures were assessed by two industrial hygienists and with the Finnish job-exposure matrix (Finjem). Concentrations of 12 trace elements were determined in toenail samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. Adjusted geometric means (aGMs) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated.
Results: Patients occupationally exposed to aromatic hydrocarbon solvents (AHs) had higher concentrations of cadmium, manganese, lead, iron and vanadium. The aGM of cadmium concentrations for cases exposed to any pesticide was 0.056 μg/g [95% CI: 0.029–0.108], and, for unexposed cases, 0.023 μg/g [0.017–0.031]. Patients occupationally exposed to pesticides had higher concentrations of cadmium and manganese. Higher concentrations of vanadium, lead and arsenic were related to exposure to formaldehyde. Vanadium and lead were also associated with exposure to chlorinated hydrocarbon solvents, and arsenic was related to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).
Conclusions: Patients occupationally exposed to AHs, pesticides, chlorinated hydrocarbon solvents, formaldehyde, volatile sulphur compounds and PAHs had higher concentrations of several metals. These elements may account for some of the occupational risks previously reported for pancreatic cancer.

1. Introduction

Occupational and non-occupational exposures to cadmium, arsenic, lead, selenium, nickel, and chromium have been associated with an increased risk of exocrine pancreatic cancer (EPC) (Alguacil et al., 2003; Amaral et al., 2012; Andreotti and Silverman, 2012; Ojajärvi et al., 2000) and other diseases (McCarty and DiNicolantonio, 2016; Menke et al., 2016). However, evidence is limited and not always

Abbreviations: aGM, adjusted geometric mean; AHs, aromatic hydrocarbon solvents; CI, confidence interval; EPC, exocrine pancreatic cancer; IH, industrial hygienists; ISCO, International Standard Classification of Occupations; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons

* Corresponding author at: Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona, Carrer del Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona, Spain.
E-mail address: mporta@imim.es (M. Porta).

https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.037
Received 12 November 2018; Received in revised form 14 March 2019; Accepted 14 March 2019
0160-4120/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/BY-NC-ND/4.0/).

consistent, and few studies used biomarkers to assess such exposures (Boffetta, 2014; Cheng et al., 2015; Fritschi et al., 2015; Luckett et al., 2012; Maisonneuve and Lowenfels, 2015; Reul et al., 2016). This lack of consistency might partly be explained by unaccounted differences in exposure to specific chemical or physical agents (Ojajärvi et al., 2000). Also, workers are subject to complex chemical mixtures, whose exact composition is seldom fully characterized (Reul et al., 2016; Sexton and Hattis, 2007).

Exposure to chlorinated hydrocarbon solvents and similar compounds is considered a major occupational risk factor for EPC (Amaral et al., 2012; Antwi and Eckert, 2015; Barone et al., 2016; Bosch de Basea et al., 2011) and high levels of cadmium and arsenic have also been associated with an increased risk (Amaral et al., 2012; Andreotti and Silverman, 2012; Antwi and Eckert, 2015; Barone et al., 2016; Luckett et al., 2012). In contrast, levels of selenium may be inversely associated with EPC (Amaral et al., 2012; Barone et al., 2016). An increased incidence of EPC has been identified among metal plating workers, in particular in those exposed to nickel and chromium (Alguacil et al., 2003; Amaral et al., 2012; Antwi and Eckert, 2015; Barone et al., 2016; Maisonneuve and Lowenfels, 2015; Ojajärvi et al., 2000). Lead exposure has also been inconclusively associated with EPC (Amaral et al., 2012; Ojajärvi et al., 2000). Only two previous studies on trace elements as possible etiologic factors of EPC used biomarkers of chromium exposure (Amaral et al., 2012; Lener et al., 2016). Two additional studies measured serum and urinary cadmium concentrations to assess the role of occupational exposure to cadmium in EPC (Luckett et al., 2012; Kriegel et al., 2006). To our knowledge there are no data relating occupational history and biomarkers of exposure to trace elements in EPC. In the present study we analysed toenail concentrations of the following trace elements in EPC cases: cadmium, arsenic, selenium, nickel, lead, chromium, manganese, aluminium, iron, vanadium, copper and zinc (Amaral et al., 2012). Contrary to concentrations in urine and blood –which might reflect more recent exposures–, concentrations of trace elements in hair and nails reflect exposures over several months, and are thus preferable as an estimate of longer exposures (Golasik et al., 2015; Goyer and Clarkson, 2001; Hopps, 1977; Slotnick and Nriagu, 2006).

The aim of the present study was to assess the relationship between concentrations of trace elements and occupational exposures in EPC patients. Knowledge of this relationship may help understand processes through which certain trace elements and occupations influence EPC risk.

2. Methods

2.1. Study population

Methods of the PANKRAS II study have been described in detail elsewhere (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003; Amaral et al., 2012; Bosch de Basea et al., 2011; Crous-Bou et al., 2007; Gasull et al., 2010; Mendez et al., 2006; Morales et al., 2007; Porta et al., 1999, 2000, 2007, 2008a, 2008b; Soler et al., 1999). Briefly, subject recruitment took place between 1992 and 1995 at five general hospitals in the eastern part of Spain, where 185 incident cases of EPC were prospectively identified. The present report is based on 114 cases (70 men and 44 women, mean age 62.9 and 71.4 years, respectively) with complete data on toenail concentrations of trace elements, occupation and lifestyle. There were no significant differences between these 114 and the remaining cases with respect to a broad range of sociodemographic and clinical variables (including age, sex, occupational history, education and social class, hospital, tumour stage, signs and symptoms of pancreatic cancer, duration of the interview, energy intake, and consumption of coffee, tobacco and alcohol). A structured form was used to collect clinico-pathological information from medical records, including details on diagnostic procedures, laboratory results and follow-up. The primary and secondary discharge diagnoses and the tumour's clinical stage at diagnosis were also recorded on this form. Clinical stage was classified according to the tumour-node-metastasis (TNM) system, and the histological type was classified according to the International Classification of Diseases for Oncology. All cases were independently reviewed by the study reference pathologists, blinded to the original diagnoses. Furthermore, a panel of clinical and surgical experts in gastrointestinal diseases reviewed the hospital discharge diagnosis of all patients and, based on all clinical and pathological information available, including follow-up, achieved a consensual clinical-pathological diagnosis. The ethics committees of participating hospitals approved the study protocol, and patients gave informed consent to participate.

2.2. Personal interviews and information on occupational history

All 114 EPC cases were interviewed face-to-face by trained monitors during hospital stay, soon after the time of diagnosis (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003; Bosch de Basea et al., 2011; Porta et al., 2007, 2008a, 2008b; Soler et al., 1999). The respondent was the patient in 94.7% of cases and a relative in 5.3%. Interviews included questions on past clinical history, signs and symptoms of pancreatic cancer, diet, coffee, alcohol and tobacco consumption, education, and occupation (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003; Bosch de Basea et al., 2011; Crous-Bou et al., 2007; Morales et al., 2007; Porta et al., 2000, 2008a, 2008b; Soler et al., 1999). Coffee and alcohol consumption were not related to occupation. To assess the reliability of interviews, a sample of relatives was concurrently and separately interviewed about the same questions and agreement between the two sets of responses was compared (Alguacil et al., 2003; Bosch de Basea et al., 2011; Ojajärvi et al., 2000; Soler et al., 1999).

Participants were asked if they had ever worked in any of 10 activities a priori defined to be potentially related with pancreatic ductal and biliary adenocarcinomas (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003; Porta et al., 2008a). These activities were pesticide use, handling of petroleum derivatives, the chemical industry, graphic arts, jewellery making, manufacture or repair of automobiles, leather tanning, and the textile industry. Patients who reported having ever worked in any of these activities were asked about the duration of the employment, specific activity, and products to which they had been exposed. The same information was also requested for any other activities (up to two) that the patient might have performed over their lifetime. Information on occupational history was not available for controls (Amaral et al., 2012). The occupational history of EPC cases collected during the interview was used in three ways.

First, occupations were coded according to the Spanish version of the International Standard of Occupations 1988 (ISCO 88) (Alguacil et al., 2000; Bosch de Basea et al., 2011; Porta et al., 2008a). Occupations classified as ISCO group 1 to 4 (all office-related) were merged into one category, since they were not discriminating factors in a qualitative sense in the occupational classification (Table 1, footnote). When patients had several occupations, the most recent was used in the analyses. There were some differences in the distribution of age and sex among participants belonging to the different ISCO major groups (Table 1). Most occupations were performed by males. Only within elementary occupations (ISCO 9) were participants mostly women (81.5%), all of whom ($N = 22$) were housewives. Among participants in the “skilled agricultural occupations” (ISCO 6 major group), 46.2% were women. There were no significant differences among the major ISCO groups in the time interval between the first symptom of the disease and its diagnosis, the time interval between the first symptom and the collection of the toenail samples in which trace elements were analysed, or in tumour stage at diagnosis (Table 1).

Second, using all information on occupational history available from the interview, two industrial hygienists (IH) assessed exposure to 22 suspected carcinogens: pesticides, aromatic hydrocarbon solvents (AHs), hexavalent and trivalent chromium, lead, nickel compounds,

Table 1
Characteristics of pancreatic cancer patients by last occupation classified by major groups of the International Standard Classification of Occupations 1988 (ISCO 88).

Characteristics	Total	Major ISCO groups[a]						p-Value[b]
		ISCO 1 to 4	ISCO 5	ISCO 6	ISCO 7	ISCO 8	ISCO 9	
	(*N* = 114)	(*N* = 16)	(*N* = 10)	(*N* = 13)	(*N* = 27)	(*N* = 21)	(*N* = 27)	
Age[c] (years)	66.2 ± 12.4	66.9 ± 14.0	63.0 ± 14.6	70.5 ± 10.2	60.5 ± 10.9	65.1 ± 13.6	71.4 ± 9.9	0.021[d]
Gender (% males)	61.4	81.2	70.0	53.8	85.2	71.4	18.5	< 0.001
Education (%)								0.009
Illiterate/can only read and write	40.7	12.5	30.0	66.7	29.6	42.9	59.3	
Up to 10 years of schooling	51.3	56.3	70.0	33.3	66.7	52.4	33.3	
More than 10 years of schooling	8.0	31.3	0	0	3.7	4.8	7.4	
Years of education[c]	4.7 ± 4.5	8.7 ± 5.0	4.7 ± 3.2	2.3 ± 2.9	4.7 ± 3.7	4.0 ± 3.6	3.9 ± 5.3	0.003[d]
First symptom to diagnosis interval[c] (days)	107.8 ± 122.1	90.3 ± 138.6	116.0 ± 113.6	139.9 ± 99.3	123.2 ± 153.9	138.4 ± 140.2	60.6 ± 43.6	0.217[d]
First symptom to nail sample interval[c] (days)	113.9 ± 125.4	89.3 ± 139.4	113.2 ± 115.6	142.8 ± 114.4	135.0 ± 156.1	144.3 ± 138.0	70.1 ± 58.8	0.254[d]
Occupational social class (%)								< 0.001
Non-manual workers	37.2	87.5	30.0	92.3	3.7	14.3	34.6	
Manual workers	62.8	12.5	70.0	7.7	96.3	85.7	65.4	
Total intake[c] (Kcal)	1735 ± 325.5	1713 ± 332.2	1738 ± 200.1	1462 ± 345.8	1833 ± 293.7	1766 ± 363.7	1758 ± 301.7	0.031[d]
Smoking status (%)								
Non smoker	43.0	25.0	30.0	53.8	25.9	33.3	77.8	0.011
Former	22.8	31.3	20.0	15.4	25.9	33.3	11.1	
Current	34.2	43.8	50.0	30.8	48.1	33.3	11.1	
Alcohol consumption (%)								0.248
No and occasional	27.2	18.8	50.0	23.1	14.8	28.6	37.0	
Moderate and Heavy	72.8	81.3	50.0	76.9	85.2	71.4	63.0	
Tumour stage (%)								0.922
Stage I	21.4	18.8	20.0	16.7	19.2	28.6	22.2	
Stage II	15.2	6.2	10.0	8.3	15.4	9.5	29.6	
Stage III	14.3	18.8	10.0	25.0	15.4	14.3	7.4	
Stage IV	49.1	56.2	60.0	50.0	50.0	47.6	40.7	

ISCO 1: Legislators, senior officials and managers. ISCO 2: Professionals. ISCO 3: Technicians and associate professionals. ISCO 4: Clerks. ISCO 5: Service, shop and market sales workers
ISCO 6: Skilled agricultural and fishery workers. ISCO 7: Craftsmen and related trades workers. ISCO 8: Plant and machine operators and assemblers. ISCO 9: Elementary occupations.
[a] Based on subjects' last occupation.
[b] Unless otherwise specified, p-value derived from Fisher's exact test (two-tailed).
[c] Mean ± standard deviation.
[d] ANOVA.

aluminium and others, and classified subjects as non-exposed or exposed. The "exposed" classification required a substantiated source of exposure (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003; Bosch de Basea et al., 2011). If exposure was unsubstantiated but possible, the category 'unknown' was used. The intensity of exposure was coded as high, low, unknown or none. The IH developed algorithms for the exposure assessment. Two occupational epidemiologists evaluated and accepted the algorithms. The IH were also given information about the ages at which subjects started and stopped schooling, and about the calendar year and the place of residence (Alguacil et al., 2000, 2002). Patients exposed to organochlorine pesticides ($N = 11$) were also exposed to arsenical pesticides by the IH classification. Also according to the IH classification, the total number of patients exposed to any type of pesticide was 13: a) including 11 patients exposed to organochlorine/arsenical pesticides; b) two of 12 exposed to organophosphorus pesticides and not exposed to organochlorine pesticides; and c) one exposed to other pesticides and not exposed to organochlorine or to organophosphorus pesticides.

And third, we used the Finnish job-exposure matrix (Finjem) to evaluate occupational exposure to 21 chemical agents and 2 physical exposures (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003; Bosch de Basea et al., 2011). The exposure categories used were 'substantial', 'low', and 'unexposed'. The cut-off point between exposed and non-exposed was set as close as possible to the median of the distribution of the product of the probability of exposure and the intensity of exposure (most in mg/m^3 or ppm) (Alguacil et al., 2000, 2002, 2003). Exposure to aromatic hydrocarbon solvents by the Finjem matrix was restricted to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).

Patients were asked about the frequency of consumption of food groups during the year before the first symptom of the current illness. For this purpose a brief food frequency questionnaire was administered (Gasull et al., 2010; Mendez et al., 2006; Morales et al., 2007).

2.3. Assessment of trace elements

Trace elements analysed were cadmium, arsenic, selenium, nickel, lead, chromium, manganese, aluminium, iron, vanadium, copper and zinc (Amaral et al., 2012). Toenails were collected during the hospital stay where EPC was diagnosed (Bosch de Basea et al., 2011; Gasull et al., 2010; Porta et al., 1999, 2007). Information on time of treatment onset was available for 73 patients, of whom two started treatment before collection of toenails. Samples were stored at room temperature until the time of analysis. After cleaning and washing to remove external contaminants, trace elements were quantified at the Trace Element Analysis Core (Dartmouth College, NH, USA), using inductively coupled plasma-mass spectrometry (Amaral et al., 2012).

2.4. Statistical analyses

Univariate statistics were computed as customary. Thus, for instance, means and medians of toenail concentrations were compared for levels of ISCO 88 groups, IH-based metrics, and Finjem-based metrics. General linear models were applied to analyse variations in concentrations of trace elements (Bosch de Basea et al., 2011; Porta et al.,

2008a). The main effects of all predictors were independently explored in the base models. Geometric means and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated for the occupational exposures by the codes of the IH and by Finjem codes (exposed vs. unexposed). Adjusted models for each trace element included age, gender, and total caloric intake (Kcal) as covariates. Region of residence (Hashemian et al., 2017) and specific diet variables were also considered as potential confounders (NRC, 1989). In models for cadmium and lead concentrations, tobacco smoking was included as a covariate. The level of statistical significance was set at 0.05, and all tests were two-tailed. Statistical analyses were performed using Stata software version·10.1 (StataCorp, College Station, TX) and SPSS version 18.0.0 (SPSS, Chicago, IL, USA, 2009).

3. Results

Median toenail concentrations of cadmium and manganese were significantly higher in EPC patients exposed to aromatic hydrocarbon solvents (AHs), assessed by IH, than in patients unexposed to AHs. Such concentrations were also higher in patients exposed to organochlorine and arsenical pesticides (vs. patients unexposed to these pesticides), to organophosphorus pesticides (again vs. unexposed) and to other pesticides (vs. unexposed); always, as assessed by IH (Table 2). Concentrations of lead, selenium, iron and arsenic, were significantly higher in patients exposed to AHs (again vs. unexposed to AHs) (Table 2 and Supplemental Table 1).

In multivariate models, concentrations of cadmium, lead, manganese, iron and vanadium were higher in patients exposed to AHs than in patients unexposed: e.g., for cadmium, when adjusting for age, sex, tobacco smoking, and intake of fresh vegetables and fruit, the aGM for exposed patients was 0.056 μg/g for exposed patients vs. 0.023 μg/g for unexposed; *p*-value = 0.022 (Table 3). Cadmium and manganese concentrations were also higher in patients exposed to pesticides regardless of the kind of pesticide, even when models were fully adjusted. Concentrations of aluminium were significantly higher in patients exposed to organophosphorus pesticides (vs. non-exposed) and, although not statistically significant, were also higher in patients exposed to other pesticides (vs. non-exposed) (Table 3).

Median concentrations of cadmium in EPC patients whose last occupations were included in ISCO major groups 7 (median of 0.038 μg/g) and 9 (median of 0.034 μg/g) were slightly higher than concentrations of other patients whose last occupation was another major group (range between 0.017 μg/g and 0.025 μg/g) (Supplemental Table 2). Copper concentrations were significantly higher in patients whose last occupation was included in ISCO major group 8 (4.35 μg/g) (plant and machine operators and assemblers) than in patients whose last occupation was another major group (range between 3.20 μg/g and 3.69 μg/g; *p*-value = 0.027). For zinc, median concentrations of cases whose last occupation was included in ISCO major groups 8 and 9 (116.7 μg/g and 115.1 μg/g, respectively) were also higher than concentrations of patients whose last occupation was another major group (range between 101.7 and 112.4; *p*-value = 0.064) (Supplemental Table 2).

Concentrations of aluminium of patients of major group 6 (skilled agricultural and fishery workers) were higher than groups 1 to 4 (all office-related) and group 9, (median concentrations of 19.43 μg/g, 7.24 μg/g and 7.38 μg/g, respectively, both *p*-values ≤ 0.045). For iron, concentrations of patients with a last occupation in ISCO major groups 6 and 8 were higher than concentrations of patients in major groups 1 to 4; median concentrations were 22.63 μg/g, 14.35 μg/g and 11.31 μg/g, respectively; *p*-value = 0.050 for the contrast between concentrations of major groups 6 and 1 to 4, and p-value = 0.083 for the contrast between concentrations of major groups 8 and 1 to 4. Concentrations of nickel were significantly higher in ISCO major group 9 (0.310 μg/g) than in patients whose last occupation was in another group (median range between 0.128 μg/g and 0.219 μg/g; p-value = 0.022) (Supplemental Table 2). When we stratified by gender, differences in copper concentrations remained statistically significant in men, and the highest concentrations were in patients of ISCO group 8 than in patients of other ISCO groups (data not shown).

When adjusting for age, sex and total caloric intake (Kcal), the aGM of iron concentrations of patients in the major group 8 were higher than concentrations of patients in the majors groups 1 to 4 (aGM = 24.08 [16.86–34.40] and aGM = 11.72 [7.75–17.72], respectively; p-value = 0.010); they only remained statistically significant for men (aGM = 20.76 [13.87–31.10] and aGM = 11.24 [7.31–17.28], respectively; p-value = 0.043). aGM of copper concentrations were higher in patients whose last occupation was in ISCO major group 8 (aGM = 4.51 μg/g [95% CI: 3.77, 5.39]) than in patients whose last occupation was in an ISCO group 1 to 4 (aGM = 3.25 [2.65, 4.00], p-value = 0.018).

Exposure to chlorinated hydrocarbon solvents, formaldehyde and volatile sulphur compounds, assessed through the Finjem, was related to vanadium concentrations, whose median was higher in the corresponding exposed EPC cases (> 0.03 μg/g) than in the non-exposed cases (0.019 μg/g) (p-values < 0.035 for Mann-Whitney's *U* test) (Table 4). aGM of vanadium concentrations of patients exposed to chlorinated hydrocarbon solvents, and of those exposed to formaldehyde, doubled the aGM of the non-exposed when adjusted for age and sex, and also when further adjusted for Kcal (Table 5). aGM of vanadium concentrations for patients exposed to volatile sulphur compounds also was statistically higher than concentrations of patients non-exposed (0.034 μg/g and 0.021 μg/g, respectively, p-value = 0.048). Exposure to chlorinated hydrocarbon solvents according to Finjem was also related with higher copper concentrations, although it was not statistically significant when dietary factors were included in the regression model (Table 5).

Lead concentrations were significantly higher for patients exposed to chlorinated hydrocarbon solvents, and also to formaldehyde, than for the respective non-exposed (Table 5). Levels of arsenic assessed through Finjem were higher in cases exposed to formaldehyde than in the non-exposed (median concentrations of 0.149 μg/g and 0.070 μg/g, respectively, p-value = 0.009) (Supplemental Table 3); in multivariate models, aGMs for the exposed remained significantly higher than for the non-exposed (0.137 μg/g vs. 0.075 μg/g, p-value = 0.017) (Table 5).

Patients exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) showed higher arsenic concentrations than the non-exposed (median of 0.121 μg/g and 0.071 μg/g, respectively; p-value = 0.021) (Supplemental Table 3). In adjusted models, the aGM for arsenic of cases exposed to PAHs was significantly higher than that of the unexposed/non-exposed (Table 5).

In cases exposed to cadmium, lead, chromium and nickel (according to IH and Finjem), concentrations of cadmium and nickel were higher than in non-exposed cases (Supplemental Figs. 1 and 2); but in the regression models these differences were not significant (data not shown).

Patients exposed and unexposed to other substances, assessed by IH and Finjem (industrial chromium, lead, cadmium, nickel, organic pigments, benzene and other organic components, gasoline and diesel exhaust, cotton and synthetic polymer dust, and asbestos), did not show significant difference in concentrations of trace elements.

4. Discussion

Higher body concentrations of several trace elements –notably, cadmium, manganese, lead, aluminium, vanadium, copper, iron and arsenic– were found in patients with pancreatic cancer who had been occupationally exposed to AHs, pesticides, chlorinated hydrocarbon solvents, formaldehyde, volatile sulphur compounds and PAHs. Findings thus suggest that these elements may account for some of the occupational risks previously reported for this cancer (Alguacil et al., 2003; Amaral et al., 2012; Andreotti and Silverman, 2012; Ojajärvi et al., 2000).

Table 2
Trace element concentrations (μg/g) by occupational exposure assessed by industrial hygienists in pancreatic cancer patients.

Trace element concentration (μg/g)		Aromatic hydrocarbon solvents			Organochlorine and arsenical pesticides			Organophosphorus pesticides			Other pesticides		
	Total	Exposed	Non-exposed		Exposed	Non-exposed		Exposed	Non-exposed		Exposed	Non-exposed	p-Value
	(N = 114)	(*N* = 23)	(*N* = 91)	p-Value	(N = 11)	(*N* = 103)	p-Value	(*N* = 12)	(*N* = 102)	p-Value	(N = 13)	(*N* = 101)	
Cadmium													
Mean ± SD	0.103 ± 0.431	0.089 ± 0.143	0.107 ± 0.477	0.863[a]	0.134 ± 0.183	0.100 ± 0.450	0.806[a]	0.125 ± 0.178	0.101 ± 0.452	0.853[a]	0.129 ± 0.171	0.100 ± 0.454	0.824[a]
Median	0.030	0.036	0.025	0.063[b]	0.067	0.028	0.010[b]	0.068	0.028	0.025[b]	0.069	0.028	0.010[b]
Lead													
Mean ± SD	2.73 ± 14.76	8.26 ± 32.41	1.33 ± 2.66	0.044[a]	1.15 ± 1.14	2.90 ± 15.53	0.711[a]	1.52 ± 1.65	2.87 ± 15.60	0.765[a]	1.48 ± 1.59	2.89 ± 15.68	0.748[a]
Median	0.879	1.12	0.804	0.078[b]	1.33	0.870	0.867[b]	1.34	0.863	0.685[b]	1.33	0.856	0.608[b]
Selenium													
Mean ± SD	0.516 ± 0.113	0.551 ± 0.082	0.507 ± 0.118	0.089[a]	0.527 ± 0.102	0.514 ± 0.114	0.726[a]	0.536 ± 0.095	0.513 ± 0.115	0.510[a]	0.538 ± 0.091	0.513 ± 0.115	0.448[a]
Median	0.513	0.550	0.503	0.075[b]	0.498	0.515	0.981[b]	0.538	0.510	0.592[b]	0.543	0.509	0.473[b]
Chromium													
Mean ± SD	1.13 ± 3.14	1.02 ± 1.85	1.15 ± 3.40	0.860[a]	1.04 ± 1.12	1.14 ± 3.29	0.924[a]	1.63 ± 2.42	1.07 ± 3.22	0.560[a]	1.52 ± 2.35	1.08 ± 3.23	0.634[a]
Median	0.418	0.410	0.425	0.802[b]	0.587	0.394	0.110[b]	0.704	0.400	0.112[b]	0.587	0.406	0.198[b]
Manganese													
Mean ± SD	0.490 ± 0.772	0.688 ± 0.822	0.440 ± 0.756	0.170[a]	0.840 ± 0.848	0.453 ± 0.759	0.115[a]	0.992 ± 1.02	0.431 ± 0.721	0.089[a]	0.939 ± 0.997	0.433 ± 0.725	0.099[a]
Median	0.218	0.289	0.205	0.053[b]	0.387	0.200	0.026[b]	0.426	0.203	0.035[b]	0.387	0.200	0.029[b]
Aluminium													
Mean ± SD	14.47 ± 18.74	21.59 ± 30.91	12.66 ± 13.83	0.189[a]	28.57 ± 40.80	12.96 ± 14.22	0.235[a]	31.49 ± 40.52	12.46 ± 13.26	0.134[a]	29.45 ± 39.48	12.54 ± 13.30	0.150[a]
Median	8.08	11.01	7.57	0.153[b]	12.87	7.42	0.143[b]	12.98	7.49	0.088[b]	12.87	7.57	0.180[b]
Iron													
Mean ± SD	36.18 ± 153.6	33.76 ± 36.15	36.79 ± 171.2	0.933[a]	37.97 ± 44.30	35.98 ± 161.1	0.968[a]	43.25 ± 46.64	35.34 ± 161.7	0.867[a]	40.41 ± 45.81	35.63 ± 162.5	0.916[a]
Median	13.21	22.14	12.68	0.053[b]	18.91	12.69	0.117[b]	19.84	12.68	0.062[b]	17.06	12.69	0.183[b]
Vanadium													
Mean ± SD	0.040 ± 0.082	0.052 ± 0.067	0.037 ± 0.085	0.433[a]	0.064 ± 0.080	0.038 ± 0.082	0.303[a]	0.074 ± 0.087	0.036 ± 0.081	0.134[a]	0.069 ± 0.085	0.036 ± 0.081	0.170[a]
Median	0.020	0.022	0.020	0.149[b]	0.030	0.019	0.082[b]	0.029	0.019	0.095[b]	0.028	0.020	0.114[b]

SD: standard deviation.
[a] Student's *t*-test (two-tail).
[b] Mann-Whitney's *U* test (two-tail).

Table 3
Influence on trace element concentrations (μg/g) of occupational exposures assessed by industrial hygienists in pancreatic cancer patients.

		Model I[a]			Model II[b]		
Trace element	Exposure	aGM	(95% CI)	P-value	aGM	(95% CI)	P-value
Cadmium[c] (μg/g)	Aromatic hydrocarbon solvents			0.066			0.022
	Non exposed	0.023	(0.017, 0.033)		0.023	(0.017, 0.031)	
	Exposed	0.049	(0.025, 0.098)		0.056	(0.029, 0.108)	
	Organochlorine pesticides[d]			0.013			0.006
	Non exposed	0.024	(0.018, 0.033)		0.024	(0.018, 0.032)	
	Exposed	0.083	(0.033, 0.209)		0.088	(0.037, 0.211)	
	Organophosphorus pesticides			0.029			0.023
	Non exposed	0.024	(0.018, 0.033)		0.024	(0.018, 0.032)	
	Exposed	0.070	(0.029, 0.170)		0.069	(0.030, 0.159)	
	Other pesticides			0.012			0.005
	Non exposed	0.024	(0.018, 0.032)		0.024	(0.018, 0.031)	
	Exposed	0.077	(0.033, 0.179)		0.081	(0.036, 0.181)	
	Any pesticide			0.010			0.004
	Non exposed	0.024	(0.017, 0.032)		0.023	(0.018, 0.031)	
	Exposed	0.075	(0.033, 0.170)		0.081	(0.038, 0.176)	
Lead[e] (μg/g)	Aromatic hydrocarbon solvents			0.049			0.067
	Non exposed	0.778	(0.626, 0.967)		0.781	(0.628, 0.971)	
	Exposed	1.317	(0.836, 2.09)		1.298	(0.808, 2.084)	
Manganese[f] (μg/g)	Aromatic hydrocarbon solvents			0.073			0.032
	Non exposed	0.233	(0.187, 0.289)		0.228	(0.185, 0.282)	
	Exposed	0.375	(0.237, 0.592)		0.402	(0.256, 0.631)	
	Organochlorine pesticides[d]			0.028			0.062
	Non exposed	0.239	(0.196, 0.291)		0.241	(0.199, 0.293)	
	Exposed	0.491	(0.267, 0.903)		0.445	(0.242, 0.820)	
	Organophosphorus pesticides			0.012			0.030
	Non exposed	0.236	(0.194, 0.287)		0.238	(0.196, 0.290)	
	Exposed	0.519	(0.291, 0.928)		0.470	(0.264, 0.837)	
	Other pesticides			0.013			0.023
	Non exposed	0.235	(0.193, 0.286)		0.237	(0.195, 0.288)	
	Exposed	0.502	(0.287, 0.877)		0.469	(0.270, 0.815)	
	Any pesticide			0.013			0.022
	Non exposed	0.234	(0.192, 0.285)		0.236	(0.194, 0.287)	
	Exposed	0.490	(0.286, 0.841)		0.462	(0.271, 0.788)	
Aluminium[g] (μg/g)	Organochlorine pesticides[d]			0.085			0.141
	Non exposed	9.00	(7.63, 10.63)		9.07	(7.71, 10.66)	
	Exposed	14.44	(8.66, 24.09)		13.53	(8.15, 22.46)	
	Organophosphorus pesticides			0.024			0.054
	Non exposed	8.85	(7.51, 10.44)		8.94	(7.61, 10.51)	
	Exposed	16.04	(9.87, 26.06)		14.75	(9.13, 23.84)	
	Other pesticides			0.050			0.098
	Non exposed	8.90	(7.54, 10.52)		8.99	(7.63, 10.58)	
	Exposed	14.67	(9.17, 23.47)		13.62	(8.57, 21.65)	
	Any pesticide			0.063			0.109
	Non exposed	8.91	(7.53, 10.53)		8.98	(7.71, 10.66)	
	Exposed	14.12	(8.96, 22.25)		13.28	(8.48, 20.78)	
Iron (μg/g)	Aromatic hydrocarbon solvents			0.065			0.018
	Non exposed	14.99	(12.53, 17.93)		14.66	(12.32, 17.45)	
	Exposed	22.52	(15.41, 32.91)		24.57	(16.94, 35.65)	
Vanadium (μg/g)	Aromatic hydrocarbon solvents			0.072			0.040
	Non exposed	0.020	(0.017, 0.025)		0.020	(0.017, 0.025)	
	Exposed	0.032	(0.021, 0.049)		0.034	(0.022, 0.052)	

aGM: Adjusted geometric mean.
[a] Each Model I is adjusted for age and sex.
[b] Each Model II is adjusted for age, sex and total intake (Kcal).
[c] Further adjusted for tobacco smoking (ever/never), and in each Model II also for intake of fresh vegetables and fruit (low, medium and high intake).
[d] The classification includes exposure to organochlorine and arsenical pesticides.
[e] Further adjusted for tobacco smoking (ever/never), and in each Model II also for intake of fish and shellfish (low, medium and high intake).
[f] In each Model II further adjusted for intake of milk, dairy products and butter (low, medium and high intake).
[g] In each Model II further adjusted for intake of fruit (low, middle and high intake).

AHs are found in numerous products (Sexton and Hattis, 2007). In a previous analysis of our study, occupations involving use of solvents included farmers, machine and engine mechanics, sheet-metal workers, service station attendants, machine-tool setters, and painters (Alguacil et al., 2000). In the present report, patients occupationally exposed to AHs had significantly higher concentrations of cadmium, manganese, lead, iron, and vanadium.

Among subjects exposed to pesticides we observed higher levels of cadmium and manganese. Pesticide mixtures can contain different chemical compounds, including trace metals (MacBean, 2012; Sexton and Hattis, 2007). Almost all phosphate fertilisers produced from phosphate rock contain traces of cadmium (Cupit et al., 2002; de Meeûs et al., 2002). However, there are no data about cadmium concentrations in farmers or other exposed populations. Glyphosate-based herbicide mixtures may contain arsenic, chromium, cobalt, lead and nickel (Defarge et al., 2018).

Manganese ethylenebis (maneb) is widely used as fungicide and its toxicity is well known (Houeto et al., 1995). However, there are no

Table 4
Trace element concentrations (μg/g) by occupational exposure assessed by Finnish job-exposure matrix (Finjem).

Trace element concentration (μg/g)	Chlorinated hydrocarbon solvents			Formaldehyde			Volatile sulphur compounds		
	Exposed	Non-exposed		Exposed	Non-exposed		Exposed	Non-exposed	
	(*N* = 7)	(*N* = 107)	p-Value	(*N* = 8)	(*N* = 106)	p-Value	(*N* = 18)	(*N* = 96)	p-Value
Cadmium									
Mean ± standard deviation	0.077 ± 0.119	0.105 ± 0.444	0.870[a]	0.067 ± 0.075	0.106 ± 0.446	0.805[a]	0.072 ± 0.098	0.109 ± 0.468	0.736[a]
Median	0.024	0.031	0.583[b]	0.028	0.030	0.903[b]	0.031	0.029	0.647[b]
Lead									
Mean ± standard deviation	23.68 ± 58.72	1.36 ± 2.52	0.353[a]	20.91 ± 54.92	1.36 ± 2.54	0.348[a]	9.95 ± 36.69	1.38 ± 2.58	0.336[a]
Median	1.13	0.870	0.126[b]	1.52	0.863	0.067[b]	0.778	0.898	0.777[b]
Selenium									
Mean ± standard deviation	0.531 ± 0.093	0.515 ± 0.114	0.712[a]	0.557 ± 0.126	0.513 ± 0.112	0.288[a]	0.543 ± 0.104	0.511 ± 0.114	0.269[a]
Median	0.501	0.515	0.948[b]	0.512	0.513	0.587[b]	0.522	0.513	0.423[b]
Chromium									
Mean ± standard deviation	0.851 ± 0.627	1.15 ± 3.24	0.811[a]	0.830 ± 0.677	1.15 ± 3.25	0.782[a]	1.32 ± 2.02	1.09 ± 3.31	0.781[a]
Median	0.782	0.394	0.222[b]	0.724	0.400	0.399[b]	0.642	0.363	0.071[b]
Manganese									
Mean ± standard deviation	0.510 ± 0.386	0.489 ± 0.792	0.945[a]	0.479 ± 0.384	0.491 ± 0.795	0.965[a]	0.706 ± 0.789	0.450 ± 0.767	0.197[a]
Median	0.375	0.200	0.082[b]	0.318	0.203	0.166[b]	0.381	0.188	0.018[b]
Aluminium									
Mean ± standard deviation	11.15 ± 4.55	14.68 ± 19.30	0.631[a]	11.59 ± 4.46	14.68 ± 19.39	0.655[a]	22.42 ± 30.89	12.97 ± 15.26	0.220[a]
Median	13.43	7.57	0.583[b]	13.47	7.55	0.405[b]	12.54	7.42	0.192[b]
Iron									
Mean ± standard deviation	24.11 ± 10.34	36.97 ± 159	0.831[a]	19.46 ± 9.79	37.44 ± 159	0.751[a]	31.35 ± 34.06	37.08 ± 167	0.885[a]
Median	22.46	12.68	0.076[b]	18.19	12.86	0.351[b]	16.98	12.68	0.181[b]
Vanadium									
Mean ± standard deviation	0.048 ± 0.023	0.040 ± 0.084	0.801[a]	0.045 ± 0.022	0.040 ± 0.084	0.863[a]	0.058 ± 0.070	0.037 ± 0.084	0.300[a]
Median	0.037	0.019	0.013[b]	0.034	0.019	0.014[b]	0.031	0.019	0.033[b]

[a] Student's *t*-test (two-tail).
[b] Mann-Whitney's *U* test (two-tail).

reports on the relationship between maneb exposure and manganese body concentrations. There is a large amount of literature on occupational exposure to aluminium phosphide, but there are no reports of an association between aluminium phosphide exposure and aluminium body concentrations (Sudakin, 2005). Further research should clarify the possible role of manganese and aluminium in EPC risk, mediated and unmediated by exposure to pesticides.

Formaldehyde is used mainly in the production of various resins, as an intermediate in the manufacture of industrial chemicals, and as a disinfectant and preservative in many applications (IARC, 2012). It is an established human carcinogen for cancer of the nasal passages and leukaemia (IARC, 2012), and there is evidence that it also causes a modest increase of EPC risk (Collins et al., 2001; Maisonneuve and Lowenfels, 2015). EPC patients with occupational exposure to formaldehyde had significantly higher levels of arsenic, lead and vanadium. We previously found an association between arsenic and lead and EPC risk (Amaral et al., 2012).

Cases that performed occupations with a risk of exposure to volatile sulphur compounds had significantly higher concentrations of vanadium and manganese. Such compounds are found in a myriad of chemical products. Exposed workers are most common in chemical and metal plating industry plants, where sulphur compounds occur as a by-product; e.g., in the copper smelting industry and in the processing or burning of coal or oil (Amaral et al., 2012). In a previous analysis of our study, an association was apparent for volatile sulphur compounds and EPC (Alguacil et al., 2000).

Significantly higher levels of lead, vanadium and copper were observed in EPC patients who had worked in occupations associated with a risk of exposure to chlorinated hydrocarbon solvents. They are usually released to the environment during the formulation process and through their use in some formulated products such as pesticides. Chlorinated hydrocarbon solvents are considered a major occupational risk factor for EPC (Antwi and Eckert, 2015; Bosch de Basea et al., 2011; Maisonneuve and Lowenfels, 2015; Ojajärvi et al., 2000). To our knowledge there are no epidemiologic studies showing an association between copper and EPC; thus, there is a need to clarify the role of this trace element in EPC risk, as well as its association with exposure to chlorinated hydrocarbon solvents (Lener et al., 2016; Manousos et al., 1981).

Occupational environments are usually characterized by exposure to complex chemical mixtures rather than to single agents, potentially leading to combined and cumulative toxic exposures. Knowledge on how best monitor complex exposures is limited and, in this sense, the findings here reported suggest possible pathways connecting exposures to chemical mixtures and pathological effects (Silins and Högberg, 2011). The variety of occupational instruments is a strength of the study. ISCO is a standard international classification that allows comparison with past and future similar studies from other countries. It captures exposures related to all tasks performed by a given occupation. Finjem is a job exposure matrix that captures exposure to 21 selected exposures starting with a low probability (5%) of exposure to each agent. Hence, it is a rather sensitive approach. The evaluation by industrial hygienists focused on 22 suspected carcinogens, and the assignment of exposure to each exposure needed high evidence of the presence of the exposure; thus, it can be considered a more specific exposure metric (Alguacil et al., 2000, 2003).

Even though the study sample was small, it adds important information to the body of knowledge on the possible contribution of trace elements to the aetiology of EPC, as previous studies rarely included biomarkers of exposure (Amaral et al., 2012; Collins et al., 2001; Luckett et al., 2012). Only two other studies used an exposure biomarker for cadmium to assess the role of an occupational exposure in EPC (Barone et al., 2016; Kriegel et al., 2006). In contrast, we examined several trace elements. Ours is the first study to analyse the relationship between concentrations of trace elements and occupational history in any human cancer.

An increased risk of EPC has been associated with exposure to chromium and nickel (Antwi and Eckert, 2015; Ojajärvi et al., 2000).

Table 5
Influence on trace element concentrations (μg/g) in pancreatic cancer patients by occupational exposure assessed by the Finnish job-exposure matrix (Finjem).

Trace element	Exposure	Model I[a]			p-Value	Model II[b]			p-Value
		aGM	(95% CI)			aGM	(95% CI)		
Lead[c] (μg/g)	Chlorinated hydrocarbon solvents				0.003				0.004
	Non exposed	0.801	(0.660,	0.973)		0.804	(0.665,	0.973)	
	Exposed	2.80	(1.29	6.08)		2.64	(1.22,	5.72)	
	Formaldehyde				0.002				0.003
	Non exposed	0.794	(0.653,	0.964)		0.797	(0.659	0.964)	
	Exposed	2.72	(1.32,	5.62)		2.58	(1.25,	5.31)	
	Any pesticide				0.060				0.085
	Non exposed	0.835	(0.686,	1.02)		0.838	(0.692,	1.015)	
	Exposed	2.30	(0.816,	6.49)		2.09	(0.751,	5.84)	
Manganese[d] (μg/g)	Volatile sulphur compounds				0.027				0.027
	Non exposed	0.233	(0.190,	0.286)		0.234	(0.191,	0.286)	
	Exposed	0.421	(0.261,	0.678)		0.417	(0.261,	0.667)	
Vanadium (μg/g)	Chlorinated hydrocarbon solvents				0.050				0.039
	Non exposed	0.021	(0.018,	0.026)		0.021	(0.018,	0.026)	
	Exposed	0.045	(0.022,	0.094)		0.047	(0.023,	0.097)	
	Formaldehyde				0.055				0.041
	Non exposed	0.021	(0.018,	0.026)		0.021	(0.018,	0.026)	
	Exposed	0.043	(0.022,	0.084)		0.045	(0.023,	0.088)	
	Volatile sulphur compounds				0.043				0.048
	Non exposed	0.021	(0.017,	0.025)		0.021	(0.017,	0.025)	
	Exposed	0.034	(0.022,	0.054)		0.034	(0.022,	0.053)	
Arsenic[e] (μg/g)	Formaldehyde				0.008				0.017
	Non exposed	0.075	(0.066,	0.085)		0.075	(0.067,	0.085)	
	Exposed	0.143	(0.091,	0.226)		0.137	(0.086,	0.218)	
	Polycyclic aromatic hydrocarbons				0.024				0.024
	Non exposed	0.075	(0.067,	0.085)		0.075	(0.067,	0.085)	
	Exposed	0.128	(0.082,	0.199)		0.128	(0.083,	0.198)	
Copper[f] (μg/g)	Chlorinated hydrocarbon solvents				0.048				0.077
	Non exposed	3.65	(3.37,	3.95)		3.66	(3.38,	3.95)	
	Exposed	5.08	(3.70,	6.98)		4.91	(3.58,	6.74)	
Zinc[g] (μg/g)	Any pesticide				0.003				0.007
	Non exposed	113.4	(107.7,	119.5)		113.6	(107.9,	119.6)	
	Exposed	174.5	(132.7,	229.3)		167.6	(127.2,	220.8)	

aGM: Adjusted geometric mean.
[a] Each Model I is adjusted for age and sex.
[b] Each Model II is adjusted for age, sex and total intake (Kcal).
[c] Further adjusted for tobacco smoking (ever/never), and in each Model II also for intake of fish and shellfish (low, medium and high intake).
[d] In each Model II further adjusted for intake of milk, dairy products and butter (low, medium and high intake).
[e] In each Model II further adjusted for intake of butter (low, medium and high intake).
[f] In each Model II further adjusted for intake of oil in two categories.
[g] In each Model II further adjusted for intake of fish and shellfish (low, middle and high intake).

We did not find differences in toenail concentrations of these elements among subjects with different historical occupational exposures (Supplemental Figs. 1 and 2); e.g., patients with past occupations that potentially entailed exposure to chromium and nickel had similar concentrations of these metals than unexposed patients. One explanation is that no actual exposure to chromium and nickel occurred; hence, exposure to these metals can be misclassified by studies that rely on occupational titles and do not use biomarkers. Another possibility concerns the chemical and oxidative state of the metals, which can affect whether they accumulate inside the body or instead are eliminated (WHO, 2006).

Lipid mobilization and the other metabolic changes that commonly characterize progression of pancreatic cancer (Gasull et al., 2019; Porta et al., 2008b) are unlikely to have had an influence on toenail levels of the trace elements. Unlike blood and urine, hair and nail samples reflect the concentration of elements in the organism over several months, and are thus useful for the evaluation of long term exposure (Golasik et al., 2015). Trace elements in nails are incorporated during their formation (12–18 months) from blood, lymph vessels, body tissues and epidermis; thus, they reflect exposures that have occurred in such months (Goyer and Clarkson, 2001; Hopps, 1977; Slotnick and Nriagu, 2006). However, the rationale for their use in studies on disease aetiology is that the ranking of toenail concentrations in a group of individuals at one point in time will be highly similar to the ranking in the more distant past. Metals in nails come from metabolic processes after formation and thus may be stable markers of past exposure (Hopps, 1977). In our study, a large number of cases were interviewed and had toenail samples drawn soon after their cancer diagnosis. Lack of differences between patients included and excluded in the study further argues against selection bias (Hoppin et al., 2002).

In summary, the present study identifies occupational sources of trace elements; strictly, just in EPC, although the processes may be similar in other diseases. The study also makes a relevant contribution by assessing the extent to which trace elements may explain some occupational risks previously observed for pancreatic cancer.

5. Conclusions

Higher toenail concentrations of several metals were observed in patients occupationally exposed to AHs, pesticides, chlorinated hydrocarbon solvents, formaldehyde, volatile sulphur compounds, and PAHs. The findings suggest that these elements may account for some of the occupational risks previously reported for EPC. Results also show occupations likely to be a source of exposure to metals. Biomarkers of exposure to trace elements may help understand the role of chemical mixtures in the aetiology of EPC and, potentially, of other diseases.

Declarations of interest

The authors declare no competing interests.

Funding

This work was partly supported by research grants from Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, Government of Spain (FIS PI13/00020, FIS PI17/00088, and CIBER de Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP); the Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona; Fundació La Marató de TV3 (20132910); and the Government of Catalonia (2009 SGR 1350, 2014 SGR 1012, 2017 SGR 439). The Dartmouth Trace Element Core was partially supported by NIH Grant Number P42 ES007373 from the National Institute of Environmental Health Sciences.

Role of the funding source

The study sponsors had no role and no involvement in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report, and in the decision to submit the paper for publication.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the scientific, technical and human assistance provided by August Figueras, Natàlia Pallarès, Marc Domínguez, Lluis Mangot, Tomàs López, and Yolanda Rovira.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.037.

References

Alguacil, J., Kauppinen, T., Porta, M., Partanen, T., Malats, N., Kogevinas, M., et al., 2000. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. Ann. Occup. Hyg. 44, 391–403.

Alguacil, J., Porta, M., Malats, N., Kauppinen, T., Kogevinas, M., Benavides, F.G., et al., 2002. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Carcinogenesis 23, 101–106.

Alguacil, J., Porta, M., Kauppinen, T., Malats, N., Kogevinas, M., Carrato, A., 2003. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. Int. J. Cancer 107, 635–641.

Amaral, A.F., Porta, M., Silverman, D.T., Milne, R.L., Kogevinas, M., Rothman, N., et al., 2012. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. Gut, 61, 1583–1588.

Andreotti, G., Silverman, D.T., 2012. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. Mol. Carcinog. 51, 98–108.

Antwi, S.O., Eckert, E.C., 2015. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 26, 1583:1591.

Barone, E., Corrado, A., Gemignani, F., Landi, S., 2016. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. Arch. Toxicol. 90, 2617–2642.

Boffetta, P., 2014. Lack of association between occupational exposure to diesel exhaust and risk of pancreatic cancer: a systematic evaluation of available data. Int. Arch. Occup. Environ. Health 87, 455–462.

Bosch de Basea, M., Porta, M., Alguacil, J., Puigdomènech, E., Gasull, M., Garrido, J.A., et al., 2011. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. Occup. Environ. Med. 68, 332–338.

Cheng, C., Pengcheng, X., Munekpo, N., et al., 2015. Cadmium exposure and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies and case control studies among individuals without occupational exposure history. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 22, 17465–17474.

Collins, J.J., Esmen, N.A., Hall, T.A., 2001. A review and meta- analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer. Am. J. Ind. Med. 39, 336–345.

Crous-Bou, M., Porta, M., López, T., Jariod, M., Malats, N., Alguacil, J., et al., 2007. Lifetime history of tobacco consumption and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Pancreas 35, 135–141.

Cupit, M., Larsson, O., de Meeûs, C., Eduljee, G.H., Hutton, M., 2002. Assessment and management of risks arising from exposure to cadmium in fertilisers–II. Sci. Total Environ. 291, 189–206.

Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., Séralini, G.E., 2018. Toxicity of formulants and heavy metals in glyphosate-based herbicides and other pesticides. Toxicol. Rep. 5, 156–163.

Fritschi, L., Benke, G., Risch, H.A., Schulte, A., Webb, P.M., Whiteman, D.C., et al., 2015. Occupational exposure to N-nitrosamines and pesticides and risk of pancreatic cancer. Occup. Environ. Med. 72, 678–683.

Gasull, M., Pumarega, J., Kiviranta, H., Rantakokko, P., Raaschou-Nielsen, O., Bergdahl, I. A., et al., 2019. Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort. Environ. Res. 169, 417–433.

Gasull, M., Porta, M., Pumarega, J., Vioque, J., Bosch de Basea, M., Puigdomènech, E., et al., 2010. The relative influence of diet and serum concentrations of organochlorine compounds on K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Chemosphere 79, 686–697.

Golasik, M., Przybylowicz, A., Wozniac, A., Herman, M., Gawęcki, W., Golusiński, W., et al., 2015. Essential metals profile of the hair and nails of patients with laryngeal cancer. J. Trace Elem. Med. Biol. 31, 67–73.

Goyer, R.A., Clarkson, T.W., 2001. Toxic effects of metals. In: Klaassen, C.D. (Ed.), Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. McGraw Hill, New York, pp. 811–867.

Hashemian, M., Murphy, G., Etemadi, A., Poustchi, H., Brockman, J.D., Kamangar, F., et al., 2017. Toenail mineral concentration and risk of esophageal squamous cell carcinoma, results from the Golestan Cohort Study. Cancer Med. 6, 3052–3059.

Hoppin, J.A., Tolbert, P.E., Taylor, J.A., Schroeder, J.C., Holly, E.A., 2002. Potential for selection bias with tumor tissue retrieval in molecular epidemiology studies. Ann. Epidemiol. 12, 1–6.

Hopps, H.C., 1977. The biological bases for using hair and nail for analyses of trace elements. Sci. Total Environ. 7, 71–89.

Houeto, P., Bindoula, G., Hoffman, J.R., 1995. Ethylenebisdithiocarbamates and ethylenethiourea: possible human health hazards. Environ. Health Perspect. 103, 568–573.

IARC, 2012. Review of Human Carcinogens IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Chemical Agents and Related Occupations Volume 100F. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304429, Accessed date: 29 October 2018.

Kriegel, A.M., Soliman, A.S., Zhang, Q., El-Ghawalby, N., Ezzat, F., Soultan, A., et al., 2006. Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. Environ. Health Perspect. 114, 113–119.

Lener, M.R., Scott, R.J., Wiechowska-Kozlowska, A., Serrano-Fernández, P., Baszuk, P., Jaworska-Bieniek, K., et al., 2016. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer. Cancer Res. Treat. 48, 1056–1064.

Luckett, B.G., Su, L.J., Rood, J.C., Fontham, E.T., 2012. Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. J. Environ. Public Health 2012, 180186.

MacBean, C., 2012. The Pesticide Manual, sixteenth ed. BCPC (British Crop Production Council), Hampshire.

Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., 2015. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int. J. Epidemiol. 44, 186–198.

Manousos, O., Trichopoulos, D., Koutselinis, A., Papadimitriou, C., Polychronopoulou, A., Zavitsanos, X., 1981. Epidemiologic characteristics and trace elements in pancreatic cancer in Greece. Cancer Detect. Prev. 4, 439–442.

McCarty, M.F., DiNicolantonio, J., 2016. Non-occupational cadmium exposure is emerging as a major cause of cancer, vascular disorders, and other pathologies—a long-term controlled trial of supplementation with high-dose zinc, a cadmium antagonist, is needed. J. Prev. Med. 1, 1.

de Meeûs, C., Eduljee, G.H., Hutton, M., 2002. Assessment and management of risks arising from exposure to cadmium in fertilisers. I. Sci. Total Environ. 291, 167–187.

Mendez, M.A., Vioque, J., Porta, M., Morales, E., López, T., Malats, N., et al., 2006. Estimating dietary intakes from a brief questionnaire: a simulation study of reliability in a molecular epidemiologic study of pancreatic and biliary diseases. Eur. J. Epidemiol. 21, 417–426.

Menke, A., Guallar, E., Cowie, C.C., 2016. Metals in urine and diabetes in United States adults. Diabetes 65, 164–171.

Morales, E., Porta, M., Vioque, J., López, T., Mendez, M.A., Pumarega, J., et al., 2007. Food and nutrient intakes and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. J. Epidemiol. Community Health 61, 641–649.

National Research Council (US) Committee on Diet and Health, 1989. Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk. National Academies Press, Washington (DC).

Ojajärvi, A., Partanen, T., Ahlbom, A., Boffetta, P., Hakulinen, T., Jourenkova, N., et al., 2000. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. Occup. Environ. Med. 57, 316–324.

Porta, M., Malats, N., Jariod, M., Grimalt, J.O., Rifà, J., Carrato, A., et al., 1999. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Lancet 354, 2125–2129.

Porta, M., Costafreda, S., Malats, N., Guarner, L., Soler, M., Gubern, J.M., et al., 2000. Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. Eur. J. Epidemiol. 16, 533–541.

Porta, M., Pumarega, J., Ferrer-Armengou, O., López, T., Alguacil, J., Malats, N., et al., 2007. Timing of blood extraction in epidemiologic and proteomic studies: results and proposals from the PANKRAS II Study. Eur. J. Epidemiol. 22, 577–588.

Porta, M., Bosch de Basea, M., Benavides, F.G., López, T., Fernandez, E., Marco, E., et al., 2008a. Differences in serum concentrations of organochlorine compounds by occupational social class in pancreatic cancer. Environ. Res. 108, 370–379.

Porta, M., Ferrer-Armengou, O., Pumarega, J., López, T., Crous-Bou, M., Alguacil, J., et al., 2008b. Exocrine pancreatic cancer clinical factors were related to timing of blood extraction and influenced serum concentrations of lipids. J. Clin. Epidemiol. 61, 695–704.

Reul, N.K., Li, W., Gallagher, L.G., Ray, R.M., Romano, M.E., Gao, D., et al., 2016. Risk of pancreatic cancer in female textile workers in Shanghai, China, exposed to metals,

solvents, chemicals, and endotoxin: follow-up to a nested case-cohort study. J. Occup. Environ. Med. 58, 195–199.
Sexton, K., Hattis, D., 2007. Assessing cumulative health risks from exposure to environmental mixtures—three fundamental questions. Environ. Health Perspect. 115, 825–832.
Silins, I., Högberg, J., 2011. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. Int. J. Environ. Res. Public Health 8, 629–647.
Slotnick, M.S., Nriagu, J.O., 2006. Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: a review. Environ. Res. 102, 125–139.
Soler, M., Malats, N., Porta, M., Fernandez, E., Guarner, L., Maguire, A., et al., 1999. Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. Dig. Dis. Sci. 44, 2469–2477.
Sudakin, D.L., 2005. Occupational exposure to aluminium phosphide and phosphine gas? A suspected case report and review of the literature. Hum. Exp. Toxicol. 24, 27–33.
WHO, 2006. Elemental speciation in human health risk assessment. Environmental health criteria 234. http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc234.pdf?ua=1, Accessed date: 29 October 2018.

Supplemental Material Table 1. Trace element concentrations (μg/g) by occupational exposure assessed by industrial hygienists in pancreatic cancer patients.

Trace element concentration (μg/g)	Total (N=114)	Aromatic hydrocarbon solvents			Organochlorine and arsenical pesticides			Organophosphorus pesticides			Other pesticides		
		Exposed (N=23)	Non-exposed (N=91)	p-value	Exposed (N=11)	Non-exposed (N=103)	p-value	Exposed (N=12)	Non-exposed (N=102)	p-value	Exposed (N=13)	Non-exposed (N=101)	p-value
Arsenic													
Mean ± SD	0.100 ± 0.087	0.123 ± 0.108	0.094 ± 0.080	0.158[a]	0.074 ± 0.041	0.102 ± 0.090	0.304[a]	0.091 ± 0.075	0.101 ± 0.088	0.718[a]	0.093 ± 0.072	0.101 ± 0.089	0.769[a]
Median	0.076	0.096	0.069	0.073[b]	0.052	0.077	0.307[b]	0.068	0.076	0.530[b]	0.084	0.076	0.725[b]
Nickel													
Mean ± SD	0.662 ± 3.14	0.420 ± 0.357	0.724 ± 3.51	0.680[a]	0.500 ± 0.440	0.680 ± 3.33	0.858[a]	0.380 ± 0.348	0.696 ± 3.32	0.744[a]	0.359 ± 0.341	0.701 ± 3.34	0.714[a]
Median	0.221	0.304	0.210	0.105[b]	0.350	0.215	0.151[b]	0.330	0.215	0.524[b]	0.327	0.216	0.745[b]
Copper													
Mean ± SD	4.20 ± 3.35	4.37 ± 1.98	4.16 ± 3.62	0.784[a]	4.27 ± 2.29	4.20 ± 3.45	0.946[a]	4.32 ± 2.36	4.19 ± 3.45	0.899[a]	4.19 ± 2.30	4.20 ± 3.47	0.987[a]
Median	3.48	3.68	3.45	0.308[b]	3.67	3.44	0.669[b]	3.71	3.46	0.747[b]	3.53	3.47	0.947[b]
Zinc													
Mean ± SD	120.6 ± 44.75	124.8 ± 67.77	119.6 ± 37.22	0.620[a]	139.8 ± 95.00	118.6 ± 35.91	0.479[a]	137.3 ± 91.89	118.7 ± 35.83	0.500[a]	133.7 ± 88.93	119.0 ± 35.89	0.564[a]
Median	110.8	108.7	112.4	0.579[b]	110.8	110.8	0.859[b]	112.7	110.2	0.768[b]	110.8	110.8	0.904[b]

SD: standard deviation.
[a] Student's *t*-test (two-tail).
[b] Mann-Whitney's *U* test (two-tail).

Supplemental Material Table 2. Trace element concentrations (µg/g) by major groups of the International Standard Classification of Occupations 1988 (ISCO 88) in pancreatic cancer patients.

Trace element concentration (µg/g)	**Total** (N=114)	**Major ISCO groups**[a] **ISCO 1 to 4** (N=16)	**ISCO 5** (N=10)	**ISCO 6** (N=13)	**ISCO 7** (N=27)	**ISCO 8** (N=21)	**ISCO 9** (N=27)	**p-value**
Cadmium								
Mean ± standard deviation	0.103 ± 0.431	0.023 ± 0.022	0.044 ± 0.052	0.108 ± 0.180	0.067 ± 0.071	0.067 ± 0.144	0.236 ± 0.862	0.613 [b]
Median	0.030	0.017	0.020	0.025	0.038	0.024	0.034	0.107 [c]
Lead								
Mean ± standard deviation	2.73 ± 14.76	0.752 ± 0.640	1.16 ± 0.86	0.703 ± 0.520	6.84 ± 29.99	1.64 ± 1.52	2.19 ± 4.66	0.726 [b]
Median	0.879	0.445	0.880	0.831	0.856	1.02	1.04	0.107 [c]
Selenium								
Mean ± standard deviation	0.516 ± 0.113	0.477 ± 0.161	0.518 ± 0.131	0.462 ± 0.133	0.527 ± 0.088	0.534 ± 0.069	0.537 ± 0.107	0.249 [b]
Median	0.513	0.499	0.500	0.476	0.534	0.527	0.533	0.530 [c]
Chromium								
Mean ± standard deviation	1.13 ± 3.14	2.49 ± 6.58	0.925 ± 1.04	0.858 ± 1.17	0.583 ± 0.662	1.72 ± 4.28	0.498 ± 0.115	0.373 [b]
Median	0.418	0.639	0.605	0.372	0.328	0.498	0.354	0.684 [c]
Manganese								
Mean ± standard deviation	0.490 ± 0.772	0.202 ± 0.112	0.315 ± 0.447	0.913 ± 1.29	0.470 ± 0.656	0.750 ± 1.12	0.341 ± 0.356	0.071 [b]
Median	0.218	0.203	0.181	0.159	0.260	0.182	0.254	0.655 [c]
Aluminium								
Mean ± standard deviation	14.47 ± 18.74	8.65 ± 5.38	11.72 ± 7.78	25.17 ± 32.61	14.42 ± 16.65	19.18 ± 25.52	10.14 ± 10.06	0.116 [b]
Median	8.08	7.24	9.99	19.43	9.12	7.19	7.38	0.372 [c]
Iron								
Mean ± standard deviation	36.18 ± 153.6	13.09 ± 7.41	24.50 ± 36.33	32.56 ± 33.40	21.82 ± 24.59	106.1 ± 352.9	15.93 ± 12.61	0.365 [b]
Median	13.21	11.31	10.97	22.63	13.46	14.35	13.03	0.316 [c]

[Continued next page]

Supplemental Material Table 2. Continued.

Trace element concentration (µg/g)	Total (N=114)	Major ISCO groups[a] ISCO 1 to 4 (N=16)	ISCO 5 (N=10)	ISCO 6 (N=13)	ISCO 7 (N=27)	ISCO 8 (N=21)	ISCO 9 (N=27)	p value
Vanadium								
Mean ± standard deviation	0.040 ± 0.082	0.018 ± 0.012	0.023 ± 0.014	0.065 ± 0.071	0.055 ± 0.149	0.047 ± 0.056	0.027 ± 0.026	0.471 [b]
Median	0.020	0.017	0.018	0.053	0.053	0.022	0.022	0.180 [c]
Arsenic								
Mean ± standard deviation	0.100 ± 0.087	0.066 ± 0.039	0.132 ± 0.107	0.081 ± 0.054	0.117 ± 0.108	0.111 ± 0.110	0.090 ± 0.061	0.296 [b]
Median	0.076	0.056	0.104	0.076	0.077	0.080	0.069	0.295 [c]
Nickel								
Mean ± standard deviation	0.662 ± 3.14	0.253 ± 0.439	3.52 ± 10.56	0.289 ± 0.357	0.447 ± 0.639	0.395 ± 0.314	0.447 ± 0.404	0.099 [b]
Median	0.221	0.128	0.219	0.149	0.217	0.215	0.310	0.022 [c]
Copper								
Mean ± standard deviation	4.20 ± 3.35	3.34 ± 1.05	4.34 ± 3.40	3.37 ± 1.42	3.74 ± 1.46	4.77 ± 1.81	5.07 ± 6.03	0.445 [b]
Median	3.48	3.11	3.20	3.24	3.43	4.35	3.69	0.027 [c]
Zinc								
Mean ± standard deviation	120.6 ± 44.75	107.4 ± 16.35	140.8 ± 67.28	105.0 ± 27.44	109.8 ± 29.64	129.8 ± 34.31	132.3 ± 64.28	0.093 [b]
Median	110.8	112.4	106.4	101.7	102.8	116.7	115.1	0.064 [c]

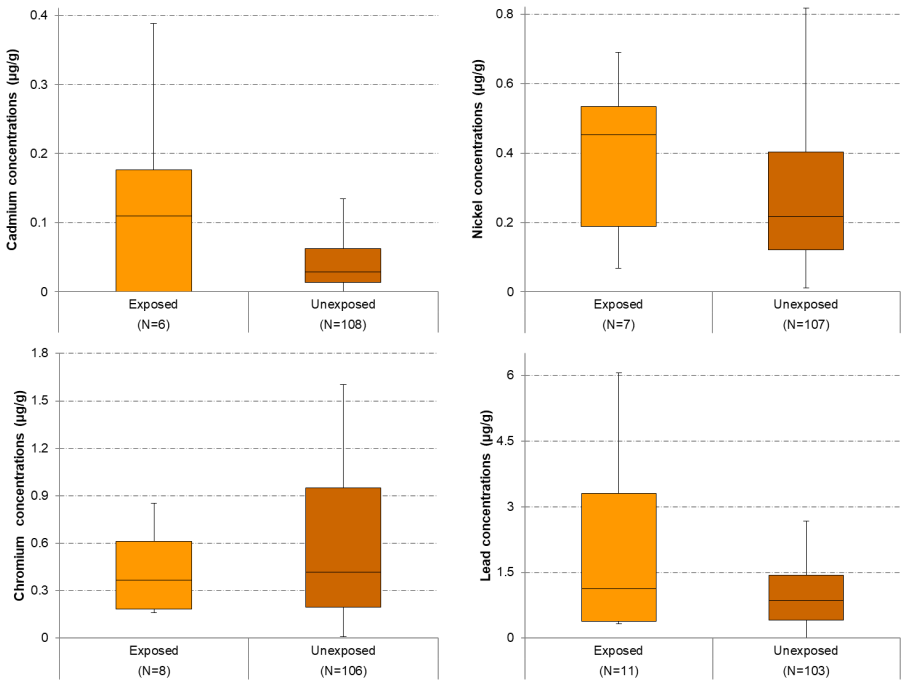
[a] Based on subjects' last occupation.
[b] ANOVA.
[c] Kruskal-Wallis test (two-tailed).
ISCO 1: Legislators, senior officials and managers. ISCO 2: Professionals. ISCO 3: Technicians and associate professionals. ISCO 4: Clerks.
ISCO 5: Service, shop and market sales workers. ISCO 6: Skilled agricultural and fishery workers. ISCO 7: Craftsmen and related trades workers.
ISCO 8: Plant and machine operators and assemblers. ISCO 9: Elementary occupations.

Supplemental Material Table 3. Trace element concentrations (µg/g) by occupational exposure assessed by the Finnish job-exposure matrix (Finjem) in pancreatic cancer patients.

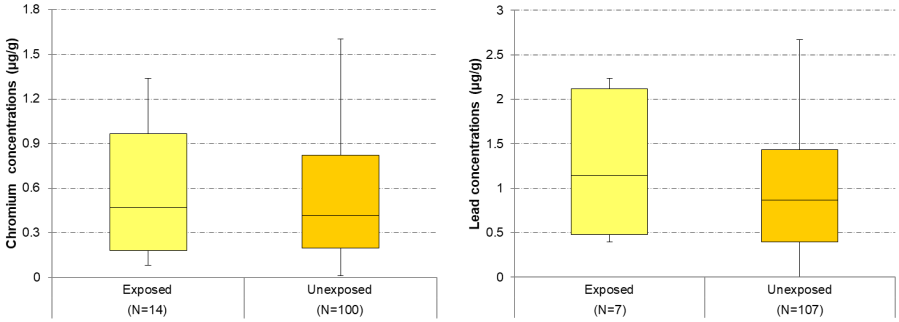
		Arsenic (µg/g)		**Nickel** (µg/g)		**Copper** (µg/g)		**Zinc** (µg/g)	
Finjem exposition	**N (%)**	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median
Chlorinated hydrocarbon solvents									
Exposed	7 (6.1)	0.165 ± 0.167	0.100	0.415 ± 0.353	0.304	5.04 ± 1.58	5.03	115.2 ± 22.01	114.2
Non-exposed	107 (93.9)	0.095 ± 0.078	0.071	0.678 ± 0.536	0.217	4.15 ± 3.43	3.44	121.0 ± 45.88	110.8
p-value		0.317[a]	0.102[b]	0.831[a]	0.567[b]	0.497[a]	0.035[b]	0.740[a]	0.986[b]
Formaldehyde									
Exposed	8 (7.0)	0.181 ± 0.150	0.149	0.362 ± 0.300	0.274	4.49 ± 1.44	4.43	128.6 ± 44.94	115.5
Non-exposed	106 (93.0)	0.094 ± 0.078	0.070	0.685 ± 3.26	0.217	4.18 ± 3.45	3.46	120.0 ± 44.89	110.2
p-value		0.005[a]	0.009[b]	0.781[a]	0.602[b]	0.802[a]	0.169[b]	0.603[a]	0.610[b]
Volatile sulphur compounds									
Exposed	18 (15.8)	0.133 ± 0.118	0.113	0.301 ± 0.337	0.146	3.86 ± 1.90	3.15	121.9 ± 78.37	101.3
Non-exposed	96 (84.2)	0.094 ± 0.006	0.069	0.730 ± 3.42	0.231	4.27 ± 3.56	3.51	120.4 ± 35.81	111.6
p-value		0.077[a]	0.071[b]	0.597[a]	0.331[b]	0.639[a]	0.423[b]	0.894[a]	0.231[b]
Polycyclic aromatic hydrocarbons									
Exposed	9 (7.9)	0.206 ± 0.038	0.121	0.483 ± 0.440	0.287	4.45 ± 2.39	3.69	106.6 ± 20.77	104.9
Non-exposed	105 (92.1)	0.091 ± 0.065	0.071	0.662 ± 3.14	0.221	4.18 ± 3.42	3.44	121.9 ± 46.09	112.9
p-value		0.115[a]	0.021[b]	0.860[a]	0.217[b]	0.817[a]	0.421[b]	0.328[a]	0.229[b]
Any pesticide									
Exposed	4 (3.5)	0.138 ± 0.107	0.109	0.279 ± 0.120	0.280	4.26 ± 1.69	3.99	203.2 ± 148.3	150.3
Non-exposed	110 (96.5)	0.098 ± 0.086	0.075	0.676 ± 3.20	0.217	4.20 ± 3.40	3.48	117.6 ± 34.79	110.2
p-value		0.367[a]	0.332[b]	0.805[a]	0.655[b]	0.972[a]	0.712[b]	0.332[a]	0.152[b]

SD: standard deviation.
[a] Student's *t*-test (two-tail).
[b] Mann-Whitney's *U* test (two-tail).

Supplemental Material Figure 1. Concentrations of cadmium, nickel, chromium and lead (µg/g) by their respective metallic occupational exposure assessed by industrial hygienists in pancreatic cancer patients.



Supplemental Material Figure 2. Concentrations of chromium and lead (µg/g) by their respective metallic occupational exposure assessed by the Finnish job exposure matrix (Finjem) in pancreatic cancer patients.



Camargo J, Pumarega J, Alguacil J, et al. – *Environment International* 2019

ARTICLE III:

Pumarega J, Camargo J, Gasull M, Olshan AF, Soliman A, Chen Y, Richardson D, Alguacil J, Poole C, Trasande L, Porta M. Timing of Toenail Collection and Concentrations of Metals in Pancreatic Cancer. Evidence Against Disease Progression Bias. Exposure & Health, 2022;14: 581–593.[28]

Exposure and Health
https://doi.org/10.1007/s12403-021-00436-2

ORIGINAL PAPER

Timing of Toenail Collection and Concentrations of Metals in Pancreatic Cancer. Evidence Against Disease Progression Bias

José Pumarega[1,2,3] · Judit Camargo[1,3] · Magda Gasull[1,2,3,4] · Andrew F. Olshan[5] · Amr Soliman[6] · Yu Chen[7] · David Richardson[5] · Juan Alguacil[2,8] · Charles Poole[5] · Leonardo Trasande[7,9,10] · Miquel Porta[1,2,3,5,9] · for the PANKRAS II Study Group

Received: 1 March 2021 / Revised: 27 September 2021 / Accepted: 30 September 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2021

Abstract
Trace elements such as cadmium, arsenic, zinc or selenium increase or decrease risk of a wide range of human diseases. Their levels in toenails may provide a measure of mid-term intake of trace elements for studies in humans. However, in biologically and clinically aggressive diseases as pancreatic cancer, the progression of the disease could modify such concentrations and produce reverse causation bias. The aim was to analyze the influence of specific time intervals between several clinical events and the collection of toenails upon concentrations of trace elements in patients with pancreatic cancer. Subjects were 118 incident cases of pancreatic adenocarcinoma prospectively recruited in eastern Spain. Toenails were collected at cancer diagnosis, and soon thereafter interviews were conducted. Information on cancer signs and symptoms was obtained from medical records and patient interviews. Levels of 12 trace elements were determined in toenail samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. General linear models adjusting for potential confounders were applied to analyze relations between log concentrations of trace elements and the time intervals, including the interval from first symptom of cancer to toenail collection (iST). Toenail concentrations of the 12 trace elements were weakly or not influenced by the progression of the disease or the diagnostic procedures. Concentrations of aluminum were slightly higher in subjects with a longer iST (age, sex and stage adjusted geometric means: 11.44 vs. 7.75 μg/g for iST > 120 days vs. ≤ 40 days). There was a weak inverse relation of iST with concentrations of zinc and selenium (maximum differences of about 20 and 0.08 μg/g, respectively). Conclusions: concentrations of the trace elements were weakly or not influenced by the development of the disease before toenail collection. Only concentrations of aluminum increased slightly with increasing iST, whereas levels of zinc and selenium decreased weakly. Even in an aggressive disease as pancreatic cancer, toenail concentrations of trace elements may provide a valid measure of mid-term intake of trace elements, unaffected by clinical events and disease progression.

Keywords Pancreatic neoplasms · Biomarkers · Symptoms · Toenails

Abbreviations

BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CT	Computerized axial tomography
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
GM	Geometric mean
iSB	Interval from first symptom of pancreatic cancer to blood extraction
iSD	Interval from first symptom of pancreatic cancer to diagnosis of pancreatic cancer
iST	Interval from first symptom of pancreatic cancer to toenail collection
OCs	Organochlorine compounds
PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
SD	Standard deviation
SRM	Standard reference material
TNM	Tumor-node-metastasis system

Judit Camargo and Magda Gasull have contributed equally to this work.

Members of the Multicentre Prospective Study on the Role of *KRAS* and other Genetic Alterations in the Diagnosis, Prognosis and Etiology of Pancreatic Cancer (PANKRAS II) Study Group are mentioned in previous publications.

✉ Miquel Porta
mporta@imim.es

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 22 October 2021

Introduction

Trace elements (in particular chromate, nickel, cadmium and arsenic compounds) are well-known carcinogens, and dietary contaminants (Chervona et al. 2012). They act by diverse mechanisms, including oxidative stress, they inhibit zinc-finger DNA repair machinery, and induce polyadenylation of canonical histones (Huang et al. 2004; Brocato et al. 2015; Huff et al. 2007). While these metals are best known for induction of lung, liver, colon and prostate cancer, their contribution to other cancers is under scrutiny.

Increases in pancreatic cancer incidence have raised substantial concern about environmental contributions, and suggest opportunities for prevention (Fernandez et al. 1994; Ojajärvi et al. 2000; Porta et al. 2003a). While multiple studies have examined occupational exposures as risks, particularly for cadmium (Chen et al. 2015), few have examined exposures in general populations, which are subject to chronic, low-level exposure due to ubiquitous contamination.

Previous studies suggest an association between pancreatic cancer risk and concentrations of trace metals such as cadmium, lead, arsenic, and selenium measured in toenails (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012). However, the influence of clinical events (signs and symptoms, time until diagnosis, diagnostic tests, tumor stage) on body concentrations of trace elements has not been evaluated in pancreatic cancer, other neoplasms, or other diseases.

Information on concentrations of trace elements in nails has long been used in humans to cost-effectively measure exposure and internal dose. In healthy and physically stable individuals, and compared to blood, urine, or hair samples, levels in toenails of mercury, manganese, and arsenic appear to reflect better the corresponding concentrations in the organism for a time frame from a few months to a year preceding sample collection (Amaral et al. 2012; He 2011; Gutiérrez-González et al. 2019; Salcedo-Bellido et al. 2021; Signes-Pastor et al. 2020; Longnecker et al. 1993; Garland et al. 1993; Hunter et al. 1990; Hopps 1977; Sukumar 2006; Ntihabose et al. 2018; Marchiset-Ferlay et al. 2012).

Little is known about the toxicokinetic and toxicodynamic profiles of trace elements during tumor formation and progression, particularly about the methodological implications for research on their possible etiologic roles in cancer (Koedrith et al. 2013; Chen and Costa 2017).

Studies that employ biomarkers of exposure in individuals who already have (asymptomatic or symptomatic) cancer may be biased by metabolic processes inherent to the disease. This has been demonstrated for organochlorine compounds (OCs) in blood samples of individuals diagnosed with pancreatic cancer, in whom the time interval between the first symptom of the disease and blood extraction (iSB) was associated with serum concentrations of total lipids and OCs (Porta et al. 2007, 2008, 2009). Concentrations of the highly lipophilic OCs were also associated with signs and symptoms of the disease and with tumor's stage at diagnosis. Hence, during the progression of pancreatic cancer and other diseases, patients experience weight loss, cholestasis, and other clinical and pathophysiological changes that alter concentrations of lipids, lipophilic nutrients, and lipophilic environmental compounds. Disease progression bias is thus a form of reverse causation. It results in a lack of etiologic significance of the disease-altered exposure biomarkers (Porta et al. 2007; Porta et al. 2008; Porta et al. 2009; Porta et al. 2014; Porta et al. 2005; Porta et al. 2021; Porta 2001; Gasull et al. 2019). This conceptual and empirical framework provides the rationale to hypothesize that pancreatic cancer progression might also modify concentrations of trace elements in toenails (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012; Crous-Bou 2009).

Therefore, the aim of the present study was to analyze the influence of specific time intervals between several clinical events and the collection of toenails upon concentrations of trace elements in patients with pancreatic cancer.

Materials and Methods

Study Population

Methods of the PANKRAS II study have been previously described (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012; Porta et al. 2007, 2008, 2009, 2005, 2020, 1999, 2000; Crous-Bou 2009; Soler et al. 1999). Briefly, subject recruitment took place between 1992 and 1995 at five general hospitals in the Mediterranean part of Spain, where 185 incident cases of PDAC were prospectively identified. The present report is based on 118 incident cases of PDAC with toenail samples obtained and metal concentrations analyzed (Amaral et al. 2012). There were no significant differences between the 118 patients with and the 67 patients without available trace elements concentrations for a broad range of sociodemographic and clinical variables, including age, sex, social class, education, occupation, smoking, coffee consumption, duration of interview, interval from first symptom of pancreatic cancer to diagnosis, and interval from first symptom to blood extraction (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Porta et al. 2020) (Supplementary Table 1). The Ethics Committees of participating hospitals approved the study protocol, and patients gave informed consent to be included in the study.

Personal Interviews and Information on Symptoms

A structured form was used to collect clinicopathological information from medical records, including details on semiology, diagnostic procedures, laboratory results and follow-up (Soler et al. 1999; Porta et al. 2000). Follow-up extended for 17.5 years (Porta et al. 2020). Hospital discharge diagnoses and the tumor clinical stage were also recorded. The tumor's clinical stage at diagnosis was classified according to the tumor-node-metastasis (TNM) system. Diagnostic tests included ultrasound scan, computerized axial tomography (CT), fibrogastroscopy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), gammagraphy, laparoscopy, and exploratory laparotomy (Porta et al. 2007). When a diagnostic procedure was performed more than once, the physician who abstracted the data chose the more informative result. Over 88% of the PDAC patients were interviewed face-to-face by trained monitors during their hospital stay, close to the time of diagnosis (Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012; Porta et al. 2020).

Detailed information on the first symptom of cancer, including the date, and signs and symptoms of the disease was obtained from two sources: medical records (where they were registered by the attending physician at hospital admission), and interviews with patients (Porta et al. 2005; Crous-Bou 2009; Soler et al. 1999). The information was reviewed by two experienced oncologists and checked for consistency. If data elicited from the interview contradicted data abstracted from the medical record, the latter was taken as the consensus data (Porta et al. 2005). Pathology of all cases was independently reviewed by the study reference pathologists, who were unaware of the original diagnosis. A panel of clinical and surgical experts in gastrointestinal diseases reviewed hospital discharge diagnoses of all patients and, based on all clinical and pathological information available, including follow up, reached a consensual clinicopathological diagnosis (Porta et al. 2000).

Analyses of Trace Element Concentrations

Nail clippings from the larger toe were collected once per patient during the hospital stay when the cancer was diagnosed, and were stored at room temperature until the time of the analyses. Trace elements analyzed were cadmium, arsenic, selenium, nickel, lead, chromium, manganese, aluminum, iron, vanadium, copper, and zinc (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012; Porta et al. 2020). After careful cleaning and washing to remove external contaminants, trace elements were quantified at the Trace Element Analysis Core (Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, USA), using inductively coupled plasma mass spectrometry. Toenails were acid digested with Optima nitric acid (Fisher Scientific, St Louis, Missouri, USA) at 105ºC followed by the addition of hydrogen peroxide and further heating of the dilution with deionized water. All sample preparation steps were recorded gravimetrically. As a quality control, each batch of analyses included six standard reference material (SRM) samples with known trace element content (GBW 07601, powdered human hair) and six analytical blanks, along with the study samples (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012; Porta et al. 2020).

The within-assay coefficients of variation for SRM replicates were < 15% for aluminum, arsenic, copper, lead, manganese, selenium, and zinc; and 15–40% for cadmium, chromium, iron, nickel, and vanadium. The between-assay coefficients of variation for SRM replicates were < 15% for arsenic, lead, manganese, selenium, and zinc; 15–30% for aluminum, cadmium, copper, and nickel; and > 30% for chromium, iron, and vanadium (Supplementary Table 2). The amount of SRM used ranged from less than 10 to 50 mg to mimic the mass of toenails. This small SRM sample mass may be the cause of some of the variability seen in the within- and between-batch SRM results.

Eight of the 12 trace elements were detected in *all* 118 subjects (i.e., the percentage of detection was 100%), whereas the other four elements were detected in 99.2%, 98.3%, 98.3%, and 92.4% of subjects (Supplementary Table 2). Therefore, the corresponding percentage of participants *below* the detection limit was 0% for eight of the 12 trace elements, and 0.8%, 1.7%, 1.7%, and 7.6% for the other four.

The lowest concentration of each element detected in a given subject is also shown in Supplementary Table 2. Given the very high percentages of detection, such concentration is the most meaningful information; it reflects the limit of detection of the instrumental technique for the individual metals.

Statistical Analysis

Univariate statistics were computed as customary to describe key patient and trace metal variables (Armitage et al. 2002; Kleinbaum et al. 1998). All time intervals were calculated using the date of the clinical or diagnostic event as reference. As an example, the interval between the first symptom of pancreatic cancer and the date of toenail collection is the time elapsed from the first symptom to toenail collection (iST). We analyzed the time intervals between toenail collection and: hospital admission, performance of diagnostic tests, blood extraction, diagnosis, treatment onset, and interview (Supplementary Tables 3 and 4).

Among patients with an iST ≤ 40 days 48% of patients were in tumor stage I and 21% in tumor stage IV, while among patients with iST > 120 days there were 16% of patients in tumor stage I and 37% of patients in stage IV.

The median time of the interval from hospital admission to toenail collection was 15 days, and to diagnosis and blood extraction 0 days. The median iST was 70.5 days, with a range from one week to more than two years (11 to 763 days) (Fig. 1), and is similar to the median time interval between the first symptom of the disease and blood extraction (iSB), 72 days (167 patients); the distribution of these two intervals (iST and iSB) is virtually identical (Fig. 1). When only patients with both samples, blood and toenails, were considered ($N = 117$), the median iST and iSB were 71 and 70 days, respectively; in 84 such patients (72%) the blood and toenails were collected on the same day.

Supplementary Fig. 1 shows the iST for each patient (all represented on the 'y' axis), with patients classified from shorter to longer interval. The color of the lines shows the number of diagnostic tests performed before the toenail collection. We collected about 60% of toenail samples during the first three months after symptom onset; at 6 months 80% of the samples had been collected. In > 75% of patients the toenail collection was performed during the first month following hospital admission (Supplementary Table 3). This timing is a remarkable logistic achievement for a study of a severe disease as pancreatic cancer, and it may be a benchmark for other studies. A total of 315 diagnostic tests were performed in the hospitals before the collection of toenails (median of 3 diagnostic tests per patient); over 60% of patients with iST ≤ 40 days underwent three diagnostic tests before the collection (Supplementary Fig. 1).

Kruskal–Wallis' test and ANOVA's test were used to assess differences between metal concentrations by iST categorized as ≤ 40 days, 41 to 120 days, and > 120 days (Porta et al. 2007); and Mann–Whitney's *U* test and Student's *t* test to assess differences between participants with and without available toenails by sociodemographic characteristics. When a trend was observed, the Jonckheere-Terpstra test for trend was used. Spearman's rank correlation coefficient (ρ) was used to evaluate the correlations between the concentrations of trace elements and the time intervals. For the correlations we only considered clinical events that happened previous to or on the day of the nail sample collection. Correlations without the time intervals equal to zero were also calculated. To analyze the relative influence of time intervals on trace concentrations, general linear models were used. Values of trace elements were normalized by natural logarithmic transformation (Camargo et al. 2019; Kleinbaum et al. 1998). Age, gender, tumor stage, and cholestatic syndrome were treated as potential confounding factors. Results were expressed as adjusted geometric means (GMs) with the corresponding 95% confidence intervals (CIs). The level of statistical significance was set at 0.05, and all tests are two-tailed. Statistical significance, the precision of the estimates, and the magnitude of the associations were all taken into consideration to assess the significance of the results (Kleinbaum et al. 1998; Lash et al. 2021; Amrhein et al. 2019). Based on previous work and hypotheses (Amaral et al. 2012; Porta et al. 2007, 2008, 2009, 2020; Crous-Bou 2009), we analyzed a limited number of predictors and outcomes, many times lower than the millions of SNPs that are analyzed in an agnostic GWAS, for instance. Furthermore, techniques to adjust for the number of comparisons have been shown to have low efficiency or poor accuracy in studies as ours (Lash et al. 2021). Thus, adjustment for the number of comparisons was not appropriate. Analyses were conducted using SPSS v22 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA, 2013) and Stata 8.0.

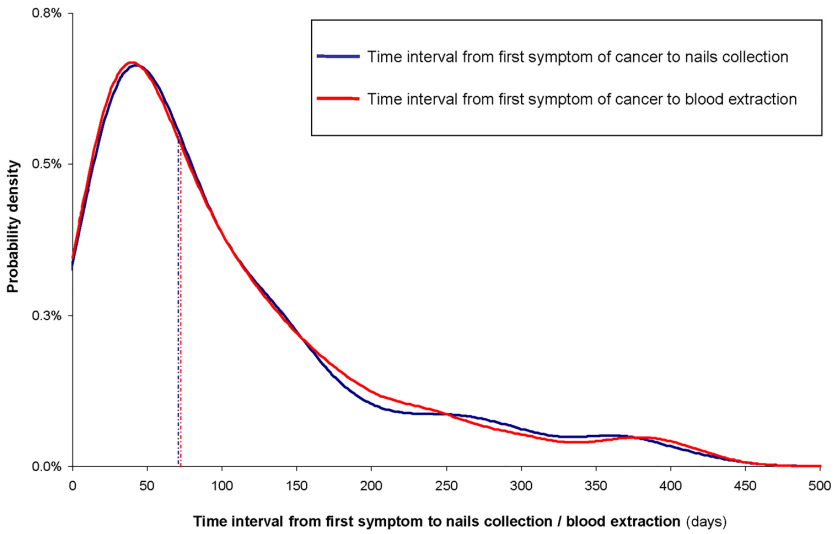


Fig. 1 Distributions of the time interval from first symptom of pancreatic cancer to toenails collection, and time interval from first symptom of pancreatic cancer to blood extraction. Blue broken line indicates the median days of the time interval from first symptom of pancreatic cancer to toenails collection (iST), and red broken line indicates the median days of time interval from first symptom to blood extraction (iSB)

Results

Median toenail concentrations of the trace elements were weakly or not influenced by iST (Table 1). Crude concentrations of aluminum were slightly higher in subjects with a longer iST: the maximum difference between the medians shown in Table 1 was 5.4 µg/g. Concentrations of zinc and selenium were slightly lower in subjects with a longer iST: the maximum difference between

Table 1 Metal concentrations by time from first symptom of pancreatic adenocarcinoma to toenail collection

Metal concentrations	Interval from first symptom to toenails collection						
	≤ 40 days		41–120 days		> 120 days		
(µg/g)	*N*	(%)	*N*	(%)	*N*	(%)	*p* value[a]
Number of subjects	36	(30.5)	45	(38.1)	37	(31.4)	
Aluminum							
GM (95% CI)	8.02	(6.1–10.6)	9.27	(7.2–11.9)	11.73	(8.9–15.5)	0.159
Median		6.96		8.62		12.35	0.080[b]
Nickel							
GM (95% CI)	0.22	(0.16–0.32)	0.25	(0.18–0.34)	0.24	(0.17–0.34)	0.929
Median		0.23		0.24		0.22	0.773[c]
Zinc							
GM (95% CI)	124.8	(114–137)	113.5	(104–123)	108.0	(98.5–118)	0.085
Median		115.0		107.1		106.8	0.023[b]
Arsenic							
GM (95% CI)	0.07	(0.06–0.09)	0.08	(0.07–0.10)	0.07	(0.06–0.09)	0.525
Median		0.07		0.08		0.06	0.435[c]
Selenium							
GM (95% CI)	0.54	(0.49–0.59)	0.51	(0.47–0.55)	0.46	(0.42–0.50)	0.039
Median		0.54		0.51		0.50	0.055[b]
Cadmium							
GM (95% CI)	0.03	(0.02–0.05)	0.02	(0.01–0.04)	0.03	(0.02–0.05)	0.677
Median		0.03		0.03		0.03	0.812[c]
Lead							
GM (95% CI)	0.87	(0.61–1.24)	0.86	(0.63–1.18)	0.89	(0.63–1.26)	0.986
Median		0.80		0.91		0.86	0.899[c]
Vanadium							
GM (95% CI)	0.02	(0.02–0.03)	0.02	(0.02–0.03)	0.03	(0.02–0.03)	0.753
Median		0.02		0.02		0.02	0.761[c]
Chromium							
GM (95% CI)	0.37	(0.25–0.54)	0.54	(0.38–0.76)	0.49	(0.34–0.72)	0.306
Median		0.33		0.52		0.59	0.240[b]
Manganese							
GM (95% CI)	0.29	(0.20–0.40)	0.23	(0.17–0.32)	0.27	(0.19–0.37)	0.679
Median		0.27		0.21		0.22	0.634[c]
Iron							
GM (95% CI)	16.41	(12.4–21.7)	15.30	(11.9–19.7)	17.91	(13.6–23.6)	0.707
Median		14.88		11.49		12.68	0.443[c]
Copper							
GM (95% CI)	3.81	(3.3–4.4)	3.65	(3.2–4.1)	3.69	(3.2–4.2)	0.892
Median		3.36		3.53		3.50	0.915[c]

Total number of subjects: 118, *GM* geometric mean, *CI* confidence interval

[a]Unless otherwise specified, *p* value derived from ANOVA

[b]Jonckheere-Terpstra test for trend

[c]Kruskal–Wallis test (two-tailed)

the same medians (Table 1) was 8.2 µg/g and 0.04 µg/g, respectively. The cloud of data points shows how weak the relationship with zinc is (Fig. 2), and so does the R^2: only 1.5% of the variability in concentrations of zinc is statistically explained by the iST.

After adjustment for age and sex, concentrations of aluminum continued to increase weakly with iST (maximum difference, 3.7 µg/g) (Table 2, Model 1). When models were further adjusted for tumor stage (Model 2) and/or the cholestatic syndrome (Table 3, Models 3 and 4), results for aluminum did not materially change.

For zinc and selenium, the inverse relations observed with iST became slightly stronger after adjustment for age, sex, cholestatic syndrome, and tumor stage (Tables 2 and 3). The difference between the fully adjusted GM of zinc concentrations for iST ≤ 40 days and iST > 120 days was of 20.4 µg/g (GMs = 127.1 and 106.7 µg/g, respectively) (Table 3, Model 4). In the fully adjusted models, zinc concentrations were inversely associated also with the cholestatic syndrome and tumor stage; i.e., patients with partial or complete cholestatic syndrome, and patients in more advanced tumor stages had lower zinc toenail concentrations than patients with no cholestatic syndrome or the tumor at stage I (differences of about 20 µg/g or less) (Table 3, Model 4). Cholestatic syndrome and tumor stage were not associated with concentrations of the other elements analyzed.

Age and sex-adjusted concentrations of selenium, as well as concentrations of selenium further adjusted for tumor stage, decreased weakly with increasing iST (difference of 0.08 µg/g for iST > 120 days vs. ≤ 40 days) (Table 2); selenium concentrations were not influenced by stage nor by cholestatic syndrome (Table 3).

Virtually all correlations between time intervals and metal concentrations were modest, with all Spearman's $\rho < 0.35$ (from − 0.33 to 0.32) (Table 4). Concerning toenail levels of aluminum, future studies may consider their associations with iST ($\rho = 0.19$), with the interval from diagnosis to toenail collection ($\rho = 0.25$), and with the interval from the exploratory laparotomy to toenail collection ($\rho = 0.31$); in the analysis of these correlations we took into account only clinical events that took place before or the same day as toenail collection. Also worth noting were the associations between concentrations of iron and the interval from diagnosis to toenail collection ($\rho = 0.29$), and between cadmium levels and the interval from treatment onset to toenail collection ($\rho = -0.33$) (Table 4).

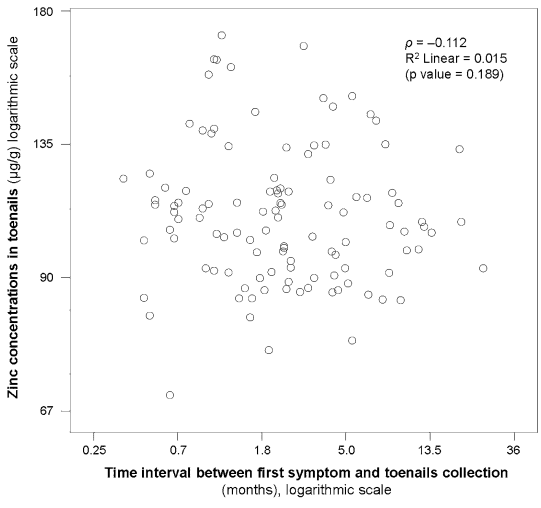


Fig. 2 Scatterplot of zinc concentrations against the time interval from first symptom of pancreatic cancer to toenails collection. ρ: Spearman's rho coefficient

Discussion

Toenail concentrations of the 12 trace elements studied were weakly or not influenced by the progression of the disease or the diagnostic process. Levels of aluminum increased slightly with increasing iST, whereas levels of zinc and selenium decreased weakly.

Adjustment for multiple factors did not materially change the results. Thus, when adjusting for age and sex, concentrations of aluminum continued to increase weakly and statistically non-significantly with iST. Further adjusting for tumor stage or cholestatic syndrome (Porta et al. 2009, 2005) did not change these findings. For zinc and selenium, the inverse relation observed with iST became slightly stronger after further adjusting for cholestatic syndrome, and tumor stage. Moreover, mutually adjusted models showed that all iST, cholestatic syndrome, and stage were weakly but statistically significantly related to levels of zinc; the relations with cholestatic syndrome and tumor stage were not observed for selenium or the other trace elements. Thus, for instance, future studies could confirm whether at diagnosis concentrations of zinc are lower in patients with more disseminated than with more localized tumors. It remains to be seen whether the weak magnitude of the changes in concentrations that we observed (about 20 µg/g or less) is applicable to other studies; if it is, it might not be efficient to measure the chronology of symptoms as comprehensively as we did (Porta et al. 2005), and simpler alternatives could be considered (Fernandez et al. 2002; Porta et al. 1996, 2003b). It may be more feasible to measure intervals between other clinical events (such as diagnosis, clinical procedures as laparotomy, treatment onset) and toenail collection. For future studies, our findings warrant checking the possible effects of disease progression on toenail levels of at least aluminum, zinc, and selenium. Findings also suggest that, with the mentioned

Table 2 Influence of the interval from first symptom of pancreatic adenocarcinoma to toenail collection (iST) on concentrations of trace elements (μg/g)

	Aluminum			Nickel			Zinc		
	GM	(95% CI)		GM	(95% CI)		GM	(95% CI)	
Model 1 ($N=118$)									
iST									
≤ 40 days	8.05	(6.04,	10.74)	0.23	(0.16,	0.34)	124.7	(113.6,	136.8)
41–120 days	9.25	(7.18,	11.92)	0.24	(0.17,	0.33)	112.9	(104.1,	122.6)
> 120 days	11.72	(8.85,	15.52)	0.24	(0.17,	0.34)	108.7	(99.31,	119.1)*
Model 2 ($N=116$)									
iST									
≤ 40 days	7.75	(5.77,	10.40)	0.22	(0.15,	0.33)	122.8	(111.6,	135.2)
41–120 days	9.18	(7.11,	11.84)	0.24	(0.17,	0.34)	113.1	(104.1,	122.8)
> 120 days	11.44	(8.58,	15.24)	0.24	(0.16,	0.34)	109.6	(99.82,	120.2)
Tumor stage									
Stage I	10.71	(7.58,	15.14)	0.25	(0.16,	0.40)	128.2	(114.7,	143.4)
Stage II	8.20	(5.38,	12.51)	0.26	(0.15,	0.45)	110.1	(96.01,	126.2)
Stage III	9.39	(6.21,	14.21)	0.21	(0.12,	0.37)	107.5	(94.03,	122.9)*
Stage IV	9.12	(7.27,	11.44)	0.23	(0.17,	0.31)	112.9	(104.9,	121.5)
	Arsenic			Selenium			Cadmium		
	GM	(95% CI)		GM	(95% CI)		GM	(95% CI)	
Model 1 ($N=118$)									
iST									
≤ 40 days	0.078	(0.063,	0.097)	0.54	(0.50,	0.59)	0.032	(0.019,	0.054)
41–120 days	0.084	(0.070,	0.102)	0.51	(0.47,	0.55)	0.023	(0.015,	0.037)
> 120 days	0.070	(0.057,	0.087)	0.46	(0.42,	0.50)*	0.029	(0.018,	0.049)
Model 2 ($N=116$)									
iST									
≤ 40 days	0.079	(0.063,	0.099)	0.54	(0.49,	0.59)	0.029	(0.017,	0.050)
41–120 days	0.085	(0.070,	0.103)	0.51	(0.47,	0.55)	0.024	(0.015,	0.038)
> 120 days	0.070	(0.056,	0.087)	0.46	(0.42,	0.50)*	0.030	(0.018,	0.051)
Tumor stage									
Stage I	0.071	(0.054,	0.092)	0.53	(0.48,	0.59)	0.037	(0.019,	0.070)
Stage II	0.092	(0.067,	0.128)	0.49	(0.43,	0.55)	0.034	(0.016,	0.074)
Stage III	0.076	(0.055,	0.104)	0.48	(0.43,	0.55)	0.029	(0.014,	0.062)
Stage IV	0.079	(0.066,	0.094)	0.50	(0.47,	0.53)	0.022	(0.014,	0.033)

All models are adjusted for age and sex. Furthermore, in Model 2 iST and stage are also mutually adjusted

iST interval from first symptom to toenails collection, *GM* geometric mean, *CI* confidence interval

*p value < 0.05 (vs. iST ≤ 40 days or vs. tumor stage I)

checks, it may be valid to use toenail samples collected at diagnosis.

We previously reported that pancreatic cancer patients with cholestatic syndrome had significantly lower serum concentrations of OCs than patients with other signs and symptoms (Porta et al. 2009). When symptoms were taken into account, tumor stage had only weak (and inverse) relationships with all OCs. Overall, the prevailing direction was for most signs and symptoms to lower serum OCs concentrations, even when the latter were lipid-corrected (Porta et al. 2008). These relationships with symptoms were not observed in the present study with trace elements measured in toenails; most likely, because concentrations of such biomarkers, which are not lipophilic, are not influenced by the pathophysiological processes inherent to the progression of pancreatic cancer (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profiles. U.S. Department of Health and Human Services).

Variations in concentrations of aluminum according to iST suggest that accumulation of this element in

Table 3 Influence of time interval from first symptom to toenails collection (iST) on toenail concentrations of metals (μg/g)

	Aluminum			Nickel			Zinc		
	GM	(95% CI)		GM	(95% CI)		GM	(95% CI)	
Model 3 (*N* = 118)									
iST[a]									
≤ 40 days	8.08	(5.95,	10.99)	0.24	(0.16,	0.35)	127.9	(116.0,	140.9)
41–120 days	9.21	(7.13,	11.90)	0.24	(0.17,	0.33)	112.7	(103.9,	122.2)
> 120 days	11.74	(8.77,	15.73)	0.24	(0.16,	0.34)	106.4	(97.01,	116.7)*
Cholestatic syndrome[b]									
No syndrome	9.12	(6.72,	12.38)	0.24	(0.17,	0.36)	126.1	(114.4,	138.9)
Partial syndrome	10.82	(7.83,	14.95)	0.23	(0.15,	0.35)	107.8	(97.30,	119.4)*
Complete syndrome	9.23	(7.25,	11.75)	0.24	(0.17,	0.32)	112.1	(103.9,	121.1)
Model 4 (*N* = 116)									
iST[a]									
≤ 40 days	8.00	(5.84,	10.95)	0.22	(0.15,	0.34)	127.1	(115.1,	140.3)
41–120 days	9.07	(7.01,	11.74)	0.24	(0.17,	0.34)	112.4	(103.7,	121.9)
> 120 days	11.25	(8.36,	15.14)	0.24	(0.16,	0.35)	106.7	(97.23,	117.2)*
Cholestatic syndrome[b]									
No syndrome	9.55	(6.96,	13.11)	0.24	(0.16,	0.37)	129.1	(116.8,	142.6)
Partial syndrome	10.63	(7.64,	14.80)	0.22	(0.14,	0.34)	108.6	(97.86,	120.4)*
Complete syndrome	8.62	(6.68,	11.12)	0.24	(0.17,	0.33)	109.4	(101.0,	118.5)*
Tumor stage[c]									
Stage I	11.01	(7.70,	15.75)	0.25	(0.16,	0.40)	131.5	(117.5,	147.1)
Stage II	8.06	(5.25,	12.37)	0.26	(0.15,	0.45)	108.1	(94.49,	123.7)*
Stage III	9.60	(6.28,	14.66)	0.22	(0.12,	0.38)	110.8	(96.96,	126.6)*
Stage IV	9.00	(7.14,	11.35)	0.23	(0.17,	0.31)	111.3	(103.5,	119.7)*
	Arsenic			Selenium			Cadmium		
	GM	(95% CI)		GM	(95% CI)		GM	(95% CI)	
Model 3 (*N* = 118)									
iST[a]									
≤ 40 days	0.082	(0.065,	0.103)	0.55	(0.50,	0.61)	0.035	(0.020,	0.061)
41–120 days	0.083	(0.068,	0.101)	0.51	(0.47,	0.55)	0.022	(0.014,	0.036)
> 120 days	0.068	(0.055,	0.085)	0.45	(0.41,	0.49)*	0.028	(0.016,	0.047)
Cholestatic syndrome[b]									
No syndrome	0.084	(0.067,	0.106)	0.54	(0.49,	0.59)	0.029	(0.017,	0.049)
Partial syndrome	0.083	(0.065,	0.106)	0.48	(0.44,	0.53)	0.043	(0.024,	0.077)
Complete syndrome	0.072	(0.060,	0.086)	0.49	(0.46,	0.53)	0.021	(0.014,	0.033)
Model 4 (*N* = 116)									
iST[a]									
≤ 40 days	0.082	(0.064,	0.104)	0.56	(0.51,	0.61)	0.034	(0.019,	0.060)
41–120 days	0.084	(0.069,	0.103)	0.51	(0.47,	0.55)	0.023	(0.014,	0.036)
> 120 days	0.068	(0.054,	0.086)	0.45	(0.41,	0.49)*	0.028	(0.016,	0.048)
Cholestatic syndrome[b]									
No syndrome	0.083	(0.065,	0.106)	0.55	(0.50,	0.60)	0.032	(0.018,	0.057)
Partial syndrome	0.083	(0.064,	0.107)	0.49	(0.44,	0.54)	0.045	(0.025,	0.081)
Complete syndrome	0.073	(0.060,	0.089)	0.48	(0.44,	0.52)	0.019	(0.012,	0.030)
Tumor stage[c]									
Stage I	0.072	(0.055,	0.096)	0.54	(0.49,	0.61)	0.042	(0.022,	0.080)
Stage II	0.091	(0.065,	0.127)	0.48	(0.42,	0.54)	0.031	(0.014,	0.068)
Stage III	0.078	(0.056,	0.108)	0.50	(0.44,	0.57)	0.032	(0.015,	0.070)
Stage IV	0.077	(0.065,	0.093)	0.49	(0.46,	0.53)	0.021	(0.014,	0.031)

Table 3 (continued)

All models are adjusted for age and sex

iST interval from first symptom to toenails collection, *GM* geometric mean, *CI* confidence interval

[a]Reference category is ≤ 40 days of interval

[b]Reference category is no cholestatic syndrome

[c]Reference category is tumor stage I

*p value < 0.05

Table 4 Spearman's correlations (ρ) between concentrations of trace elements (μg/g) and time intervals (days) from clinical events to collection of toenails

	Clinical events related to pancreatic cancer									
	First symptom	Hospital admission	Interview	Diagnosis	Treatment onset	Ultrasound scan	CT	Fibrogastroscopy	ERCP	Exploratory laparotomy
	N (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)	*N* (%)
Total number	118 (100)	115 (97.5)	97 (82.2)	68 (57.6)	36 (30.5)	101 (85.6)	82 (69.5)	30 (25.4)	41 (34.7)	37 (31.4)
Aluminum	0.186**	0.087	− 0.121	0.253**	0.090	0.063	0.089	− 0.144	0.054	0.311*
Nickel	0.001	0.082	− 0.109	0.201	− 0.009	0.138	0.162	0.052	0.207	0.143
Zinc	− 0.112	− 0.017	− 0.020	− 0.075	− 0.216	0.084	− 0.025	0.084	0.043	− 0.092
Arsenic	− 0.032	0.084	− 0.033	0.022	− 0.102	0.048	0.129	0.321*	− 0.006	− 0.152
Selenium	− 0.117	− 0.002	0.089	0.062	0.026	0.120	0.124	− 0.014	0.045	− 0.028
Cadmium	− 0.012	0.061	− 0.159	− 0.063	− 0.327*	− 0.074	− 0.020	− 0.110	− 0.129	− 0.166
Lead	− 0.001	0.073	− 0.128	0.049	− 0.247	0.041	0.144	0.073	− 0.080	− 0.061
Vanadium	0.079	0.005	− 0.128	0.125	− 0.051	0.013	0.059	− 0.192	− 0.072	0.062
Chromium	0.065	0.013	0.097	0.019	− 0.064	0.030	0.094	− 0.094	− 0.071	0.003
Manganese	− 0.061	− 0.045	− 0.131	0.092	− 0.225	− 0.096	− 0.078	− 0.225	− 0.130	− 0.108
Iron	0.010	− 0.052	− 0.143	0.292**	0.084	0.028	− 0.041	− 0.038	− 0.098	− 0.171
Copper	0.054	0.046	− 0.058	0.121	− 0.004	0.139	− 0.069	0.149	0.104	− 0.054

Total number of subjects: 118

CT computerized axial tomography, *ERCP* endoscopic retrograde cholangiopancreatography

*$0.05 < p$ value ≤ 0.10

**p value ≤ 0.05

pancreatic cancer patients could be enhanced, maybe due to an increased intestinal absorption and decreased excretion of the metal (Igbokwe et al. 2019). Lower toenail concentrations of selenium and zinc during the development of pancreatic cancer could be due to nutritional needs of the tumor itself.

Disease progression bias (Porta et al. 2014) may occur when the biological samples where the exposure biomarkers will be analyzed are collected just before or after the diagnosis of the disease, and when disease-related conditions experienced during the development of the disease and around its diagnosis cause a change in the biomarkers. One type of such conditions are the disease-induced pathophysiological processes that we already mentioned in the Introduction and in previous papers (Porta et al. 2007, 2008, 2009, 2014, 2005, 2021; Porta 2001; Gasull et al. 2019). Related but different are the metabolic requirements of the tumor (He 2011; Gutiérrez-González et al. 2019; Salcedo-Bellido et al. 2021; Signes-Pastor et al. 2020; Longnecker et al. 1993; Garland et al. 1993; Hunter et al. 1990; Hopps 1977; Sukumar 2006). A third mechanism can operate as follows: symptoms (such as tiredness, loss of appetite, weight loss, abdominal pain, nausea) caused by the still subclinical disease can cause changes in the diet of the subject that change the intake of some nutrients and subsequently their body concentrations. Naturally, other changes in behaviors promoted by the clinically emerging but yet undiagnosed disease can affect other lifestyle factors (e.g., smoking) and the corresponding exposures. The common effect of all these processes is that the disease-altered exposure biomarkers measured around the

time of diagnosis lack etiologic significance: they do not reflect the causally relevant exposures that took place in the more distant past (Porta et al. 2014).

In a previous case–control study we found that individuals with the lowest levels of selenium in toenails at diagnosis presented a higher risk of pancreatic cancer (Amaral et al. 2012). Also, lower levels of zinc were associated with a higher risk of a KRAS mutated pancreatic cancer (Gómez-Tomás et al. 2019). In the present study, the inverse associations of the concentrations of zinc and selenium with iST were not explained by tumor stage. Thus, the development of the disease (Porta et al. 2014) could partly explain the lower levels of selenium observed in the case–control study (Amaral et al. 2012).

Concentrations of the other trace elements analyzed were not associated with time intervals from clinical events to toenails collection. Such elements include cadmium, lead, and arsenic, the three elements previously found positively associated with pancreatic cancer risk (Amaral et al. 2012). Thus, even in a biologically and clinically aggressive disease as pancreatic cancer, toenail concentrations of trace elements may provide a measure of mid-term intake of trace elements unaffected by clinical events and disease progression.

In our study participants the toenail concentrations of aluminium, selenium, zinc and the other elements were similar to concentrations in the homogenized published literature in the same matrix (Amaral et al. 2012; Gutiérrez-González et al. 2019; Salcedo-Bellido et al. 2021; Signes-Pastor et al. 2020).

Problems in using toenails as a matrix for measurement of biomarkers include variability in growth rate, external contamination, and inconsistent protocols for collection and analysis (He 2011; Gutiérrez-González et al. 2019; Salcedo-Bellido et al. 2021; Signes-Pastor et al. 2020; Orloff et al. 2009). Because in the present study sample collection was conducted in-hospital, collection of toenails was similar for all study patients, and the external contamination of nails was minimized by having toenails collected immediately after bathing and scraping, and by sonicating nails in the laboratory prior to analysis (Nichols et al. 1998). All nails were analyzed simultaneously in a laboratory with state-of-the art procedures (Gómez-Tomás et al. 2019; Camargo et al. 2019; Amaral et al. 2012; Fleckman 1985). In some instances a small SRM sample mass may have been the cause of some of the variability seen in the within- and between-batch SRM results (Supplementary Table 2).

In our study, patients were screened for eligibility early during the hospital admission, and selected, if eligible (Camargo et al. 2019). Epidemiological studies of risk factors rarely include information on the health care process that patients undergo before inclusion. In some health care systems, computerized medical records shared by primary health care centers and hospitals include information on the duration of symptoms, clinical procedures, and disease progression (Porta et al. 2009, 1996; Fernandez et al. 2002; Gavaldà et al. 1995). Our approach integrates concepts and methods from clinical, environmental, and molecular epidemiology (Gallo et al. 2011).

Limitations of our study include its relatively small sample size, and unmeasured factors potentially related to concentrations of trace elements, such as, perhaps, body mass index (BMI) (He 2011), and, likely, size of the toe; however, our clippings were from the larger toe, all sample preparation steps were recorded gravimetrically, and state-of-the-art methods were used in a reference laboratory. Signs and especially symptoms are by nature difficult to measure, although our methods on these aspects are among the most reliable (Porta et al. 2005, 1996, 2003b; Fernandez et al. 2002), and this information is unlikely to be available from other studies. The present study did not aim at identifying the dietary or environmental sources of the trace elements found.

Repeated toenail samples collected during years from individual cohort members would allow to more directly assess individual longitudinal changes over time (even before the subclinical onset of the disease), and intraindividual variability (He 2011), but such samples are seldom available in large studies. The aims and methodological frameworks that are relevant to assess reproducibility over time of measurements of metals in toenails and other matrixes in healthy and stable individuals (He 2011) are different from ours (Porta et al. 2007, 2014; Porta 2001) (see Introduction); notably, the former rarely consider the influence of the subclinical or clinical disease of interest; they may also lack valid data on other relevant changes (BMI, lifestyles, environmental and social conditions). Nevertheless, there are obvious relationships.

As expected (Porta et al. 2009; Porta 2001), a substantial number of clinical and epidemiological studies continue to be based on diagnosed cases; hence, they collect post-diagnostic biological samples from cases, rather than collecting the samples from the entire cohort at baseline and conducting nested case–control studies after cases are ascertained during follow-up (Gasull et al. 2019; Porta et al. 2021). Among other strengths, the latter approach has considerable advantages with regard to timing of the biological sample collection; notably, avoidance of disease progression bias.

Our original approach and findings may be of use when designing and monitoring the conduct of studies (e.g., intervals between first symptom of the disease, first contact with carers or first hospital admission and collection of toenails, diagnostic procedures performed before nails collection). They also have implications for the analysis and interpretation of future studies of pancreatic cancer and possibly other cancers. The findings warrant checking the possible effects of disease progression on toenail levels of at least aluminum, zinc, and selenium. Findings also suggest that

with the mentioned checks it may be valid to measure trace elements in toenail samples collected at diagnosis, not necessarily years before diagnosis.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s12403-021-00436-2.

Acknowledgements The authors gratefully acknowledge scientific advice provided by Núria Malats, Paco Real, and André F. S. Amaral. Technical assistance from Ana Alfaro, Tomàs López, Andrea Sánchez Rodríguez, Natalia Pallarès, Mirari Márquez, Yolanda Rovira, and Meri Corominas is also gratefully acknowledged.

Funding The work was supported in part by research grants from Instituto de Salud Carlos III—FEDER, Ministry of Health, Government of Spain (FIS PI17/0088, FIS PI21/0052, and CIBER de Epidemiología y Salud Pública—CIBERESP); the Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona; Fundació La Marató de TV3 (20132910); the CRUE-Santander Fondo Supera Covid-19 (15072020); the Government of Catalonia (2014 SGR 1012, 2017 SGR 439); the Association for International Cancer Research (AICR09-0780); Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC); and the Intramural Research Program of the Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, USA.

Data Availability Not applicable.

Code Availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflicts of interest in connection with the paper, and declare no competing financial interests.

Ethical Approval The Ethics Committees of participating hospitals approved the study protocol.

Consent to Participate Patients gave informed consent to be included in the study.

References

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profiles. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta. https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html. Accessed 15 Oct 2021

Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N et al (2012) Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. Gut 61:1583–1588

Amrhein V, Greenland S, McShane B (2019) Scientists rise up against statistical significance. Nature 567:305–307

Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2002) Statistical methods in medical research, 4th edn. Blackwell, Oxford

Brocato J, Chen D, Liu J, Fang L, Jin C, Costa M (2015) A potential new mechanism of arsenic carcinogenesis: depletion of stem-loop binding protein and increase in polyadenylated canonical histone h3.1 mrna. Biol Trace Elem Res 166:72–81

Camargo J, Pumarega JA, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL et al (2019) Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. Environ Int 127:216–225

Chen QY, Costa M (2017) A comprehensive review of metal-induced cellular transformation studies. Toxicol Appl Pharmacol 331:33–40

Chen C, Xun P, Nishijo M, Sekikawa A, He K (2015) Cadmium exposure and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies and case-control studies among individuals without occupational exposure history. Environ Sci Pollut Res Int 22:17465–17474

Chervona Y, Arita A, Costa M (2012) Carcinogenic metals and the epigenome: understanding the effect of nickel, arsenic, and chromium. Metallomics 4:619–627

Crous-Bou M (2009) Clinical and environmental influences on the prevalence of mutations in the K-ras oncogene in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [doctoral dissertation]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Catalan and English. http://www.imim.es/programesrecerca/epidemiologia/documentsgrecm.html. Accessed 15 Oct 2021

Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, Lucchini F, Levi F (1994) Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955–1989. Int J Cancer 57:786–792

Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M (2002) Symptom to diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. Dig Dis Sci 47:2434–2440

Fleckman P (1985) Anatomy and physiology of the nail. Dermatol Clin 3:373–381

Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JPA, Kirsch-Volders M et al (2011) STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology—Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. Eur J Epidemiol 26:797–810

Garland M, Morris JS, Rosner BA, Stampfer MJ, Spate VL, Baskett CJ et al (1993) Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2:493–497

Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, Rantakokko P, Raaschou-Nielsen O, Bergdahl IA et al (2019) Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort. Environ Res 169:417–433

Gavaldà L, Porta M, Malats N, Piñol JL, Fernández E, Maguire A et al (1995) Agreement between information supplied by the patient and a family member on medical history, consumption of tobacco, alcohol and coffee, and diet in cancer of the exocrine pancreas and extrahepatic biliary tract. Gac Sanit 9:334–342

Gómez-Tomás Á, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallarès N et al (2019) Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ Mol Mutagen 60:693–703

Gutiérrez-González E, García-Esquinas E, de Larrea-Baz NF, Salcedo-Bellido I, Navas-Acien A, Lope V et al (2019) Toenails as biomarkers of exposure to essential trace metals: a review. Environ Res 179(Pt A):108787

He K (2011) Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. Eur J Clin Investig 41:98–102

Hopps HC (1977) The biologic bases for using hair and nail for analyses of trace elements. Sci Total Environ 7:71–89

Huang C, Ke Q, Costa M, Shi X (2004) Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. Mol Cell Biochem 255:57–66

Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF (2007) Cadmium-induced cancers in animals and in humans. Int J Occup Environ Health 13:202–212

Hunter DJ, Morris JS, Chute CG, Kushner E, Colditz GA, Stampfer MJ et al (1990) Predictors of selenium concentration in human toenails. Am J Epidemiol 132:114–122

Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA (2019) Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. Interdiscip Toxicol 12:45–70

Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A (1998) Applied regression analysis and other multivariable methods, 3rd edn. Duxbury, Pacific Grove

Koedrith P, Kim HL, Il Weon J, Seo YR (2013) Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. Int J Hyg Environ Health 216:587–598

Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ (eds) (2021) Modern epidemiology, 4th edn. Walters-Kluwer, Philadelphia

Longnecker MP, Stampfer MJ, Morris JS, Spate V, Baskett C, Mason M et al (1993) A 1-y trial of the effect of high selenium bread on selenium concentrations in blood and toenails. Am J Clin Nutr 57:408–413

Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C, Sauvant-Rochat M (2012) What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? Environ Int 39:150–171

Nichols T, Morris J, Mason M, Spate V, Baskett C, Cheng T et al (1998) The study of human nails as an intake monitor for arsenic using neutron activation analysis. J Radioanal Nucl 236:51–57

Ntihabose R, Surette C, Foucher D, Clarisse O, Bouchard M (2018) Assessment of saliva, hair and toenails as biomarkers of low level exposure to manganese from drinking water in children. Neurotoxicol 64:126–133

Ojajärvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N et al (2000) Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. Occup Environ Med 57:316–324

Orloff K, Mistry K, Metcalf S (2009) Biomonitoring for environmental exposures to arsenic. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 12:509–524

Porta M (2001) Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards. Epidemiology 12:272–276

Porta M, Gallén M, Belloc J, Malats N (1996) Predictors of the interval between onset of symptoms and first medical visit in patients with digestive tract cancer. Int J Oncol 8:941–949

Porta M, Malats N, Jariod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A et al (1999) Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Lancet 354:2125–2129

Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, Soler M, Gubern JM et al (2000) Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. Eur J Epidemiol 16:533–541

Porta M, Ayude D, Alguacil J, Jariod M (2003a) Exploring environmental causes of altered ras effects: fragmentation plus integration? Mol Carcinog 36:45–52

Porta M, Fernandez E, Alguacil J (2003b) Semiology, proteomics and the early detection of symptomatic cancer. J Clin Epidemiol 56:815–819

Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A et al (2005) Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 7:189–197

Porta M, Pumarega J, Ferrer-Armengou O, López T, Alguacil J, Malats N et al (2007) Timing of blood extraction in epidemiologic and proteomic studies: Results and proposals from the PANKRAS II Study. Eur J Epidemiol 22:577–588

Porta M, Ferrer-Armengou O, Pumarega J, López T, Crous-Bou M, Alguacil J et al (2008) Exocrine pancreatic cancer clinical factors were related to timing of blood extraction and influenced serum concentrations of lipids. J Clin Epidemiol 61:695–704

Porta M, Pumarega J, López T, Jariod M, Marco E, Grimalt JO (2009) Influence of tumor stage, symptoms and time of blood draw on serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. Cancer Causes Control 20:1893–1906

Porta M, Greenland S, Hernán M, dos Santos Silva I, Last M (eds) (2014) A dictionary of epidemiology, 6th edn. Oxford University Press, New York

Porta M, Pumarega J, Amaral AFS, Genkinger JM, Camargo J, Mucci L et al (2020) Influence of KRAS mutations, persistent organic pollutants, and trace elements on survival from pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ Res 190:109781

Porta M, Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, Rantakokko P, Raaschou-Nielsen O et al (2021) Plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk. Int J Epidemiol. https://doi.org/10.1093/ije/dyab115. Accessed 15 Oct 2021

Salcedo-Bellido I, Gutiérrez-González E, García-Esquinas E, Fernández de Larrea-Baz N, Navas-Acien A, Téllez-Plaza M et al (2021) Toxic metals in toenails as biomarkers of exposure: a review. Environ Res 197:111028

Signes-Pastor AJ, Gutiérrez-González E, García-Villarino M, Rodríguez-Cabrera FD, López-Moreno JJ, Varea-Jiménez E et al (2020) Toenails as a biomarker of exposure to arsenic: a review. Environ Res 2020:110286

Soler M, Malats N, Porta M, Fernandez E, Guarner L, Maguire A et al (1999) Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. Dig Dis Sci 44:2469–2477

Sukumar A (2006) Human nails as a biomarker of element exposure. In: Ware GW, Nigg HN, Doerge DR (eds) Reviews of environmental contamination and toxicology, vol 185. Springer, New York, pp 141–177. https://link.springer.com/chapter/10.1007/0-387-30638-2_5. Accessed 15 Oct 2021

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

José Pumarega[1,2,3] · Judit Camargo[1,3] · Magda Gasull[1,2,3,4] · Andrew F. Olshan[5] · Amr Soliman[6] · Yu Chen[7] · David Richardson[5] · Juan Alguacil[2,8] · Charles Poole[5] · Leonardo Trasande[7,9,10] · Miquel Porta[1,2,3,5,9] · for the PANKRAS II Study Group

1 Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

2 CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

3 School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Catalonia, Spain

4 Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

5 Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

6 Medical School of the City University of New York, New York, USA

[7] Departments of Environmental Medicine, and Population Health, New York University School of Medicine, New York, USA

[8] Universidad de Huelva, Huelva, Spain

[9] Department of Pediatrics, New York University School of Medicine, New York, USA

[10] New York University College of Global Public Health, New York, USA

Supplementary Table 1 Characteristics of pancreatic cancer patients with and without available toenail samples

Characteristics	Toenails available		
	Yes	No	
	N (%)	N (%)	P-value
Number of patients	118 (63.8)	67 (36.2)	
Age (years)	66.1 ± 12.5	68.0 ± 12.9	0.320 [a]
Sex (males)	75 (61.9)	37 (55.2)	0.437 [b]
Social class			0.967 [b]
I – II	12 (10.5)	6 (12.0)	
III	30 (26.3)	13 (26.0)	
IV – V	72 (63.2)	31 (62.0)	
Education			0.758 [b]
Illiterate	15 (13.2)	5 (10.0)	
Can only read and write	32 (28.1)	12 (24.0)	
Up to 10 years of schooling	58 (50.9)	27 (54.0)	
>10 years of schooling	9 (7.9)	6 (12.0)	
Smoking			
Ever-smokers (%)	65 (56.5)	27 (54.0)	0.865 [b]
Pack-years (median)	9.1	13.5	0.627 [c]
Coffee drinking			
Regular coffee drinkers (%)	98 (86.0)	42 (84.0)	0.811 [b]
Cups per week (median)	2.0	1.0	0.320 [c]
Alcohol drinking			0.050 [b]
Non-drinker or occasional	31 (27.2)	12 (24.0)	
Regular drinker	64 (56.1)	21 (42.0)	
Heavy drinker	19 (16.7)	17 (34.0)	
iSD			
Days (median)	71.0	68.0	0.473 [c]
iSB			
Days (median)	70.0	78.0	0.917 [c]
Cholestatic syndrome[d]			
No syndrome	35 (29.7)	29 (43.3)	0.164 [b]
Partial syndrome	28 (23.7)	11 (16.4)	
Complete syndrome	55 (46.6)	27 (40.3)	
Constitutional syndrome[e]			
No syndrome	5 (4.2)	7 (10.4)	0.003 [b]
Partial syndrome	33 (28.0)	6 (9.0)	
Complete syndrome	80 (67.8)	54 (80.6)	
Tumor stage at diagnosis			
Stage I	25 (21.6)	20 (29.9)	0.345 [b]
Stage II	17 (14.7)	6 (9.0)	
Stage III	17 (14.7)	6 (9.0)	
Stage IV	57 (49.1)	35 (52.2)	

iSD: Interval from first symptom of pancreatic cancer to diagnosis.
iSB: Interval from first symptom of pancreatic cancer to blood extraction.
Plus-minus values are mean ± standard deviation.
[a] Student's *t*-test (two-tailed). [b] Fisher's exact test (two-tailed). [c] Mann-Whitney's *U* test (two-tailed). [d] Cholestatic syndrome involved jaundice, hypocholia, and choluria. [e] Constitutional syndrome involved asthenia, anorexia, and weight loss.

Supplementary Table 2 Within- and between-assay coefficients of variation, percentage of detection, and lowest concentration detected.[a]

Trace element	Within-assay coefficient of variation (%)	Between-assay coefficient of variation (%)	Percentage of detection (%) [b,c]	Lowest concentration detected (μg/g)
Aluminum (Al)	10	16	100	1.35
Arsenic (As)	7	9	98.3	0.024
Cadmium (Cd)	15	25	92.4	0.001
Chromium (Cr)	40	96	100	0.010
Copper (Cu)	11	21	100	1.24
Iron (Fe)	20	32	100	4.15
Lead (Pb)	6	8	98.3	0.106
Manganese (Mn)	5	6	100	0.040
Nickel (Ni)	19	25	100	0.011
Selenium (Se)	8	12	99.2	0.134
Vanadium (V)	16	40	100	0.023
Zinc (Zn)	5	8	100	35.54

[a] Trace elements were quantified at the Trace Element Analysis Core (Dartmouth College, Hanover, New Hampshire, USA), using inductively coupled plasma mass spectrometry (see Methods).

[b] Percentage of the 118 subjects who had the trace element detected.

[6] When geometric means were computed, for subjects with concentrations undetected the half-value of the lowest concentration detected was assigned.

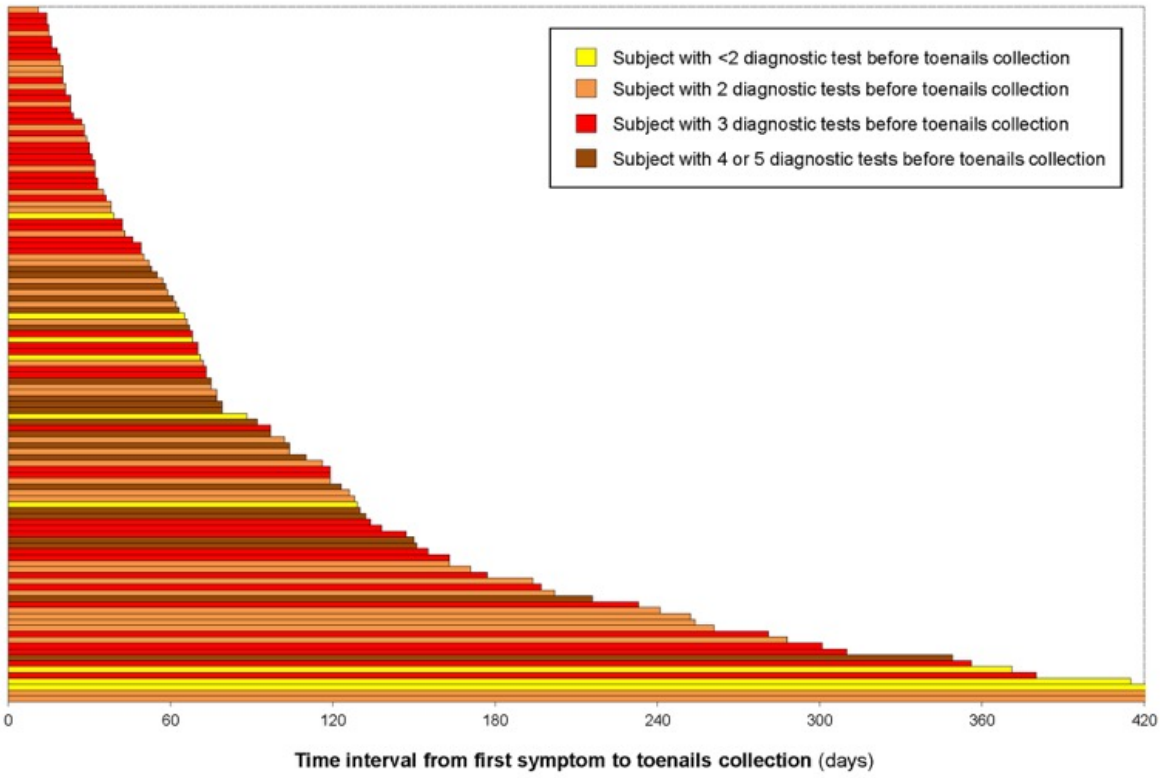
Supplementary Table 3 Time intervals from first symptom of pancreatic adenocarcinoma, and from hospital admission, to collection of toenails in 118 patients with pancreatic cancer

	Days	N	(%)	(Cumulative %)
Time from first symptom to toenails collection		118	(100)	
Mean	115.1			
Standard deviation	125.9			
25th percentile	32.8			
Median	70.5			
75th percentile	140.3			
Minimum	11			
Maximum	763			
Collection in the month following the first symptom		25	(21.2)	(21.2)
Collection in the 2nd following month		24	(20.3)	(41.5)
Collection in the 3rd following month		20	(16.9)	(58.5)
Collection in the 4th following month		12	(10.2)	(68.6)
Collection in the 5th following month		10	(8.5)	(77.1)
Collection in the 6th following month		6	(5.1)	(82.2)
Collection after the 6th following month		21	(17.8)	(100)
Time from hospital admission to toenails collection		118	(100)	
Mean	28.2			
Standard deviation	49.9			
25th percentile	10.0			
Median	15.0			
75th percentile	24.3			
Minimum	-32			
Maximum	349			
Collection of toenails shortly before or same day than hospital admission		5	(4.2)	(4.2)
Collection in the following week		11	(9.3)	(13.6)
Collection in the 2nd following week		40	(33.9)	(47.5)
Collection in the 3rd following week		26	(22.0)	(69.5)
Collection in the 4th following week		13	(11.0)	(80.5)
Collection after the first month		23	(19.5)	(100)

Supplementary Table 4 Time intervals from clinical events (performance of diagnostic tests, diagnosis, treatment onset and interview) to toenails collection

Time intervals	Ultrasound scan N (%)	CT N (%)	Fibrogastroscopy N (%)	ERCP N (%)
Total number of cases	103 (87.3)	93 (78.8)	35 (39.7)	47 (39.8)
Collection of toenails before or same day than the clinical event	3 (2.9)	18 (19.4)	6 (17.1)	7 (14.9)
Collection in the following week	17 (16.5)	33 (35.5)	3 (8.6)	24 (51.1)
Collection in the 2nd following week	27 (26.2)	19 (20.4)	7 (20.0)	5 (10.6)
Collection in the 3rd following week	20 (19.4)	7 (7.5)	3 (8.6)	4 (8.5)
Collection in the 4th following week	11 (10.7)	3 (3.2)	2 (5.7)	2 (4.3)
Collection after the first month	25 (24.3)	13 (14.0)	14 (40.0)	5 (10.6)
	Exploratory laparotomy N (%)	**Diagnosis N (%)**	**Treatment onset N (%)**	**Interview N (%)**
Total number of cases	69 (58.5)	118 (100)	73 (61.9)	115 (97.5)
Collection of toenails ≥15 days before the clinical event	9 (13.0)	13 (11.0)	13 (17.8)	2 (1.7)
Collection in the 2nd previous week	6 (8.7)	12 (10.2)	5 (6.8)	4 (3.5)
Collection in the previous week	17 (24.6)	25 (21.2)	19 (26.0)	12 (10.4)
Collection in the same day	4 (5.8)	12 (10.2)	6 (8.2)	67 (58.3)
Collection in the following week	13 (18.8)	25 (21.2)	13 (17.8)	23 (20.0)
Collection in the 2nd following week	8 (11.6)	14 (11.9)	7 (9.6)	4 (3.5)
Collection ≥ 15 following days	12 (17.4)	17 (14.4)	10 (13.7)	3 (2.6)

CT: Computerized axial tomography. ERCP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography.


Subject with <2 diagnostic test before toenails collection
Subject with 2 diagnostic tests before toenails collection
Subject with 3 diagnostic tests before toenails collection
Subject with 4 or 5 diagnostic tests before toenails collection
0
60
120
180
240
300
360
420
Time interval from first symptom to toenails collection (days)

5. Discussió

En aquest apartat s'amplien breument alguns aspectes poc comentats en els articles que formen el nucli de la tesi i es resumeixen les principals troballes en relació amb les hipòtesis plantejades en la recerca.

5.1. Principals troballes

Els resultats de la recerca donen suport a les hipòtesis plantejades de que l'exposició laboral és un dels factors causals de les concentracions d'alguns metalls en ungles dels pacients de càncer de pàncrees i que els metalls, elements traça i contaminants emergents com les terres rares i altres elements químics inorgànics es detecten sovint en població general.

No obstant, contràriament al que havíem establert en la hipòtesis general 2, les nostres troballes indiquen que les ungles com a biomarcadors d'exposició en individus que tenen càncer de pàncrees exocrí no estan esbiaixats per processos metabòlics inherents a la malaltia.

5.1.1. Les concentracions de metalls i elements traça en ungles de malalts de càncer de pàncrees estan relacionades amb la història ocupacional dels pacients

Els pacients de càncer de pàncrees exposats laboralment a dissolvents del tipus hidrocarburs aromàtics (AH) tenien concentracions més altes de cadmi, manganès, plom, ferro i vanadi. Els pacients exposats laboralment a pesticides tenien concentracions més elevades de cadmi i manganès. Les concentracions més altes de vanadi, plom i arsènic estaven relacionades amb l'exposició al formaldehid. El vanadi i el plom també es van associar amb l'exposició a dissolvents d'hidrocarburs clorats, i l'arsènic es va relacionar amb l'exposició a hidrocarburs aromàtics policíclics (HAP). A les anàlisis bivariants, les concentracions mitjanes de níquel, coure i zinc no es van veure influenciades per les exposicions ocupacionals avaluades pels higienistes industrials (HI) ni per les avaluades per Finjem. En anàlisis multivariants, les concentracions de coure i zinc es van veure influenciades per les exposicions avaluades per Finjem. L'arsènic només es va veure influenciat per les exposicions ocupacionals avaluades per Finjem.

5.1.2. Les concentracions de metalls i elements traça en ungles de malalts de càncer de pàncrees no es veuen afectades per la progressió de la malaltia

Les concentracions mitjanes dels elements traça de les ungles dels peus estaven dèbilment o gens influïdes per l'interval de temps entre el primer símptoma de càncer de pàncrees i la data de recollida de les ungles dels peus (iST).

Les concentracions de les ungles dels 12 elements traça estaven dèbilment o no influenciades per la progressió de la malaltia o els procediments de diagnòstic. Les concentracions d'alumini van ser lleugerament més altes en subjectes amb un iST més llarg (mitjanes geomètriques ajustades per edat, sexe i estadi tumoral: 11,44 vs. 7,75 µg/g per a iST > cent vint dies vs. ≤ quaranta dies). Hi havia una feble relació inversa de iST amb concentracions de zinc i seleni (diferències màximes d'uns 20 i 0,08 µg/g, respectivament).

L'ajust per múltiples factors no va canviar materialment els resultats.

Les troballes també suggereixen que, amb les comprovacions esmentades, pot ser vàlid utilitzar mostres d'ungla dels peus recollida en el diagnòstic.

A diferència d'altres biomarcadors no es va observar en el present estudi que hi hagués una relació entre els elements traça mesurats en ungles dels peus amb els símptomes de la malaltia; molt probablement perquè les concentracions d'aquests biomarcadors, que no són lipòfils, no estan influenciades pels processos fisiopatològics inherents a la progressió del càncer de pàncrees.

El biaix de la progressió de la malaltia es pot produir quan les mostres biològiques, on s'analitzaran els biomarcadors de l'exposició, es recullen just abans o després del diagnòstic de la malaltia i, també, quan les condicions relacionades i experimentades durant el desenvolupament de la malaltia i al voltant del seu diagnòstic provoquen un canvi en els biomarcadors. Els processos fisiopatològics induïts per malalties tan agressives com el càncer de pàncrees exocrí podrien produir aquests canvis. Relacionats, però diferents, són els requisits metabòlics del tumor. Un tercer mecanisme pot funcionar de la següent manera: símptomes (com ara cansament, pèrdua de gana, pèrdua de pes, dolor abdominal, nàusees) provocats per la malaltia encara subclínica poden produir canvis en la dieta del subjecte que modifiquen la ingesta d'alguns nutrients i posteriorment les seves concentracions corporals. Naturalment, altres canvis en els comportaments promoguts per la malaltia clínicament emergent, però encara no diagnosticada, poden afectar altres factors d'estil de vida (per exemple, el tabaquisme) i les exposicions corresponents. L'efecte comú de tots aquests processos és que els biomarcadors d'exposició alterats per la malaltia, i mesurats al voltant del moment del diagnòstic, no tenen importància etiològica, és a dir, no reflecteixen les exposicions causalment rellevants que es van produir en el passat més llunyà. Davant d'aquesta possibilitat vam fer l'estudi fent servir les ungles com a biomarcadors. La conclusió que en vam treure és que en el nostre estudi no s'estaria produint (o molt dèbilment) aquest biaix, pel qual seria correcte utilitzar aquests biomarcadors. S'haurà de ser cautelós en estudis futurs que incloguin la determinació de concentracions d'alumini, del qual vam detectar que els nivells augmentaven lleugerament amb l'augment de l'iST, i els que incloguin la determinació de les concentracions de zinc i seleni, que vam detectar que disminuïen lleugerament.

5.1.3. Dels 50 metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics, 14 es detecten en el 70% de la població general adulta de Barcelona i les seves concentracions estan relacionades amb variables sociodemogràfiques

Fruit dels resultats de la recerca, es van detectar els 50 productes químics estudiats, inclosos 26 REE i elements minoritaris. El nombre més petit de substàncies químiques detectades en una persona va ser d'11, i el més gran, de 39. El plom, el mercuri, el cadmi o l'arsènic es van detectar a la gran majoria de la població. La mitjana de substàncies inorgàniques detectades per persona va ser de 17. Si traiem els elements essencials, la mitjana de substàncies detectades per persona baixava a 11. Es van detectar plom, plata, arsènic, cadmi, mercuri, antimoni, estronci, tal·li i sis elements essencials en més del 70% de la població. Les terres rares i elements minoritaris detectats amb més freqüència van ser l'europi (62%), el tuli (56%), l'or (41%), l'indi (31%), el ruteni (24%) i el tàntal (20%). Les classes socials ocupacionals menys benestants tenien percentatges més elevats de detecció d'algunes terres rares. Les concentracions mitjanes de plata, arsènic, cadmi i mercuri van ser: 0,091, 3,01, 0,309 i 3,33 ng/ml, respectivament. Les dones tenien concentracions mitjanes més baixes que els homes de plom (1,47 vs. 2,04 µg/dl, respectivament), ferro i zinc, i concentracions més altes de coure i manganès. La influència de les característiques sociodemogràfiques en les concentracions químiques difereix segons el sexe.

5.1.4. Altres consideracions

Les exposicions ocupacionals varien a mida que la societat evoluciona. Una de les principals troballes confirma que les concentracions de metalls i elements traça en ungles de malalts de càncer de pàncrees estan relacionades amb la història ocupacional dels pacients, especialment a exposicions a hidrocarburs aromàtics, pesticides i formaldehid. La instauració de polítiques de protecció laboral en els últims anys haurien d'haver reduït aquest risc, així que no podem saber si es repetiria en una cohort actual de pacients de càncer de pàncrees, però sí que seria interessant estudiar en aquesta nova cohort si hi ha hagut exposició laboral a terres rares i altres contaminants químics més recents. A la Xina, un dels principals productors i consumidors d'aquests elements químics, ja s'estan estudiant els efectes en la salut, i les conclusions principals son que les concentracions en sang de terres rares en treballadors exposats a aquests contaminants són molt superiors als no exposats apart dels factors sociodemogràfics com ara el temps de residència i el tipus de treball[209]. Les nostres troballes sobre els contaminants emergents en la població general de Barcelona són molt importants per evidenciar la necessitat de biomonitorització tant en l'àmbit de població general com en el de les exposicions laborals, així com la generació de suficient evidència científica per a determinar els seus efectes en la salut.

5.2 Aspectes metodològics: limitacions i fortaleses

5.2.1. Biaixos i variables de confusió

La recerca sobre les concentracions de metalls i altres contaminants emergents en població general i en malalts de càncer de pàncrees sintetitzada en aquesta tesi correspon a estudis observacionals, ja que no seria ni ètic ni factible fer estudis

experimentals d'exposició a aquests contaminants. Els estudis observacionals tenen la limitació inherent de no poder controlar totes les variables de confusió[76,210].

En cadascun dels articles s'han tractat i discutit els possibles biaixos i variables de confusió, de manera que en aquest apartat esmento només aquells de caràcter general que poden afectar a la recerca de la tesi.

-Dades autodeclarades:

Tant en el cas de l'estudi PANKRAS II com en l'estudi de biomonitorització de contaminants químics en una mostra de la població general de Barcelona, part de la informació utilitzada és autodeclarada, és a dir, referida per la persona participant en l'estudi o per un familiar o acompanyant. Concretament, a l'estudi PANKRAS II la informació sociodemogràfica i d'estil de vida (dieta, ocupació o hàbits tòxics) és autoreferenciada, fet que comporta un possible biaix de memòria. La informació clínica, en canvi, es va contrastar amb la història clínica del pacient (vegeu el capítol de Metodologia). En l'estudi de biomonitorització, per exemple, és autodeclarada la informació utilitzada sobre canvi de pes, recepció de lactància materna durant la infància o, en les dones, paritat i lactància dels fills/filles. De fet, en aquest estudi totes les dades són autoreferenciades excepte les antropomètriques i òbviament les de concentracions de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics[83].

-Manca de dades sobre dieta i altres fonts d'exposició:

La manca d'informació sobre la dieta dels participants és una de les limitacions en el cas de l'estudi de biomonitorització de contaminants químics en ciutadans de Barcelona, ja que aquesta informació no es recollia. En cap cas, el fet de no tenir dades de dieta pot esbiaixar o confondre les concentracions estudiades, però sí que podria tenir un efecte en l'estudi de la influència de les variables sociodemogràfiques en aquestes concentracions. En població no exposada laboralment la dieta és la principal font d'exposició de metalls i altres contaminants emergents estudiats[84,211]. Tot i que les concentracions d'aquests contaminants en els aliments en el temps pot variar, se sap que hi ha determinats aliments que són fonts importants d'exposició. És el cas del peix blau, com s'ha comentat prèviament (apartat 1.6), que acumula les concentracions més altes de metalls pesants, especialment el mercuri[111,112]. Vegeu també els nivells detectats i l'estimació de la ingesta d'arsènic, cadmi, mercuri i plom en els estudis de dieta total que ha anat realitzant l'Agència de Salut Alimentària de Catalunya (ACSA)[211].

5.2.2. Disseny de l'estudi

Si haguéssim d'assenyalar algunes limitacions de l'estudi PANKRAS II, una seria que la mida de la mostra és relativament petita i, l'altra, que els factors no mesurats poden estar potencialment relacionats amb les concentracions d'elements traça, com per exemple l'índex de massa corporal (IMC). Tot i això, és important tenir en compte que el PANKRAS II és un dels estudis de pacients de càncer de pàncrees més grans fets fins al dia d'avui, i la quantitat d'informació recollida per entrevistadors entrenats (vegeu Annex 2) és extensa.

La varietat d'instruments de mesura de les exposicions ocupacionals, l'ISCO, així com les mesures dels higienistes industrials i les mesures basades en la matriu finesa Finjem, són un punt fort de l'estudi de la influència de l'ocupació en les concentracions de metalls en malalts de càncer de pàncrees. L'ISCO és un estàndard internacional de classificació que permet comparar dades amb estudis similars d'altres països. Això captura exposicions relacionades amb totes les tasques acomplertes per una ocupació determinada. Finjem és una matriu que captura l'exposició a 21 agents seleccionats començant amb una probabilitat baixa (5%) d'exposició a cada agent. Per tant, és un enfocament bastant sensible. L'avaluació per part dels higienistes industrials es va centrar en 22 presumptes carcinògens i l'assignació de l'exposició a cadascun d'ells necessitava una alta evidència de la presència de l'agent; així doncs, aquesta matriu es pot considerar més específica.

Una de les fortaleses de l'estudi PANKRAS II és l'extensa quantitat d'informació recollida per entrevistadors entrenats (vegeu Annex 2), el que ha permès la inclusió de variables de dieta i la comparació de resultats, tenint-les en compte com a variables de confusió respecte del model que no inclou les variables de dieta en la determinació de la influència de la història ocupacional en les concentracions de metalls en ungles del peu de malalts de càncer de pàncrees, així com la possibilitat estudiar també altres variables de confusió d'hàbits tòxics com el tabac, el cafè i el consum d'alcohol. La dieta és una de les principals fonts d'elements traça[212]. La inclusió de la dieta és necessària per avaluar el possible paper de la dieta en el canvi de la influència de les exposicions ocupacionals sobre les concentracions dels elements traça[213]. En la majoria de models, la inclusió de la dieta sí que va canviar la influència de l' exposició ocupacional en les concentracions d'elements traça.

Tot i que l'exposició ocupacional o no ocupacional a alguns metalls s'ha relacionat amb el càncer de pàncrees exocrí i altres malalties, l'evidència científica és limitada perquè hi ha molt pocs estudis que utilitzin biomarcadors. El fet d'incloure biomarcadors a la nostra recerca és una altra de les seves fortaleses. Fins on sabem, hi ha molt pocs estudis que relacionin la història ocupacional del pacient i les concentracions d'elements traça, no només en el cas del càncer de pàncrees exocrí sinó en qualsevol altre càncer[214,215]. És cert que no hi ha avui en dia valors de referència de les concentracions dels 12 metalls determinats en ungles del peu (cadmi, arsènic, seleni, níquel, plom, crom, manganès, alumini, ferro, vanadi, coure i zinc)[216] amb el que no podem comparar els valors obtinguts a l'estudi, ni concloure si les nostres troballes en malalts de càncer de pàncrees exocrí estan per sota o per sobre de les concentracions habituals, perquè els valors de referència en sang i sèrum són diferents, però això és precisament una altra fortalesa de l'estudi, la contribució a la generació de dades per a construir un cos d'evidència que permeti generar aquests valors de referència en la matriu ungles de peu.

Pel que fa a l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB), una de les seves fortaleses és l'ús de sang completa com a biomarcador a part de la recollida de les dades sociodemogràfiques, cosa que ha permès determinar les concentracions de metalls, elements traça, terres rares i altres contaminants químics inorgànics, entre altres contaminants ambientals, i conèixer-ne la distribució en població general adulta de Barcelona.

Tot i que la mida de la nostra mostra dins de l'ESB era modesta en termes generals, moltes estimacions dels efectes eren prou precises. Es van seleccionar subjectes d'una mostra representativa de la ciutat i es van utilitzar ponderacions de les mostres per compensar les diferències d'edat i sexe. Per tant, es va garantir la representativitat de la població adulta no institucionalitzada de la ciutat de Barcelona. A més, els indicadors rellevants –que no solen formar part de les enquestes de biovigilància– es van recollir personalment (per exemple, els canvis de pes, la lactància i les dades antropomètriques que van ser avaluades per infermeres). No obstant això, no es va recopilar informació sobre possibles antecedents laborals d'exposició o de viure a prop de fonts puntuals d'exposició. Per tot això, si bé la representativitat de la mostra és una fortalesa, no és menys cert que la manca d'informació sobre les exposicions n'és una limitació.

Segons el nostre coneixement, no hi ha cap altre estudi de biomonitorització dels 50 químics analitzats (metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics) que hagi avaluat l'associació de la concentració d'aquests metalls amb el canvi de pes els últims sis mesos. Només es van trobar associacions de canvi de pes amb tres elements: les concentracions sanguínies de plom eren més altes entre els homes que havien guanyat 4-5 kg en els sis mesos anteriors a la presa de sang, mentre que la pèrdua de 4-5 kg va ser associada a concentracions sanguínies més elevades de plata i estronci.

5.2.3. Mesura de l'exposició

Els problemes en l'ús de les ungles dels peus com a matriu per a la mesura de biomarcadors inclouen la variabilitat en la taxa de creixement, la contaminació externa i els protocols inconsistents per a la recollida i l'anàlisi. A l'estudi PANKRAS II la recollida de mostres es va dur a terme a l'hospital. La recollida d'ungles dels peus va ser similar per a tots els pacients de l'estudi i la contaminació externa de les ungles es va minimitzar amb la recollida i el raspatge de les ungles dels peus immediatament després del bany i, també, amb la sonicació de les ungles al laboratori abans de l'anàlisi. Es van analitzar totes les ungles simultàniament al laboratori. Una limitació seria, probablement, que el temps de creixement de l'ungla depèn de la mida del dit del peu, fet que implica una variabilitat en el temps d'exposició que representa el biomarcador; tanmateix, els nostres retalls eren del dit gros. Tots els passos de preparació de la mostra es van registrar gravimètricament i es van fer servir mètodes d'última generació en un laboratori de referència.

Per avaluar de manera més directa els canvis longitudinals i individuals al llarg del temps (fins i tot abans de l'inici subclínic de la malaltia) i la variabilitat intraindividual, seria interessant recollir mostres repetides d'ungles dels peus durant tota la duració de l'estudi dels membres individuals. El problema és que aquestes mostres poques vegades estan disponibles en estudis grans per les dificultats òbvies, tant de recursos com de disponibilitat, en el cas dels pacients o participants de l'estudi.

A l'hora de seleccionar biomarcadors, també és fonamental tenir en compte la finestra d'exposició d'interès. La majoria de les poblacions estan exposades crònicament a metalls en el rang de baix a moderat, però molts biomarcadors reflecteixen exposicions recents. En aquest sentit, les ungles dels peus són biomarcadors

emergents. Ara bé, si bé les ungles són biomarcadors fiables d'exposició a llarg termini a l'arsènic, el mercuri, el manganès i el seleni, cal més recerca per entendre el paper de les ungles com a biomarcadors d'exposició a altres metalls. En anàlisis epidemiològiques multi metall habitualment es determinen fins a 12 metalls, incloent-hi 8 elements no essencials (arsènic, bari, cadmi, plom, mercuri, níquel, estany i urani) i 4 elements essencials (manganès, molibdè, seleni i zinc).

A la població general les concentracions en sang d'elements essencials generalment es mantenen dins d'un rang de nivells relativament constant, en gran part a causa dels mecanismes compensatoris homeostàtics[217]. Tot i l'existència d'aquests mecanismes per mantenir els elements essencials dins dels límits fisiològics, és sabut que alguns d'aquests elements són cancerígens (níquel, crom) o neurotòxics (manganès), sent aquest un motiu addicional per a la seva biovigilància. Així, les concentracions en sang dels elements essencials aquí indicats s'han d'interpretar amb precaució. Tot i això, els resultats poden ser utilitzats per generar hipòtesis sobre mecanismes homeostàtics en diferents poblacions o servir per identificar factors que poden influir en l'homeostàtica de mecanismes compensatoris. Les nostres troballes no indiquen ni impliquen que la concentració sanguínia reflecteixi l'exposició real, ja que els biomarcadors integren les exposicions, la toxicocinètica i la d'altres processos. Els resultats del zinc s'han d'interpretar amb precaució, tenint en compte que les concentracions urinàries poden ser més fiables que les concentracions en sang degudes a l'homeòstasi a la sang[218,219]. Aquesta podria ser una debilitat de l'estudi.

L'estudi dels 50 metalls, terres rares i altres substàncies químiques es va fer amb sang sencera. Se sap que és un bon biomarcador d'exposició a l'arsènic, el cadmi, el plom, el mercuri i l'estany, però no és un bon indicador per al bari, el níquel i l'urani. Per a alguns metalls essencials, la interpretació dels biomarcadors de sang sencera no és clara. Hi ha tan pocs estudis per als restants 38 metalls, terres rares i altres substàncies químiques, que cal més recerca per entendre el paper de la sang sencera com a biomarcador de l'exposició a altres metalls[218].

Les matrius biològiques són complexes i més encara pel que fa a la seva relació amb els compostos tòxics. Les característiques toxicocinètiques relacionades amb la seva absorció i distribució es tradueixen en una enorme complexitat, sobretot quan s'utilitza una sola matriu per mesurar 50 elements diferents. Un exemple és el plom, l'afinitat del qual pels glòbuls vermells fa que la seva determinació en sèrum sigui més limitada. En el present estudi, hem escollit la matriu que permet una millor comprensió del nombre més gran d'elements. Tot i que aquesta pot no ser la millor opció per a alguns d'ells, és la millor opció per a la majoria d'ells. Aquesta també és una fortalesa de l'estudi; l'ús de diferents matrius per analitzar els diferents elements químics hauria complicat tant l'anàlisi com la presa de mostres dels voluntaris.

5.2.4. Validesa externa

Les concentracions d'alumini, cadmi, crom, níquel i plom en les ungles dels peus dels pacients de càncer de pàncrees de l'estudi PANKRAS II eren similars a les concentracions publicades en altres estudis d'exposició de metalls en la mateixa matriu[220].

Les diferències en les metodologies utilitzades per a la determinació dels metalls en ungles respecte a la recollida de les mostres, la seva preparació, l'anàlisi i el control de qualitat en els diferents estudis existents a la literatura, expliquen en part algunes diferències en les freqüències i concentracions de detecció observades (límits de detecció/quantificació de l'anàlisi, mètodes i dispositius, matriu de mostra[221,222]) Com ja s'ha comentat anteriorment, mentre que per a elements químics com l'arsènic, el cadmi, el plom, el mercuri i l'estany, la sang sencera és una matriu adequada, per al bari, el níquel i l'urani ho és menys. Les dades de què disposem són insuficients i caldrien més estudis per aclarir-ho[210,218].

Les mostres de l'estudi PANKRAS són de fa trenta anys, i en aquest període el teixit productiu espanyol ha canviat força, de manera que les exposicions laborals, així com les prohibicions de certs plaguicides, herbicides, etc., també s'han vist modificades, especialment a Europa. De tota manera, les conclusions a les quals s'han arribat en aquesta recerca pel que fa a la influència de la història ocupacional en les concentracions de metalls en malalts de càncer de pàncrees continuen sent vigents als països en vies de desenvolupament, on el teixit productiu actual és semblant al de l'Espanya d'aleshores i on la legislació d'ús de plaguicides i herbicides és més laxa. D'altra banda, les noves generacions de nano pesticides inclouen en molts casos nanopartícules metàl·liques, de manera que el risc d'exposició s'haurà de continuar estudiant[223].

Les estimacions de concentració del percentil 95 de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics trobades a la població general de Barcelona estaven per sota dels valors d'orientació per a la majoria dels productes químics amb HB2GV disponibles per a sang completa[224]. La concentració màxima trobada d'alumini, bismut, cadmi, mercuri, molibdè, seleni, plata, titani i zinc està per sota dels valors tabulats avui en dia en sang[225].

5.3. Implicacions per a la salut pública

Les possibles implicacions per a la salut pública, sanitàries i socials dels resultats d'aquesta tesi, referents a la biomonitorització de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics, posen de manifest que els metalls i els contaminants emergents són problemes sistèmics[78] que demanen una visió poblacional i que no poden ser valorats només des d'un punt de vista individual. La Comissió Europea està fent un esforç en la regulació del contingut de plom, cadmi, mercuri, arsènic i estany en els aliments[226], així com en l'avaluació de les propietats de disrupció endocrina de certs metalls i pesticides en els productes de protecció de les plantes de plagues, malalties i males herbes[227].

Tot i que cada cop més països tenen programes de biomonitorització (Vegeu apartat 1.4 Biomonitorització), la generalització de la contaminació i l'aparició de nous contaminants emergents, terres rares i altres substàncies químiques descrites en aquesta tesi i d'altres, emfatitza la necessitat que a Catalunya, a la resta d'Espanya i al conjunt d'Europa es desenvolupin nous programes de biomonitorització que permetin dur a terme un seguiment periòdic, no només de les concentracions poblacionals dels compostos coneguts, sinó també dels molts altres compostos emergents als quals estem exposats diàriament[228]. Aquests programes de vigilància de la contaminació

haurien de considerar diferents variables sociodemogràfiques, com l'edat, el sexe, el nivell educatiu, la classe social i l'ocupació que poden influir tant en la participació en els estudis com en les concentracions corporals dels contaminants estudiats. També caldria abordar la comunicació dels resultats individuals als participants, els resultats generals a la societat i com es traslladarien les possibles accions al regulador, en aquest cas la Comissió Europea[229,230]. Un exemple d'èxit de les polítiques ambientals aplicades en l'àmbit internacional seria el Conveni d'Estocolm[231] sobre els contaminants ambientals persistents que, com hem pogut observar en altres recerques del nostre grup[208], ha tingut una repercussió molt beneficiosa a escala poblacional. A més aquests programes de biomonitorització permetrien utilitzar les mostres recollides per estudiar altres contaminants. Al nostre mateix grup d'investigació es van analitzar els efectes de les concentracions corporals d'un nombre important de compostos tòxics persistents i d'altres elements químics sobre el risc d'infecció de SARS-CoV-2 i el desenvolupament de COVID-19 amb les mostres de sang de l'Enquesta de Salut Pública de Barcelona[232,233].

El coneixement sobre les implicacions de l'exposició a metalls, elements essencials, terres rares i altres substàncies químiques i la seva contribució al desenvolupament de malalties cardiovasculars[234], malalties renals[235,236,237], alguns càncers[15,238,239], resultats adversos durant el part[240,241,242] i afectacions neurocognitives[243], entre d'altres, posen de manifest que part de la càrrega de malaltia de la societat pot ser deguda a la contaminació general de la població per aquest tipus de compostos. A més, el fet que estiguem exposats simultàniament a múltiples compostos i els efectes que se'n poden derivar, també emfatitza la necessitat de protegir-nos com a societat d'aquestes exposicions[229,230].

Les troballes respecte a la influència de les exposicions ocupacionals en les concentracions de metalls i elements traça en ungles del peu dels pacients de càncer de l'estudi PANKRAS II, conviden a fer una reflexió sobre si els elements de protecció individual per a les persones exposades a pesticides i altres contaminants ambientals són suficients. Més tenint en compte que tant les exposicions com els riscos van evolucionant, no només en el cas de les noves generacions de nanopesticides, que inclouen en molts casos nanopartícules metàl·liques, sinó també en l'exposició a altres contaminants emergents, com ja s'ha explicat[28,223,224,225]. D'aquí la necessitat que des dels diferents àmbits públics es continuïn fent estudis epidemiològics que estudiïn el risc d'aquestes noves exposicions.

Els resultats obtinguts sustenten l'ús de les ungles de dit gros del peu com a biomarcadors d'exposicions a llarg termini de metalls i elements traça i com a biomarcadors gens o dèbilment influïts per la progressió de la malaltia[27,28]. Els estudis epidemiològics que tinguin com a objectiu l'estudi de les exposicions a llarg termini, així com aquells que incloguin la presa de mostra a pacients en el moment del diagnòstic i durant l'evolució de la malaltia, podrien utilitzar aquest biomarcador emergent.

5.4. Continuïtat i futures línies de recerca

La recerca realitzada en aquesta tesi podria tenir continuïtat tant en el sentit d'augmentar el cos d'evidència per als metalls més coneguts pels seus efectes nocius

en la salut pública, com ara l'arsènic, el cadmi, el plom i el mercuri, com pels contaminants emergents, terres rares i altres substàncies químiques dels que tenim menys coneixement sobre la seva extensió en població general i menys evidència dels seus efectes nocius en la salut a causa de la manca d'estudis. Les dades sobre pressió ambiental de les terres rares incloses en aquest estudi no estan disponibles al portal europeu d'emissions industrials perquè no consten en la llista de 91 contaminants d'informes anuals obligatoris[244]. Novament, calen més estudis per analitzar l'impacte en la salut d'aquests contaminants.

La implementació d'un programa de biomonitorització en l'àmbit de Catalunya de les concentracions de metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics, permetria fer el seguiment de la contaminació al llarg del temps.

Si es plantegés un projecte similar en l'àmbit d'Espanya, les dades obtingudes en la recerca realitzada en aquesta tesi servirien com a bon punt de referència, juntament amb les existents en un estudi d'Andalusia i un de Canàries, per valorar l'evolució de les concentracions d'aquests contaminants en la població general[67,68].

Finalment, cal remarcar la necessitat de dur a terme estudis amb dissenys longitudinals prospectius en població general durant períodes llargs de seguiment, que permetin refutar o confirmar els resultats obtinguts referents a alguns efectes adversos en la salut i planificar polítiques de prevenció. Aquest tipus d'estudis, que a més integressin aspectes de les ciències socials, també serien d'interès per determinar el paper que juguen els factors socioeconòmics i culturals, així com les exposicions laborals emergents entre altres possibles determinants en l'exposició a contaminants al llarg de la vida i en períodes que puguin ser especialment crítics.

Per a estudis futurs, els nostres resultats justifiquen comprovar els possibles efectes de la progressió de la malaltia sobre els nivells de les ungles dels peus pel que fa a l'alumini, el zinc i el seleni.

Estudis futurs podrien confirmar si les concentracions a diagnòstic de zinc són inferiors en pacients amb tumors més disseminats que amb tumors més localitzats. Queda per veure si la magnitud feble dels canvis de concentracions que tenim observats (uns 20 µg/g o menys) és aplicable a altres estudis; si ho és, pot ser que no sigui eficient per mesurar la cronologia dels símptomes tan exhaustivament com ho vam fer i es podrien plantejar alternatives més senzilles.

El manganès etilenebis (maneb) s'utilitza àmpliament com a fungicida i la seva toxicitat és ben coneguda. Tanmateix, no hi ha informes sobre la relació entre l'exposició al maneb i les concentracions corporals de manganès. Hi ha una gran quantitat de literatura sobre l'exposició al fosfur d'alumini en l'àmbit laboral, però no hi ha informes d'associació entre l'exposició al fosfur d'alumini i les concentracions corporals d'alumini. Les investigacions posteriors haurien d'aclarir el possible paper del manganès i de l'alumini en el risc de càncer de pàncrees exocrí, sense mediació per l'exposició a pesticides.

Futures línies de recerca podien incloure l'estudi de les múltiples exposicions ambientals humanes diàries i el seu impacte en salut i el desenvolupament de noves eines estadístiques que permetin abordar les dificultats que presenten l'estudi de mescles de contaminants[245] en la línia de programes com el PRIME (Powering Research Through Innovative Methods for Mixtures in Epidemiology) i el programa de

recerca de mescles del NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences). La disponibilitat de les dades de concentracions de metalls i elements traça en ungles del peu i de les concentracions de contaminants orgànics persistents (COPs) en sèrum de l'estudi PANKRAS II, permetrien estudiar les possibles interaccions i/o sinèrgies entre els contaminants i els seus efectes en l'etiologia del càncer de pàncrees exocrí. Al nostre grup de recerca s'estan investigant els efectes i els mediadors de les concentracions individuals, en alguns casos, i de les barreges de 148 contaminants mesurats el 2016-2027 (entre els quals s'inclouen PFAS, metalls, ftalats, fenols i altres substàncies relacionades també amb els plàstics) sobre la resposta immunològica humoral i cel·lular a la infecció per SARS-CoV-2, sobre la resposta vacunal i sobre el curs de la COVID-19[246,247].

Poc se sap també sobre la toxicocinètica i la toxicodinàmica dels elements traça, dels metalls pesants i altres elements químics inorgànics en les seves diferents formes, estats d'oxidació, i com això afecta la seva biodisponibiltat. En aquesta tesi hem pogut estudiar que l'indi, l'or, el platí, el beril·li, l'urani, el ceri i el lantà es detecten amb més freqüència en participants amb sobrepès i obesos. L'índex de massa corporal també s'associa positivament amb concentracions d'arsènic, mercuri, seleni i zinc en els homes. En canvi, s'han trobat freqüències de detecció més baixes de cobalt en participants obesos, fet que també s'ha observat en un estudi prospectiu recent[248]. Alguns metalls, com el mercuri, el plom i l'arsènic, tenen afinitat pels lípids i s'acumulen al teixit gras[249,250,251]. En una població espanyola, es van detectar nivells de níquel, plom, estany i titani en el 100% de les mostres de teixit adipós de 228 adults, mentre que l'arsènic es va trobar en el 50% d'ells[252]. Això podria explicar les associacions que vam observar amb la pèrdua de pes i l'IMC, però s'hauria d'ampliar la recerca per poder-ne extreure conclusions. Cal entendre com afecten els estats d'oxidació dels metalls i les seves combinacions en la seva biodisponibilitat i acumulació en diferents teixits i òrgans, i veure quina és l'associació amb l'IMC i les variacions de pes. Així doncs, és necessari fer més estudis sobre la biodisponibilitat de metalls en l'organisme, així com les possibles interaccions sistèmiques i entre ells.

Durant la recerca en població general s'han observat algunes correlacions fortes entre les concentracions d'alguns parells de terres rares; per exemple, entre disprosi i holmi o entre ceri i lantà. Aquestes associacions suggereixen un potencial comú de fonts o vies d'exposició que mereixen més investigació. De fet, l'addició d'additius catalítics a base de ceri i lantà en l'oli i en el refinament i la formulació de gasoil és avui dia una pràctica habitual; així, l'exposició als gasos de gasoil pot explicar en part la correlació observada[253].

6. Conclusions

Les principals conclusions, seguint les hipòtesis expressades a l'apartat 2.1, són les següents:

1. S'han observat concentracions més altes de diversos metalls en pacients exposats laboralment a hidrocarburs aromàtics, pesticides, hidrocarburs clorats, dissolvents, formaldehid, compostos volàtils de sofre i PAH. Les troballes suggereixen que aquests elements poden explicar alguns dels riscos laborals notificats anteriorment per a càncer de pàncrees exocrí. Els resultats també mostren ocupacions amb probabilitat de ser una font d'exposició als metalls. Els biomarcadors de l'exposició a elements traça poden ajudar a comprendre el paper dels contaminants químics en l'etiologia del càncer de pàncrees exocrí i, potencialment, d'altres malalties.

2. Les concentracions a les ungles dels 12 elements traça estaven dèbilment influenciades o gens per la progressió de la malaltia o els procediments de diagnòstic del càncer de pàncrees exocrí. Les ungles són, per tant, útils com a biomarcadors per estudis etiològics del càncer de pàncrees exocrí i altres malalties que incloguin la presa de mostra en pacients tant en el moment del diagnòstic com durant l'evolució de la malaltia.

3. Mentre que els contaminants coneguts, com ara el plom, el mercuri, el cadmi o l'arsènic, encara són detectats en la gran majoria de la població, també hi ha nombrosos individus que presenten concentracions de contaminants químics emergents com l'europi, l'indi, el tuli o l'or. Hi ha una clara necessitat de reforçar els projectes actuals de biovigilància amb mostres representatives de la població general per avaluar tendències, fonts i efectes sobre la salut d'aquests contaminants i de les mescles individuals de terres rares i elements químics relacionats. Finalment, ja que les terres rares estan presents a les cadenes alimentàries, en els dispositius d'alta tecnologia, en altres béns de consum i al medi ambient en general, i donat que l'ús d'aquests elements s'està estenent a moltes més aplicacions, s'han d'avaluar els riscos relacionats amb l'exposició, perquè s'espera que la seva concentració en humans augmenti en els pròxims anys.

4. Les característiques sociodemogràfiques i físiques (sexe, edat, classe social, canvi de pes) van influir en les concentracions sanguínies d'alguns dels metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics. Caldria ampliar els programes de biomonitorització existents en població general per avaluar possibles tendències, les fonts d'exposició i els diferents efectes en salut en diferents segments de la població general d'aquests contaminants i les seves mescles.

BIBLIOGRAFIA

[1] Zhao J, Xu L, Sun J, Song M, Wang L, Yuan S, et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from1990 to 2019. BMJ Oncol 2023; 2: e000049. https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000049.

[2] Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi R et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. Nat Rev Clin Oncol 2022; 19: 656-673. https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8.

[3] Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. Gastroenterology 2020;158: 341-353. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.055.

[4] The National Cancer Institute (NCI). Why Is Colorectal Cancer Rising Rapidly among Young Adults? NCI Staff; 2020. Disponible a: https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/colorectal-cancer-rising-younger-adults. [Citat 24 gener 2026]

[5] Zhang J, Ou D, Xie A, Chen D, Li X. Global burden and cross-country health inequalities of early-onset colorectal cancer and its risk factors from 1990 to 2021 and its projection until 2036. BMC Public Health. 2024 Nov 12;24(1):3124. doi: 10.1186/s12889-024-20624-4. PMID: 39533235; PMCID: PMC11556159.

[6] Whitehead, Margaret. "The Concepts and Principles of Equity and Health." Health Promotion International, vol. 6, no. 3, 1991, pp. 217–28. JSTOR, http://www.jstor.org/stable/45152086. Accessed 28 June 2026.

[7] Obeng-Gyasi E, Obeng-Gyasi B. Association of combined lead, cadmium, and mercury with systemic inflammation. Front Public Health 2024; 12: 1385500. https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1385500.

[8] Desnavailles P, Praud D, Le Provost B, Kobayashi H, Deygas F, Amadou A, et al. Trajectories of long-term exposure to PCB153 and Benzo[a]pyrene (BaP) air pollution and risk of breast cancer. Environ Health 2024; 23: 72-16. https://doi.org/10.1186/s12940-024-01106-x.

[9] Odediran A, Obeng-Gyasi E. Association between Combined Metals and PFAS Exposure with Dietary Patterns: A Preliminary Study. Environments 2024; 11: 127. https://doi.org/10.3390/environments11060127.

[10] Rappaport SM. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases. PloS One 2016; 11: e0154387. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154387.

[11] Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21: 5-9. https://doi.org/10.1038/jes.2010.50.

[12] Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N, et al. The Lancet Commission on pollution and health. Lancet 2018; 391: 462-512. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0.

[13] Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, et al. Pollution and health: a progress update Lancet Planet Health 2022; 6: e535-e547.

[14] Karlsson O. Chemical safety and the exposome. Emerg Contam 2023; 9: 100225. https://doi.org/10.1016/j.emcon.2023.100225.

[15] Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. Gut 2012; 61: 1583–1588. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301086.

[16] Malats N, Real FX, Porta M. DDT and pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 328-329. https://doi.org/10.1093/jnci/85.4.328.

[17] Koedrith P, Kim HL, Il Weon J, Seo YR. Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. Int J Hyg Environ Health 2013; 216: 587–598. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.010.

[18] Chen QY, Costa M. A comprehensive review of metal-induced cellular transformation studies. Toxicol Appl Pharmacol 2017; 331: 33–40. https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.004.

[19] Martínez-Morata I, Sobel M, Téllez-Plaza M, Navas-Acien A, Howe CG, Sánchez TR. A State-of-the-Science Review on Metal Biomarkers. Curr Environ Health Rep 2023; 10: 215-249. https://doi.org/10.1007/s40572-023-00402-x.

[20] Needham LL, Calafat AM, Barr DB. Assessing developmental toxicant exposures via biomonitoring. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102: 100–108. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00185.x.

[21] Kritchevsky SB, Wilcosky TC, Morris DL, Truong KN, Tyroler HA. Changes in plasma lipid and lipoprotein cholesterol and weight prior to the diagnosis of cancer. Cancer Res 1991; 51: 3198-3203.

[22] Porta M, Pumarega J, Ferrer-Armengou O, López T, Alguacil J, Malats N, et al. Timing of blood extraction in epidemiologic and proteomic studies: Results and proposals from the PANKRAS II Study. Eur J Epidemiol 2007; 22: 577–588. https://doi.org/10.1007/s10654-007-9149-7.

[23] Porta M, Ferrer-Armengou O, Pumarega J, López T, Crous-Bou M, Alguacil J, et al. Exocrine pancreatic cancer clinical factors were related to timing of blood extraction and influenced serum concentrations of lipids. J Clin Epidemiol 2008; 61: 695–704. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.013.

[24] Porta M, Pumarega J, López T, Jariod M, Marco E, Grimalt JO. Influence of tumor stage, symptoms and time of blood draw on serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2009; 20: 1893–1906. https://doi.org/10.1007/s10552-009-9383-2.

[25] Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Heines E, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007–2013. Int J Hyg Environ Health 2017; 220, 189–200. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.10.006.

[26] Gasull, M, Camargo, J, Pumarega, J, Henríquez-Hernández, L A, Campi, L, Zumbado, M., Contreras-Llanes, M, Oliveras, L, González-Marín, P, Luzardo, O P, Gómez-Gutiérrez, A, Alguacil, J, & Porta, M. Blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and other chemicals in the general adult population of Barcelona: Distribution and associated sociodemographic factors. Sci Total Environ 2024; 909: 168502. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168502.

[27] Camargo J, Pumarega JA, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL, Amaral AFS, Porta M. Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. Environ Int 2019; 127: 216–225. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.037.

[28] Pumarega J, Camargo J, Gasull M, Olshan AF, Soliman A, Chen Y, Richardson D, Alguacil J, Poole C, Trasande L, Porta M. Timing of Toenail Collection and Concentrations of Metals in Pancreatic Cancer. Evidence Against Disease Progression Bias. Expo Health 2022;14: 581-593. https://doi.org/10.1007/s12403-021-00436-2.

[29] Porta M. Genética y salud pública. A: Sierra A, Sáenz MC, Gómez Ll, editores. medicina preventiva y salud pública. Barcelona: Elsevier; 2008:939-948.

[30] Markert B. Presence and Significance of Naturally Occurring Chemical Elements of the Periodic System in the Plant Organism and Consequences for Future Investigations on Inorganic Environmental Chemistry in Ecosystems. Vegetatio 1992; 103: 1–30. https://doi.org/10.1007/bf00033413.

[31] Tullius T D. Principles of Bioinorganic Chemistry. Stephen J. Lippard Jeremy M. Berg Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide. Wolfgang Kaim, Brigitte Schwederski. The Quarterly Review of Biology 1997; *72*: 68–68. https://doi.org/10.1086/419674.

[32] Markert B, Stefan A, and Wünschmann S. Chemical Evolution: The Biological System of the Elements. Springer International Publishing 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14355-2.

[33] LaRiviere MG, Scott AJ, Woodfield WG, Cushing CE, A Bibliography on Cycling of Trace Metals in Freshwater Ecosystems, US Department of Energy, 1978.

[34] Moore MR. Metal Ions in Biological Systems. Volume 20: Concepts on Metal Ion Toxicity. Helmut Sigel. The Quarterly Review of Biology 1987; 62: 130-131. https://doi.org/10.1086/415397.

[35] Hamelink JL, Landrum PF, Bergman H, Benson WH. Bioavailability: physical, chemical, and biological interactions. Lewis Publishers.1994. Disponible a:

https://www.routledge.com/Bioavailability-Physical-Chemical-and-Biological-Interactions/Hamelink-Landrum-Bergman-Benson/p/book/9781566700863. [Citat 24 gener 2026]

[36] Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. Molecular, Clinical and Environmental Toxicology 2012; 133-164. Springer, Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6.

[37] Rahman, Z., & Singh, V. P. (2019). The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb) on the total environment: An overview. Environ Monit Assess 2019; 191: 419. https://doi.org/10.1007/s10661-019-7528-7.

[38] Sigel A, Sigel H, Sigel RKO. Metal ions in toxicology: effects, interactions, interdependencies. De Gruyter. https://doi.org/10.1515/9783110436624.

[39] Aftab T, Hakeem KR. Metals and Metalloids in Soil-Plant-Water Systems: Phytophysiology and Remediation Techniques. 2022; Elsevier Science & Technology. https://doi.org/10.1016/C2021-0-00911-1

[40] Rinklebe J, Shaheen SM. Assessing the mobilization of cadmium, lead, and nickel using a seven-step sequential extraction technique in contaminated floodplain soil profiles along the central Elbe River, Germany. Water Air Soil Pollut 2014; 225: 1-20.

[41] Kelly M. Review of Ecotoxicology. Ecological Fundamentals, Chemical Exposure, and Biological Effects. Edited by Schüurmann and B. Environmental Conservation 1998; 25: 369–371.

[42] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006. Disponible a : https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Cobalt-In-Hard-Metals-And-Cobalt-Sulfate-Gallium-Arsenide-Indium-Phosphide-And-Vanadium-Pentoxide-2006. [Citat 24 gener 2026]

[43] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 93. Carbon Black, Titanium Dioxide Talc. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible a: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Carbon-Black-Titanium-Dioxide-And-Talc-2010. [Citat 24 gener 2026]

[44] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 111. Some Nanomaterials and some Fibres. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. Disponible a: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Nanomaterials-And-Some-Fibres-2017. [Citat 24 gener 2026]

[45] Hund KL, Arrobas D, Fabregas M, Thao P, Laing TJ, Drexhage JR. Minerals for Climate Action: The Mineral Intensity of the Clean Energy Transition (English). Washington, D.C. : World Bank Group; 2023. Disponible a: http://documents.worldbank.org/curated/en/099052423172525564. [Citat 24 gener 2026].

[46] Nordberg GF, Goyer RA, Clarkson TW. Impact of effects of acid precipitation on toxicity of metals, Environ Health Perspec 1985; 63: 169-180. https://doi.org/10.1289/ehp.8563169.

[47] Moldan F, Cosby B J, Wright RF. Modeling Past and Future Acidification of Swedish Lakes. Ambio 2013; 42 : 577-586. https://doi.org/10.1007/s13280-012-0360-8.

[48] Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB, Siegler RW, Blayney MB, Hochberg F, et al. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury N Engl J Med 1998; 338: 1672-1676. https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382305.

[49] Ansari TM, Marr IL, Tariq N. Heavy metals in marine pollution perspective–A mini review. J Appl Sci 2003; 4: 1–20. https://doi.org/10.3923/jas.2004.1.20.

[50] Keshav KA, Rama MK. Distribution, correlation, ecological and health risk assessment of heavy metal contamination in surface soils around an industrial area, Hyderabad, India. Environ Earth Sci 2016; 75:1-17. https://doi.org/10.1007/s12665-015-5151-7.

[51] Saqib S, Zaman W, Ullah F, Majeed I, Ayaz A, Hussain Munis MF. Organometallic Assembling of chitosan-Iron Oxide Nanoparticles with Their Antifungal Evaluation against Rhizopus Oryzae. Appl organomet chem 2019; 33. https://doi.org/10.1002/aoc.5190.

[52] Kim D, Kadam A, Shinde S, Saratale R G, Patra J, Ghodake G. Recent Developments in Nanotechnology Transforming the Agricultural Sector: A Transition Replete with Opportunities. J Sci Food Agri 2018; 98: 849–864. https://doi.org/10.1002/jsfa.8749.

[53] Pappas RS, Polzin GM, Zhang L, Watson CH, Paschal D C, Ashley DL. Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. Food Chem Toxicol 2006; 44: 714-723. https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.10.004.

[54] Saffari A, Daher N, Ruprecht A, De Marco C, Pozzi P, Boffi R, et al. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: comparison of emission rates and secondhand exposure. Environ Sci Process Impacts 2014;16 :2259-2267. https://doi.org/10.1039/C4EM00415A.

[55] Berego YS, Sota SS, Ulsido M, Beyene EM. The contents of essential and toxic metals in coffee beans and soil in Dale Woreda, Sidama Regional State, Southern Ethiopia. PeerJ 2023; 11: e14789. https://doi.org/10.7717/peerj.14789.

[56] Phipps DA. Handbook on the Toxicology of Metals. Volume 1: General Aspects. Friberg L, Nordberg FG, Vouk VB. The Quarterly Review of Biology 1987; *62*: 474–475. https://doi.org/10.1086/415710.

[57] The Community Research and Development Information Service (CORDIS) European coordination action on human biomonitoring 2012. Disponible a: https://cordis.europa.eu/project/id/244237/es. [Citat 24 gener 2026]

[58] Human Biomonitoring for Europe. Emerging chemicals. Disponible a: https://www.hbm4eu.eu/hbm4eu-substances/emerging-substances. [Citat 24 gener 2026]

[59] National Center for Environmental Health. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Disponible a: https://dx.doi.org/10.15620/cdc:133100. [Citat 24 gener 2026]

[60] Environment and Climate Change Canada, Health Canada (ECCC, HC). Screening Assessment: Cobalt and Cobalt-containing Substances. Ottawa: Government of Canada. 2017. Disponible a: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/fact-sheets/chemicals-glance/cobalt.html. [Citat 24 gener 2026].

[61] Environment and Climate Change Canada, Health Canada (ECCC, HC). Screening Assessment: Selenium and Its Compounds, Government of Canada, Ottawa. 2017 Disponible a: https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/screening-assessment-selenium.html. [Citat 24 gener 2026].

[62] Environment and Climate Change Canada, Health Canada (ECCC, HC). Draft Screening Assessment: Zinc and Its Compounds. Ottawa: Government of Canada. 2019. Disponible a: https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/draft-screening-assessment-zinc-compounds.html. [Citat 24 gener 2026].

[63] Environment and Climate Change Canada, Health Canada (ECCC, HC). Draft Screening Assessment: Silver and Its Compounds, Government of Canada, Ottawa. 2020 Disponible a: https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/draft-screening-assessment-silver-compounds.html. [Citat 24 gener 2026].

[64] Environment and Climate Change Canada, Health Canada (ECCC, HC). Draft Screening Assessment: Thallium and Its Compounds, Government of Canada, Ottawa (ON), 2020. Disponible a: https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/draft-screening-assessment-thallium-compounds.html. [Citat 24 gener 2026].

[65] Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of italian subjects. Sci Total Environ 1990; 95:89-105. https://doi.org/10.1016/0048-9697(90)90055-Y.

[66] Alimonti A, Bocca B, Mannella E, Petrucci F, Zennaro F, Cotichini R, et al. Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population. Ann Ist Super Sanità 2005; 41 :181-187.

[67] Henríquez-Hernández L, Romero D, González-Antuña A, Gonzalez-Alzaga B, Zumbado M, Boada LD, et al. Biomonitoring of 45 inorganic elements measured in plasma from Spanish subjects: A cross-sectional study in Andalusian population. Sci Total Environ 2020; 706: 135750. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135750.

[68] Henríquez-Hernández, Zumbado M, Rodríguez-Hernández A, Duarte-Lopes E, Lopes-Ribeiro AL, Alfama PM, et al. Human biomonitoring of inorganic elements in a representative sample of the general population from Cape Verde: Results from the PERVEMAC-II study, Chemosphere 2023; 339: 139594. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139594.

[69] Zhaojin Cao, Shaobin Lin, Feng Zhao, Yuebin Lv, Yingli Qu, Xiaojian Hu, et al. Cohort profile: China National Human Biomonitoring (CNHBM)—A nationally representative, prospective cohort in Chinese population, Environ Int 2021; 146: 106252. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106252.

[70] Alimonti A. Programme for Biomonitoring the Italian Population Exposure (PROBE): Internal Dose of Metals. Roma: Instituto superiore di sanità, 2011.

[71] Fréry N, Vandentorren S, Etchevers A, Fillol C. Highlights of recent studies and future plans for the French human biomonitoring (HBM) programme. Int. J Hyg Environ Health 2012; 215: 127–132. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.008.

[72] Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi S, et al. Korea national survey for environmental pollutants in the human body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. Int J Hyg Environ Health 2012; 215: 449–457. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.01.002.

[73] Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GERES): human biomonitoring Temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. Int J Hyg Environ Health 2007; 210: 271–297. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.034.

[74] López-Bellido Garrido FJ, López Bellido L. Selenium and health; reference values and current status of Spanish population. Nutr Hosp 2013; 28: 1396–1406. https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.5.6634.

[75] Porta M, Pumarega J, Gasull M, Aguilar R, Henríquez-Hernández LA, Basagana X, et al. Individual blood concentrations of persistent organic pollutants and chemical elements, and COVID-19: a prospective cohort study in Barcelona. Environ Res 2023; 223: 115419. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115419.

[76] Porta M, Greenland S, Hernan M, dos Santos Silva I, Last JM, eds. A dictionary of epidemiology. 6ª ed. Nova York: Oxford University Press; 2014. https://doi.org/10.1093/acref/9780195314496.001.0001.

[77] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Adult blood lead epidemiology and surveillance (ABLE). Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. https://www.cdc.gov/niosh/lead/programs/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/default.html.

[78] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs based on the documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2022. Disponible a: https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/.[Citat 24 gener 2026].

[79] Deutsche Forschungsgemeinschaft, Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. List of MAK and BAT values 2023, Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report 59 2023. Disponible a: https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2023/Iss2/Doc002/mbwl_2023_eng.pdf. [Citat 24 gener 2026].

[80] Health and Safe executive (HSE). Biological monitoring guidance values. In: EH40/2005 Workplace exposure limits, 4th edition. Liverpool, UK: Health and Safety Executive. 2020. Disponible a: https://www.hse.gov.uk/pubns/books/eh40.htm. [Citat 24 gener 2026].

[81] French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). Biological limit values for chemicals used in the workplace. Maisons-Alfort: French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety. 2019. Disponible a:

https://www.anses.fr/en/content/biological-limit-values-chemicals-used-workplace. [Citat 24 gener 2026]

[82] Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). Limit values at the workplace. MAK/BAT values (explanations) physical influences, physical loads. Swiss Accident Insurance Fund (SUVA). 2019. Disponible a : https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/limit-values-switzerland/index-2.jsp. [Citat 24 gener 2026]

[83] Porta M, Pumarega J, Henríquez-Hernández L, Gasull M, Bartoll X, Arrebola J, et al. Reductions in blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Barcelona from 2006 to 2016, Sci Total Environ 2021; 777: 146013. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146013.

[84] Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Enquestes de salut Barcelona, ASPB 2020. Disponible a: https://www.aspb.cat/arees/la-salut-en-xifres/enquestes-de-salut/, [Citat 24 gener 2026].

[85] Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, Borrell C, Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants, Chemosphere, Volume 76, Issue 2,2009, pp 216-225,ISSN 0045-6535, https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.03.030.

[86] Nordberg G, Max Costa. Handbook on the toxicology of metals. Volume II, Specific Metals, chapter 7. Gunnar F. Nordberg and Max Costa. 2021. Academic Press. https://doi.org/10.1016/C2019-0-04908-4.

[87] Nordberg G, Max Costa. Handbook on the toxicology of metals. Volume I, General Considerations, chapters 3 and 10 / Gunnar F. Nordberg and Max Costa. 2021. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823292-7.01001-9.

[88] Henríquez-Hernández LA, González-Antuña A, Boada LD, Carranza C, Pérez-Arellano JL, Almeida-González M, et al. Pattern of blood concentrations of 47 elements in two populations from the same geographical area but with different geological origin and lifestyles: Canary Islands (Spain) vs. Morocco. Sci Total Environ 2018; 636: 709–716. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.311.

[89] Hopps, H.C. The biological bases for using hair and nail for analyses of trace elements. Sci Total Environ 1977; 7: 71–89. https://doi.org/10.1016/0048-9697(77)90018-3.

[90] Slotnick MS, Nriagu JO. Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: a review. Environ Res 2006; 102: 125–139. https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.12.001.

[91] Garland M, Morris JS, Rosner BA, Stampfer M J, Spate V L, Baskett CJ, et al. Toenail Trace Element Levels as Biomarkers: Reproducibility over a 6-Year Period. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 1993;2: 493-497.

[92] Bali V, Khajuria Y, Maniyar V, Rai PK, Kumar U, Ghany C, et al. Quantitative analysis of human hairs and nails. Biophys Rev 2023; 15: 401–417. https://doi.org/10.1007/s12551-023-01069-2.

[93] Seremak-Mrozikiewicz A, Ożarowski M, Krupka K, Czerny B. Screening of Trace Elements in Hair of the Female Population with Different Types of Cancers in Wielkopolska Region of Poland. Sci World 2014; 2014: 1–15. https://doi.org/10.1155/2014/953181.

[94] Krogh V, Pala V, Vinceti M, Berrino F, Ganzi A, Micheli A, et al. Toenail selenium as biomarker: reproducibility over a one-year period and factors influencing reproducibility. J Trace Elem Med Biol. 2003;17: 31.

[95] Garland M, Morris JS, Rosner BA, Stampfer MJ, Spate VL, Baskett CJ, et al. Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993;2 :493–497.

[96] Gutiérrez-González E, García-Esquinas E, Larrea-Baz NF, Salcedo-Bellido I , Navas-Acien A, Lope V, et al. Toenails as Biomarker of Exposure to Essential Trace Metals: A Review. Environ res 2019; 179: 108787. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108787.

[97] Alguacil J, Porta M, Benavides FG, Malats N, Kogevinas M, Fernández E, et al. Occupation and Pancreatic Cancer in Spain: A Case-Control Study Based on Job Titles. Int J Epidemiol 2000; 29: 1004–1013. https://doi.org/10.1093/ije/29.6.1004.

[98] Gibb H, Barchowsky A, Bellinger D, Bolger PM, Carrington C, Havelaar HA, et al. Estimates of the 2015 global and regional disease burden from four foodborne metals arsenic, cadmium, lead and methylmercury, Environ Res 2019;174: 188-194. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.062.

[99] Steckling N, Tobollik M, Plass D, Hornberg C, Ericson B, Fuller R. et al. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining, Ann Global Health 2017; 83: 234-247. https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.12.005.

[100] Lezaun M. Intoxicaciones de origen laboral, Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2003; 26: 265-273.

[101] González C A, Agudo A. Occupational Cancer in Spain. Environ Health Perspect 1999;107: 273–277. https://doi.org/10.1289/ehp.107-1566267.

[102] Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el trabajo. Encuestas nacionales de condiciones de trabajo y gestión preventiva. Disponible a: https://www.insst.es/el-observatorio/encuestas/encuestas-nacionales-de-condiciones-de-trabajo-y-gestion-preventiva. [Citat 24 gener 2026]

[103] Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, Benavides F, et al. Risk of Pancreatic Cancer and Occupational Exposures in Spain. The Annals of occupational hygiene 2000; 44: 391–403. https://doi.org/10.1093/annhyg/44.5.391.

[104] Milhalm S. "Cancer among Farmers: A Meta-Analysis." Annals of Epidemiology 1998; 9: 71. https://doi.org/10.1016/s1047-2797(98)00022-2.

[105] Matich EK, Laryea J A, Seely K A, Stahr S, Su L J, Hsu PC. Association between pesticide exposure and colorectal cancer risk and incidence: A systematic review, Ecotoxicol Environ Saf 2021; 219: 112327. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112327.

[106] Amoateng-Adjepong Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among Workers at a Pesticide Manufacturing Plant. J Occup Environ Med 1995: 37: 471–478. https://doi.org/10.1097/00043764-199504000-00020.

[107] Levy BS. Occupational and Environmental Health: Recognizing and Preventing Disease and Injury. Baron SL, Wegman DH Eds; Oxford University Press.

[108] Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas et al. Risk of Pancreatic Cancer and Occupational Exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. Ann Occup Hyg 2000;44: 391-403. https://doi.org/10.1093/annhyg/44.5.391.

[109] Porta M, Malats N, Alguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas [The search of risk factors for pancreatic cancer: practice, patience and paradigms]. Gastroenterol Hepatol. 1997; 20 :259-73.

[110] Gavaldà L, Porta M, Malats N, Piñol JL, Fernández E, Maguire A,et al. Concordancia entre la información facilitada por el paciente y un familiar sobre antecedentes patológicos, consumo de tabaco, de alcohol, de café, y dieta en el cáncer de páncreas exocrino y del sistema biliar extrahepático [Agreement between information supplied by the patient and a family member on medical history, consumption of tobacco, alcohol and coffee and diet in cancer of the exocrine pancreas and extrahepatic biliary tract]. Gac Sanit 1995; 9: 334-342. https://doi.org/10.1016/S0213-9111(95)71258-4

[111] Houssard P, Point D, Tremblay-Boyer L, Allain V, Pethybridge H, Masbou J, et al. A model of mercury distribution in tuna from the western and central Pacific Ocean: influence of physiology, ecology and environmental factors. Environ Sci Technol 2019; 53: 1422-1431. https://doi.org/10.1021/acs.est.8b06058.

[112] National Health System (NHS). Foods to avoid in pregnancy. Fish: Should pregnant and breastfeeding women avoid some types of fish? National Health System 2019; Disponible a: https://www.nhs.uk/common-health-questions/pregnancy/should-pregnant-and-breastfeeding-women-avoid-some-types-of-fish/ [Citat 24 gener 2026].

[113] Sabrina Llop, Jesús Ibarlucea, Jordi Sunyer y Ferran Ballester: Estado actual sobre la exposición alimentaria al mercurio durante el embarazo y la infancia y recomendaciones en salud pública. Gac Sanit vol. 27 nº 3. Barcelona may./jun. 2013. https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.09.002.

[114] https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/publicaciones/seguridad_alimentaria/RECOMENDACIONES_consumo_pescado_MERCURIO_AESAN_WEB.PDF

[115] European Food Safety Authority (EFSA). Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on arsenic in food, EFSA J 2009; 7: 1351[pp199]. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351.

[116] European Food Safety Authority (EFSA), Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food, EFSA J 2009; 980: 1-139. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.980

[117] European Food Safety Authority (EFSA). Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on lead in food, EFSA J 2010; 8:1570 [pp151]. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1570.

[118] European Food Safety Authority (EFSA), Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion Uranium in foodstuffs, in particular mineral water. EFSA J 2009; 1018: 1-59. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1018.

[119] European Food Safety Authority (EFSA), Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water, EFSA J 2015; 13:4002 [pp202]. https://doi.org/10.2903%2Fj.efsa.2015.4002.

[120] US Food and Drug Administration (FDA). Closer to Zero: Reducing Childhood Exposure to Contaminants from Foods. 2025. Disponible a :https://www.fda.gov/food/environmental-contaminants-food/closer-zero-reducing-childhood-exposure-contaminants-foods. [Citat 24 gener 2026].

[121] Davies, IJT. The clinical significance of the essential biological metals, 1972, page 103, Appendix 1, concentration of essential biological metals in normal tissue, https://doi.org/10.1016/B978-0-433-07170-9.50015-6.

[122] Davies, IJT. The clinical significance of the essential biological metals, 1972, page 104, Appendix II - Food content of zinc, copper, manganese and chromium in μg/g, https://doi.org/10.1016/B978-0-433-07170-9.50016-8.

[123] World Health Organization. Ten chemicals of major public health concern: World Health Organization; 2020. Disponible a: https://www.who.int/news-room/photo-story/detail/10-chemicals-of-public-health-concern. [Citat 24 gener 2026].

[124] Tellez-Plaza M, Guallar E, Navas-Acien A. Environmental metals and cardiovascular disease. BMJ. 2018;362: k3435. https://doi.org/10.1136/bmj.k3435.

[125] Orr SE, Bridges CC. Chronic kidney disease and exposure to nephrotoxic metals. Int J Mol Sci. 2017;18: 1039. https://doi.org/10.3390/ijms18051039.

[126] Scammell MK, Sennett CM, Petropoulos ZE, Kamal J, Kaufman JS. Environmental and occupational exposures in kidney disease. Semin Nephrol. 2019;39 :230–243. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.001.

[127] Stammler L, Uhl A, Mayer B, Keller F. Renal effects and carcinogenicity of occupational exposure to uranium: a metaanalysis. Nephron Extrz. 2016; 6: 1-11. https://doi.org/10.1159/000442827.

[128] Chen QY, DesMarais T, Costa M. Metals and mechanisms of carcinogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019; 59: 537–554. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031.

[129] White AJ, O'Brien KM, Niehoff NM, Carroll R, Sandler DP. Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study. Epidemiology. 2019;30(1):20–8. https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000917.

[130] Huang S, Kuang J, Zhou F, Jia Q, Lu Q, Feng C, et al. The association between prenatal cadmium exposure and birth weight: a systematic review and meta-analysis of available evidence. Environ Pollut. 2019; 251: 699–707. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.039.

[131] Kim SS, Meeker JD, Carroll R, Zhao S, Mourgas MJ, Richards MJ, et al. Urinary trace metals individually and in mixtures in association with preterm birth. Environ Int 2018; 121: 582–90. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.052.

[132] Claus Henn B, Ettinger AS, Hopkins MR, Jim R, Amarasiriwardena C, Christiani DC, et al. Prenatal arsenic exposure and birth outcomes among a population residing near a mining-related superfund site. Environ Health Persp 2016; 124: 1308–1315. https://doi.org/10.1289/ehp.1510070.

[133] Shah-Kulkarni S, Lee S, Jeong KS, Hong YC, Park H, Ha M, et al. Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months. Environ Res. 2020; 182: 109122. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109122.

[134] Azeh Engwa G, Udoka Ferdinand P, Nweke Nwalo F, Unachukwu MN. Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. In Poisoning in the Modern World - New Tricks for an Old Dog? IntechOpen 2019; https://doi.org/10.5772/intechopen.82511.

[135] Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. Mol Clin Environ Toxicol 2012; 133–164. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6

[136] Parida L, Patel TN. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review. Environ Monit Assess 2023; 195: 766. https://doi.org/10.1007/s10661-023-11399-z.

[137] Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. Cur Med Chem 2005; 12, 1161–1208. https://doi.org/10.2174/0929867053764635.

[138] Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. Environ Health Perspec 2015; 123: 507–514. https://doi.org/10.1289/ehp.1409149.

[139] Wild CP. International Agency for Research on Cancer. Encyclopedia of Toxicology 2014; 1067–1069. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00402-4.

[140] Kresovich JK, Erdal S, Chen HY, Gann PH, Argos M, Rauscher GH. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. Environ Res. 2019; 177: 108639. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108639.

[141] Wiseman H, Halliwell B: Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem J 1996; 313: 17–29. https://doi.org/10.1042/bj3130017.

[142] Hartwig A, Asmuss M, Ehleben I, Herzer U, Kostelac D, Pelzer A, et al. Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms. Environ Health Perspect 2002; 110: 797–799. https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5797.

[143] Hu X, Stern HM, Ge L, O'Brien C, Haydu L, Honchell CD, et al: Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes. Mol Cancer Res 2009; 7: 511–522. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0107.

[144] Timms KM, Abkevich V, Hughes E, Neff C, Reid J, Morris B, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. Breast Cancer Res 2014; 16:475. https://doi.org/10.1186/s13058-014-0475-x.

[145] Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. Nature 2012; 486: 405–409. https://doi.org/10.1038/nature11154.

[146] Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2013; 18: 63–73. https://doi.org/10.1007/s10911-013-9273-9.

[147] Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, et al. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. Endocrinology 2003; 144: 2425–2436. https://doi.org/10.1210/en.2002-221054.

[148] Darbre PD: Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. J Appl Toxicol 2006; 26: 191–197. https://doi.org/10.1002/jat.1135.

[149] Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME: Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 1558–1568. https://doi.org/10.1158/1055-9965.1558.13.10.

[150] Dey S, Soliman AS, Merajver SD: Xenoestrogens may be the cause of high and increasing rates of hormone receptor positive breast cancer in the world. Med Hypotheses 2009; 72: 652–656. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.10.025.

[151] Li P, Xu J, Shi Y, Ye Y, Chen K, Yang J, et al. Association between Zinc Intake and Risk of Digestive Tract Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Nutr 2014; 33: 415–420. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.001.

[152] Epstein MM, Kasperzyk JL, Andrén O, Giovannucci EL, Wolk A, Håkansson N, et al. Dietary Zinc and Prostate Cancer Survival in a Swedish Cohort123. Am J Clin Nutr 2011; 93: 586–593. https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004804.

[153] Ax E., Garmo, H., Grundmark, B., Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Becker, W., et al. Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk: Report from the Population Based ULSAM Cohort Study of Swedish Men. Nutr Cancer 2014; 66: 77–87. https://doi.org/10.1080/01635581.2014.851712.

[154] Schrauzer GN. Anticarcinogenic Effects of Selenium. Cell Mol Life Sci 2000; 57: 1864–1873. https://doi.org/10.1007/PL00000668.

[155] Razaghi A, Poorebrahim M, Sarhan D, Björnstedt M. Selenium Stimulates the Antitumour Immunity: Insights to Future Research. Eur J Cancer 1990; 155: 256–267. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.013.

[156] García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW. et al. NAT2 Slow Acetylation, GSTM1 Null Genotype, and Risk of Bladder Cancer: Results from the Spanish Bladder Cancer Study and Meta-Analyses." The Lancet (British edition) 2005; 366: 649–659. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67137-1.

[157] Cecchini i Rosell, L. (2006). Variabilitat en el maneig diagnòstic, terapèutic i pronòstic del càncer de bufeta urinària a l'estat espanyol. Anàlisi de cinc àrees geogràfiques i per categoria d'hospital. [Tesi Doctoral]. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Disponible a: http://www.tdx.cat/TDX-0212107-164324.

[158] Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1435–48.

[159] Porta M, Malats N, Jariod M, Grimalt, JO, Rifà J, Carrato A et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. The Lancet 1999; 354: 2125-2129. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04232-4.

[160] Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX. The cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) ΔF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreas cancer. Gut 2001; 48: 70-74. https://doi.org/10.1136/gut.48.1.70.

[161] Real FX, Malats N, Lesca G, Porta M, Chopin S, Lenoir GM, et al. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreas cancer. Gut 2002; 50: 653-657. https://doi.org/10.1136/gut.50.5.653.

[162] Porta M, Pumarega J, Amaral AFS, Genkinger JM, Camargo J, Mucci L, et al. Influence of KRAS mutations, persistent organic pollutants, and trace elements on survival from pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ Res 2020; 190: 109781. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109781.

[163] Gómez-Tomás Á, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallarès N, et al. Concentrations of Trace Elements and KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Environ Mol Mutagen 2019; 60: 693–703. https://doi.org/10.1002/em.22296.

[164] Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomènech E, Gasull M, Garrido JA, et al. Relationships Between Occupational History and Serum Concentrations of Organochlorine Compounds in Exocrine Pancreatic Cancer. Occup Environ Med 2011; 68: 332–338. https://doi.org/10.1136/oem.2009.054197.

[165] Von Hoff DD, Evans DB, Hruban RH, Pancreatic Cancer. Epidemiology. Jones & Bartlett Boston 2005; 103.

[166] Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM, et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84:764-771. https://doi.org/10.1093/jnci/84.10.764.

[167] Fryzek JP, Garabrant DH, Harlow SD, Severson RK, Gillespie BW, Schenk M, et al. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. Int J

Cancer 1997; 72: 62-67. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970703)72:1<62::AID-IJC9>3.0.CO;2-2.

[168] Clary T, Ritz B. Pancreatic cancer mortality and organochlorine pesticide exposure in California, 1989-1996. Am J Ind Med 2003; 43: 306-313. https://doi.org/10.1002/ajim.10188.

[169] Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A, et al. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. Environ Health Perspect 2003; 111: 724-730. https://doi.org/10.1289/ehp.5885.

[170] Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer of the pancreas. In: 4th Ed. New York: Oxford University Press, 2017:721-762. https://doi.org/10.1093/oso/9780190238667.001.0001.

[171] Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. Scand J Work Environ Health 1998; 24:165-174. https://doi.org/10.5271/sjweh.295.

[172] Morales E, Porta M, Vioque J, López T, Mendez MA, Pumarega J, et al. Food and nutrient intakes and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. J Epidemiology and Community Health 1979; 61, 641–649. https://doi.org/10.1136/jech.2007.060632.

[173] Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A et al. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons, and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. Int J Cancer 2003; 107: 635-41. https://doi.org/10.1002/ijc.11431.

[174] Andreotti G, Silverman DT. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. Mol. Carcinog. 2012; 51, 98–108. https://doi.org/10.1002/mc.20779.

[175] Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. Occup Environ Med 2000; 57: 316–324. https://doi.org/10.1136/oem.57.5.316.

[176] Krogh V, Pala V, Vinceti M, Berrino F, Ganzi A, Micheli A, et al. Toenail selenium as biomarker: reproducibility over a one-year period and factors influencing reproducibility. J Trace Elem Med Biol. 2003;17: 31.

[177] Garland M, Morris JS, Rosner BA, Stampfer MJ, Spate VL, Baskett CJ, et al. Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993;2 :493–497.

[178] Koedrith P, Kim HL, Il Weon J, Seo YR. Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. Int J Hyg Environ Health 2013; 216: 587–598. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.010.

[179] Chen QY, Costa M. A comprehensive review of metal-induced cellular transformation studies. Toxicol Appl Pharmacol 2017; 331: 33–40. https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.004.

[180] Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 2005; 7: 189-197. https://doi.org/10.1007/BF02712816.

[181] Porta M, Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, Rantakokko P, Raaschou-Nielsen O, et al. Plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk. Int J Epidemiol. 2022; 51: 479-490. https://doi.org/10.1093/ije/dyab115.

[182] Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, Rantakokko P, Raaschou-Nielsen O, Bergdahl IA, et al. Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort. Environ Res. 2019; 169: 417–433. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.027.

[183] Gómez-Tomás Á, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallarès N, et al. Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ Mol Mutagen 2019; 60: 693–703. https://doi.org/10.1002/em.22296.

[184] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Scientific publications, no 137. Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1996. Role of mutations in K-ras and P53 genes in exocrine pancreatic cancer and cancer of the biliary tract (PANKRAS II). Lyon, France:

International Agency for Research of cancer. Disponible a: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Directory-Of-On-Going-Research-In-Cancer-Epidemiology-1996.

[185] Porta M, Real FX, Malats N, et al. Estudio multicéntrico prospectivo sobre el papel del oncogen K-ras y del gen P53 en el diagnóstico, el pronóstico y la etiología del cáncer de páncreas exocrino y en el cáncer de las vías biliares (PANKRAS II). Fondo de investigación sanitaria (FIS), Project #92/2007.1991. Ministerio de Sanidad; Madrid.

[186] Porta M, López T, Pumarega J, Jariod M, Crous-Bou M, Marco E, et al. In pancreatic ductal adenocarcinoma blood concentrations of some organochlorine compounds and coffee intake are independently associated with KRAS mutations. Mutagenesis 2009; 24, 513–521. https://doi.org/10.1093/mutage/gep037.

[187] Crous-Bou M, 2009 Clinical and environmental influences on the prevalence of mutations in the Kras oncogene in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [Tesi Doctoral] Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona In Catalan & English. Disponible a: https://www.imim.es/programesrecerca/epidemiologia/en_documentsgrecm.html. [Citat 24 gener 2026].

[188] Porta M, Malats N, Guarner L, Carrato A, Rifà J, Salas A, et al. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. J Epidemiol Community Health 1999; 53: 702-709. https://doi.org/10.1136/jech.53.11.702.

[189] Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen, T., Kogevinas, M., Benavides, F. G. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Carcinogenesis 2002; 23: 101-6. https://doi.org/10.1093/carcin/23.1.101.

[190] Gavaldà L, Porta M, Malats N, Piñol JL, Fernandez E, Maguire A, et al. Agreement between information supplied by the patient and a family member on medical history, consumption of tobacco, alcohol and coffee and diet in cancer of the exocrine pancreas and extrahepatic biliary tract. Gac Sanit 1995; 9: 334-342. https://doi.org/10.1016/s0213-9111(95)71258-4.

[191] Malats N, Porta M, Fernandez E, Real FX. Detection of c-Ki-ras mutation by PCR/RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1353-1354. https://doi.org/10.1093/jnci/86.17.1353-a.

[192] Porta M, Malats N, Piñol JL, Andreu M, Real FX, et al. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer. J Clin Epidemiol 1996; 49: 602-603. https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90123-6.

[193] Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 2005; 7: 189-197. https://doi.org/10.1007/BF02712816.

[194] Soler M, Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, et al. Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. Dig Dis Sci 1999; 44: 2469-2477. https://doi.org/10.1023/A:1026635005363.

[195] Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, Soler M, Gubern, et al. FX. Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. Eur J Epidemiol 2000; 16: 533-541. https://doi.org/10.1023/A:1007692408457.

[196] Soler M, Porta M, Malats N, Guarner L, Costafreda S, Gubern JM, et al. Learning from case-reports: Diagnostic issues in an epidemiologic study of pancreatic cancer. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1215-1221. https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00130-9.

[197] Gómez-Tomás A, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallarès N, et al. Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ. Molec. Mutag 2019; 60: 693–703. https://doi.org/10.1002/em.22296.

[198] Instituto Nacional de Estadística (INE). Clasificación Nacional de Ocupaciones. CNO-11. Instituto nacional de estadística 2010 Disponible a: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614. [Citat 24 gener 2026].

[199] Kauppinen, T., Toikkanen, J., & Pukkala, E. (1998). From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: A new job-exposure matrix. American Journal of Industrial Medicine, 33(4), 409–417. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199804)33:4<409::AID-AJIM12>3.0.CO;2-2.

[200] Soler M, Malats N, Porta M, Fernandez E, Guarner L, Maguire A et al. Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. Dig Dis Sci 1999; 44: 2469–2477. https://doi.org/10.1023/A:1026635005363.

[201] https://www.aspb.cat/noticia/nova-enquesta-salut-barcelona-esb/

[202] World Health Organization. Health Interview Surveys. Towards international harmonization of methods and instruments. WHO Regional Publications, European Series number 58, 1996. Disponible a: https://iris.who.int/bitstreams/45f0f2ce-b768-4616-bb70-c2b2c504d616/download. [Citat 24 gener 2026].

[203] Martin McKee, John Ryan. Monitoring health in Europe: opportunities, challenges, and progress, The European Union Health Monitoring Programme. Eur J Public Health 2003; 13: 1-4. https://doi.org/10.1093/eurpub/13.suppl_1.1.

[204] Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). Informe de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria: la salud pública desde la perspectiva de género y clase social. Gaceta Sanitaria 2004; 18: 26. Disponible a: https://www.gacetasanitaria.org/es-content-articulo-13062243. [Citat 24 gener 2026].

[205] Agència de Salut Pública de Barcelona. Resultats de l'Enquesta de Salut de Barcelona 2016/17 Informe de Resultats. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2018. Disponible a: https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/12/ASPB_Enquesta-Salut-Barcelona-2016.pdf. [Citat 24 gener 2026].

[206] Gasull M. Anàlisi de la Contaminació de la población general per compostos tòxics persistents I d'alguns dels seus efectes adversos per a la salut. [Tesi Doctoral]. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. 2019. Disponible a: https://www.imim.es/programesrecerca/epidemiologia/es_documentsgrecm.html. [Citat 24 gener 2026].

[207] Domingo-Salvany A, Bacigalupe A, Carrasco J M, Espelt A, Ferrando J, Borrell, C. Propuestas de clase social neoweberiana y neomarxista a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. Gaceta Sanitaria 2013; 27: 263-272. https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.009.

[208] González-Antuna A, Camacho M, Henríquez-Hernández LA, Boada LD, Almeida- González M, Zumbado M, et al. Simultaneous quantification of 49 elements associated to e-waste in human blood by ICP-MS for routine analysis. MethodsX 2017; 4: 328–334. https://doi.org/10.1016/j.mex.2017.10.001.

[209] Occupational exposure to rare earth elements: Assessment of external and internal exposure Xinhang Qiao 1 , Wenxuan Cui 1 , Sheng Gao 2 , Qiang Zhi 2 , Bin Li 2 , Yaochun Fan 2 , Li Liu 2 , Jianqiong Gao 2 , Hongli Tan 3.

[210] Hernán MA, Robins JM. Causal Inference. Nova York: Chapman & Hall / CRC; 2020. Disponible a: https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/ [Citat 24 gener 2026].

[211] Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Generalitat de Catalunya. Estudis de dieta total. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4202/contaminants_quimics_dieta_total_2017_ca.pdf?sequence=6&isAllowed=y. [Citat 24 gener 2026].

[212] National Research Council US. Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, National Research Council (US). Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234932/doi: 10.17226/1349.

[213] Hsu P, Gamlath CJ, and Wu F. Assessing Causal Evidence Beyond Correlation: Linking Cadmium Exposure to Disease, Using Bradford Hill Framework. 2026, Exposure and Health, 18(2), Article 19. https://doi.org/10.1007/s12403-026-00753-4

[214] Luckett BG, Su LJ, Rood JC, Fontham ET. Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. J. Environ. Public Health 2012;2012: 89-99. https://doi.org/10.1155/2012/180186.

[215] Cusack C, Serio TC, Henderson NB, Egan KB, Li Z and Wang TW. Lead and cancer: a narrative review and risk of bias assessment (2003–2020).2026, Reviews on Environmental Health. https://doi.org/10.1515/reveh-2025-0120

[216] Gil, F., & Hernández, A. F. (2015). Toxicological importance of human biomonitoring of metallic and metalloid elements in different biological samples. Food and Chemical Toxicology, 80, 287–297. https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.025

[217] Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press, 2001.

[218] Martinez-Morata I, Sobel M, Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Howe CG, Sanchez TR. A State-of-the-Science Review on Metal Biomarkers. Curr Environ Health Rep 2023; 10 :215-249. https://doi.org/10.1007/s40572-023-00402-x.

[219] Poddalgoda D, Macey K, Hancock S. Derivation of biomonitoring equivalents (BE values) for zinc. Regul Toxicol Pharmacol. 2019; 106: 178–186.

[220] Salcedo-Bellido I, Gutiérrez-González E, García-Esquinas E, Fernández de Larrea-Baz N, Navas-Acien A, Téllez-Plaza M, et al. Toxic metals in toenails as biomarkers of exposure: A review. Environ Res 2021; 197:111028. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111028.

[221] Van Nguyen H, Nguyen STM and Huynh PT. Trace Element Content in Fingernails of Vietnamese Men with Laryngeal Cancer: Cumulative Exposure Assessment.2025, Biological Trace Element Research. https://doi.org/10.1007/s12011-025-04933-2

[222] Adesina K E, Burgos CJ, Grier TR, Sayam, ASM and Specht AJ. Ways to Measure Metals: From ICP-MS to XRF. 2025, Current Environmental Health Reports, 12(1), Article 7. https://doi.org/10.1007/s40572-025-00473-y

[223] Jogaiah, S. (Ed.). (2020). Advances in nano-fertilizers and nano-pesticides in agriculture. (First edition.). Elsevier. Capítol 3, 3 - Nanofertilizers and nanopesticides: Future of plant protection.

[224] Nakayama SF, St-Amand A, Pollock T, Apel P, Bamai YA, Barr DB, et al. Interpreting biomonitoring data: Introducing the international human biomonitoring (i-HBM) working group's health-based guidance value (HB2GV) dashboard. Int J Hyg Environ Health. 2023; 247:114046.

[225] International society of exposure science, disponible a (https://intlexposurescience.org/i-hbm/, [Citat 18 d'abril de 2026].

[226] Commission Regulation (EU) 2024/1756 of 25 June 2024 amending and correcting Regulation (EU) 2023/915 on maximum levels for certain contaminants in food. Disponible a: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1756/oj/eng [Citat 24 gener 2026].

[227] Regulation (EC) No 1107/2009 - plant protection products. Disponible a: https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/regulation-ec-no-1107-2009-plant-protection-products. [Citat 24 gener 2026].

[228] Ma J and Wu F. Urban impact of rare earth elements. 2025, Science, 370(6519), 769. https://doi.org/10.1126/science.aeb7692

[229] Porta M. Los tóxicos y tú: tanto que hacer. El País, 1 d'octubre de 2018. Disponible a: https://elpais.com/elpais□2018/09/26/ciencia/1537954285072375.html [Citat 24 gener 2026].

[230] Porta M. Emocions i raons per menjar ecològic. Informatiu especial de la Setmana BIO per l'Alimentació Ecològica (octubre 2018): 9-11. Disponible a: http://setmanabio.cat/wp-content/uploads/2018/1O/SetmanaBio2018 Edició Especial.pdf [Citat 24 gener 2026].

[231] Stockholm convention on persistent organic pollutants https://www.pops.int

[232] Porta M, Pumarega J, Gasull M, Aguilar R, Henríquez-Hernández LA, Basagaña X,Zumbado M, Villar-García J, Rius C, Mehta S, Vidal M, Jimenez A, Campi L, Lop J, Pérez Luzardo OL, Dobaño C, Moncunill G. Individual blood concentrations of persistent organic pollutants and chemical elements, and COVID-19: A prospective cohort study in Barcelona. Environ Res 2023; 223: 115419.

[233] Porta M, Pumarega J, Aguilar R, Prieto-Merino D, Campi L, Rius C, Villar-García J, Vidal M, Jimenez A, Peña A, Muñoz MÁ, Trasande L, Bolúmar F, Moncunill G, GasullM, Dobaño C. Prepandemic levels of cytokines and immunoglobulins and risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in the general population of Barcelona. Publicado en Frontiers in Public Health 2025; 13: 1548456 [132].

[234] Téllez-Plaza M, Guallar E, Navas-Acien A. Environmental metals and cardiovascular disease. BMJ. 2018; 362: k3435. https://doi.org/10.1136/bmj.k3435.

[235] Orr SE, Bridges CC. Chronic kidney disease and exposure to nephrotoxic metals. Int J Mol Sci. 2017;18: 1039. https://doi.org/10.3390/ijms18051039.

[236] Scammell MK, Sennett CM, Petropoulos ZE, Kamal J, Kaufman JS. Environmental and occupational exposures in kidney disease. Semin Nephrol. 2019; 39: 230–243. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.001.

[237] Stammler L, Uhl A, Mayer B, Keller F. Renal effects and carcinogenicity of occupational exposure to uranium: a metanalysis. Nephron Extrz. 2016; 6:1–11. https://doi.org/10.1159/000442827.

[238] Chen QY, DesMarais T, Costa M. Metals and mechanisms of carcinogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019; 59: 537–554. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031.

[239] White AJ, O'Brien KM, Niehoff NM, Carroll R, Sandler DP. Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study. Epidemiology. 2019; 30: 20–28. https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000917.

[240] Huang S, Kuang J, Zhou F, Jia Q, Lu Q, Feng C, et al. The association between prenatal cadmium exposure and birth weight: a systematic review and meta-analysis of available evidence. Environ Pollut. 2019; 251: 699–707. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.039.

[241] Kim SS, Meeker JD, Carroll R, Zhao S, Mourgas MJ, Richards MJ, et al. Urinary trace metals individually and in mixtures in association with preterm birth. Environ Int. 2018; 121: 582–590. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.052.

[242] Claus Henn B, Ettinger AS, Hopkins MR, Jim R, Amarasiriwardena C, Christiani DC, et al. Prenatal arsenic exposure and birth outcomes among a population residing near a mining-related superfund site. Environ Health Persp. 2016; 124: 1308–1315. https://doi.org/10.1289/ehp.1510070.

[243] Shah-Kulkarni S, Lee S, Jeong KS, Hong YC, Park H, Ha M, et al. Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months. Environ Res. 2020; 182: 109122. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109122.

[244] Portal europeu d'emissions industrials, https://industry.eea.europa.eu

[245] https://www.niehs.nih.gov/research/supported/exposure/mixtures/prime_program, [Citat: 18 d'abril de 2026]

[246] Porta M, Pumarega J, Gasull M, Aguilar R, Henríquez-Hernández LA, Basagaña X, et al. Individual blood concentrations of persistent organic pollutants and chemical elements, and COVID-19: A prospective cohort study in Barcelona. Environ Res 2023; 223: 115419. doi: 10.1016/j.envres.2023.115419.

[247] Pumarega J, Gasull M, Koponen J, Campi L, Rantakokko P, Henríquez-Hernández LA, et al. Prepandemic personal concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and other pollutants: Specific and combined effects on the incidence of COVID-19 disease and SARS-CoV-2 infection. Environ Res 2023; 237 (Pt2): 116965. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116965.

[248] Niehoff NM, Keil AP, O'Brien KM, Jackson BP, Karagas MR, Weinberg CR, et al. Metals and trace elements in relation to body mass index in a prospective study of US women. Environ Res. 2020; 184: 109396.

[249] Attia SM, Varadharajan K, Shanmugakonar M. Das SC, Al-Naemi HA. Cadmium: An emerging role in adipose tissue dysfunction. Expo Health. 2022; 14, 171–183. https://doi.org/10.1007/s12403-021-00427-3.

[250] Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Filippini T, Zhou JC, Lei XG, Gatiatulina ER, et al. Selenium and selenoproteins in adipose tissue physiology and obesity. biomolecules. 2020; 10: 658. https://doi.org/10.3390/biom10040658.

[251] Tinkov AA, Aschner M, Ke T, Ferrer B, Zhou JC, Chang JS, et al. Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. Fac Rev. 2021; 10: 32. https://doi.org/10.12703/r/10-32.

[252] Freire C, Vrhovnik P, Fiket Ž, Salcedo-Bellido I, Echeverría R, Martín-Olmedo P, Kniewald G,Fernández MF, Arrebola JP. Adipose tissue concentrations of arsenic, nickel, lead, tin, and titanium in adults from GraMo cohort in Southern Spain: An exploratory study. Sci Total Environ. 2020; 719: 137458. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137458.

[253] Pagano G, Thomas PJ, Di Nunzio A, Trifuoggi M. Human exposures to rare earth elements: Present knowledge and research prospects. Environ Res. 2019; 171: 493–500. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.004.

ANNEXES

ANNEX 1. Publicacions relacionades

ANNEX 1A

Author Manuscript
Author Manuscript
Author Manuscript
Author Manuscript

HHS Public Access
Author manuscript
Environ Res. Author manuscript; available in PMC 2021 November 01.

Published in final edited form as:
Environ Res. 2020 November ; 190: 109781. doi:10.1016/j.envres.2020.109781.

Influence of *KRAS* mutations, persistent organic pollutants, and trace elements on survival from pancreatic ductal adenocarcinoma

Miquel Porta[1,2,3,*], **José Pumarega**[2,3], **André F.S. Amaral**[4], **Jeanine M. Genkinger**[5,6], **Judit Camargo**[1,3], **Lorelei Mucci**[7], **Juan Alguacil**[2,8], **Magda Gasull**[1,2,3], **Xuehong Zhang**[7], **Eva Morales**[2,9], **Mar Iglesias**[1,3], **Shuji Ogino**[7], **Lawrence S. Engel**[10], **PANKRAS II Study Group**[**]

[1]School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

[2]CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain.

[3]Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain.

[4]National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom.

[5]Department of Epidemiology, Columbia University, New York, USA

[6]Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University Medical Center, New York, USA

[7]Harvard Medical School, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

[8]Universidad de Huelva, Huelva, Spain.

[9]IMIB-Arrixaca, Department of Public Health Sciences, University of Murcia.

[10]Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

Abstract

Introduction: Reasons why pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) continues to have poor survival are only partly known. No previous studies have analyzed the combined influence of *KRAS* mutations, persistent organic pollutants (POPs), and trace elements upon survival in PDAC or in any other human cancer.

Objective: To analyze the individual and combined influence of *KRAS* mutations, POPs, and trace elements upon survival from PDAC.

[**]Members of the Multicentre Prospective Study on the Role of *KRAS* and other Genetic Alterations in the Diagnosis, Prognosis and Etiology of Pancreatic Cancer (PANKRAS II) Study Group are mentioned in previous publications.

[*]Correspondence: Miquel Porta, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona, Carrer del Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona, Catalonia, Spain, Tel: +34 93 316 0700. mporta@imim.es. Twitter: @miquelporta.

The authors have no conflicts of interest in connection with the paper, and declare no competing financial interests.

Conflicts of interest: The authors declare no potential conflicts of interest.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Methods: Incident cases of PDAC (n = 185) were prospectively identified in five hospitals in Eastern Spain in 1992–1995 and interviewed face-to-face during hospital admission. *KRAS* mutational status was determined from tumour tissue through polymerase chain reaction and artificial restriction fragment length polymorphism. Blood and toenail samples were obtained before treatment. Serum concentrations of POPs were analyzed by high-resolution gas chromatography with electron-capture detection. Concentrations of 12 trace elements were determined in toenail samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. Multivariable Cox proportional hazards regression was used to assess prognostic associations.

Results: Patients with a *KRAS* mutated tumor had a 70% higher risk of early death than patients with a *KRAS* wild-type PDAC (hazard ratio [HR] = 1.7, p = 0.026), adjusting for age, sex, and tumor stage. *KRAS* mutational status was only modestly and not statistically significantly associated with survival when further adjusting by treatment or by treatment intention. The beneficial effects of treatment remained unaltered when *KRAS* mutational status was taken into account, and treatment did not appear to be less effective in the subgroup of patients with a *KRAS* mutated tumor. POPs did not materially influence survival: the adjusted HR of the highest POP tertiles was near unity for all POPs. When considering the joint effect on survival of POPs and *KRAS*, patients with *KRAS* mutated tumors had modest and nonsignificant HRs (most HRs around 1.3 to 1.4). Higher concentrations of lead, cadmium, arsenic, vanadium, and aluminium were associated with better survival. When *KRAS* status, POPs, and trace elements were simultaneously considered along with treatment, only the latter was statistically significantly related to survival.

Conclusions: In this study based on molecular, clinical, and environmental epidemiology, *KRAS* mutational status, POPs, and trace elements were not adversely related to PDAC survival when treatment was simultaneously considered; only treatment was independently related to survival. The lack of adverse prognostic effects of POPs and metals measured at the time of diagnosis provide scientific and clinical reassurance on the effects of such exposures upon survival of patients with PDAC. The weak association with *KRAS* mutations contributes to the scant knowledge on the clinical implications of a genetic alteration highly frequent in PDAC.

Keywords

persistent organic pollutants (POPs); trace elements; metals; pancreatic cancer; pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC); survival; *KRAS* oncogene

1. Introduction

Reasons why pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) generally continues to have such dismal survival are only partly known (Huang et al., 2019; Tempero et al., 2017). Among numerous potential explanations, the influence of *KRAS* mutations remains unclear. Even less studied is the role of the body burden of environmental agents such as persistent organic pollutants (POPs) and trace elements (Benetou et al, 2018).

Mutations in the *KRAS* oncogene are an early event in several neoplasms (Deramaudt and Rustgi, 2005; Eser et al., 2014; Rachakonda et al., 2013; Waddell et al., 2015). In PDAC, codon *KRAS* 12 mutations were traditionally thought to be present in 70% to 90% of

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

tumours (Deramaudt and Rustgi, 2005; Parker et al., 2011a, 2011b; Porta et al., 1999; Waddell et al., 2015). At present, older techniques as polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis are known to yield a lower sensitivity to detect *KRAS* mutations than more recent techniques as droplet digital (dd) PCR, high resolution melting analysis or next-generation sequencing. Thus, tumours identified as *KRAS* wild-type and *KRAS* mutated by traditional techniques may have levels of *KRAS* mutations below and above 1 in 50 alleles, respectively (Bittoni et al., 2015; Buscail et al., 2019; Collisson et al., 2011, 2012; Deramaudt and Rustgi, 2005; Porta et al., 1999; Schlitter et al., 2017). Mutated and wild-type *KRAS* PDAC may have distinct gene expression patterns, perhaps in part as a result of different gene-environment interactions, some of which may involve POPs and trace elements (Gómez-Tomás et al., 2019; Porta et al., 1999, 2009b); such processes might influence tumor progression and clinical prognosis in PDAC differentially according to *KRAS* mutational status (Bittoni et al., 2015; Collisson et al., 2011, 2012; Crous-Bou, 2009; O'Brien et al., 2013; Porta et al., 1999, 2009b; Qian et al., 2018; Rachakonda et al., 2013; Schlitter et al., 2017).

POPs are highly lipophilic and degradation-resistant synthetic chemicals. They bioaccumulate in the environment, food webs and living organisms, and may contribute to cause clinically and socially significant health effects. Exposed to such agents throughout life, mostly from the ingestion of animal fats, virtually all humans store POP mixtures in adipose tissues. Although production of some POPs was banned decades ago –and their environmental, food, and human concentrations subsequently decreased– human exposure, contamination, and health effects remain relevant (Alonso-Magdalena et al., 2011; Department of Health and Human Services, 2019; Gore et al., 2015; Henkler and Luch, 2011; Porta, 2015; Quinn and Wania, 2012; Quinn et al., 2011; Stein, 2012; Vandenberg et al., 2012; Wu et al., 2013). While it is biologically and clinically plausible that the toxic effects of POPs could adversely affect prognosis in PDAC and other cancer types, very few studies assessed the influence of POPs on cancer survival (Hardell et al., 2007; Parada et al., 2016a, 2016b, 2019; Roswall et al., 2018).

Some trace elements considered in this report are carcinogenic or probably carcinogenic to humans. For instance, cadmium and cadmium compounds, as well as arsenic and inorganic arsenic compounds, are carcinogenic to humans (IARC group 1); inorganic lead compounds are probably carcinogenic to humans (IARC group 2A). Elements such as arsenic, cadmium and lead, which have been associated with PDAC risk (Amaral et al. 2012), are weak mutagens, and non-genotoxic mechanisms are their predominant carcinogenic mode of action (Hartwig, 2010; Straif et al., 2009). In addition to their etiopathogenic roles, they may adversely affect the clinical course and prognosis because they induce oxidative stress, defective DNA repair, genomic instability, post-translational histone modifications, and altered methylation of tumour-suppressor genes and oncogenes (Camargo et al., 2019; Chervona et al., 2012; Gómez-Tomás et al., 2019; Henkler and Luch, 2011; Henkler et al., 2010; Hernández et al., 2009; Stein, 2012). Despite these pieces of evidence, studies that have analyzed the influence of biomarkers of trace elements on the survival of cancer patients are scarce (Du et al., 2019; He et al, 2017). Furthermore, no study has analyzed the combined influence of *KRAS* mutations, POPs, and trace elements upon survival in any human cancer.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Therefore, the present study aimed to investigate the individual and combined effects of these three factors on the survival of patients with PDAC.

2. Material and Methods

2.1. Study population

Methods of the PANKRAS II study have been described in detail (Camargo et al., 2019; Crous-Bou, 2009; Gasull et al., 2010; Gómez-Tomás et al., 2019; López et al., 2014; Porta et al., 1999, 2000, 2005, 2008, 2009b, 2009c, 2012; Soler et al., 1999). Briefly, subject recruitment took place between 1992 and 1995 at five general university hospitals in eastern Spain, where 602 patients with biliopancreatic diseases, including 185 incident cases of PDAC, were prospectively identified. Of the 185 patients with PDAC, 121 had results on *KRAS* status, 144 on serum levels of persistent organic pollutants (POPs) (103 on the two types of variables) (see below), 118 on toenail levels of trace elements (78 on elements and *KRAS*), and 72 on all three factors (Supplemental Figure). There were no significant differences between the 72 cases and the remaining cases in a broad range of sociodemographic and clinical variables (including sex, education, occupation, hospital, tumour stage, signs and symptoms of pancreatic cancer at presentation, diet, consumption of coffee, tobacco and alcohol, and duration of the interview), except that the 72 cases were slightly younger (Camargo et al., 2019; Crous-Bou, 2009; Gómez-Tomás et al., 2019; Porta et al., 2009b), had more often treatments with a radical intention, and had a longer survival than the other 113 PDAC patients (Supplemental Table). While our main strategy was to analyse and present results for all subjects with available data in each phase of the analyses (Supplemental Figure), we also analysed and will summarize results for the subgroup of 72 patients with data on *KRAS*, POPs and metals.

The clinico-pathological information of all cases, including diagnoses, was reviewed by a panel of experts and by the study reference pathologists, blinded to the original diagnoses and to molecular results (Porta et al., 2000, 2008; Soler et al., 1999). The Ethics Committees of participating hospitals approved the study protocol, and patients gave informed consent to participate.

2.2. Clinicopathological information and personal interviews

More than 89% of the 185 PDAC patients were interviewed face-to-face by trained monitors during hospital stay, close to the time of diagnosis (Crous-Bou, 2009; Porta et al., 2005). Interviews included questions about past medical conditions, symptoms, and coffee, tobacco and alcohol consumption (Crous-Bou, 2009; Porta et al., 2005, 2008, 2009b). A structured form was used to collect clinicopathological information from medical records, including details on past medical conditions, diagnostic procedures, signs and symptoms of pancreatic cancer, tumour stage, laboratory results, treatment, and follow-up (Crous-Bou, 2009; Porta et al., 2000, 2005, 2009b; Soler et al., 1999). All items concerning medical conditions were further reviewed by study physicians and checked for consistency (Crous-Bou, 2009; Porta et al., 2000). Hospital discharge diagnoses and tumour's clinical stage were also recorded in the form (Crous-Bou, 2009; Porta et al., 1999, 2000). The tumour's clinical stage at diagnosis was classified according to the tumor-node-metastasis (TNM) system. All items

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

concerning the presence of signs and symptoms were further reviewed by two experienced oncologists and checked for consistency (Porta et al., 2005). Cholestatic syndrome involved jaundice, hypocholia and choluria and the constitutional syndrome comprised fatigue, anorexia and weight loss (Porta et al., 2005, 2008).

2.3. Detection of KRAS mutations

Cytohistological samples from patient tumors were obtained during hospital stay. Details of tissue specimens and laboratory protocols have been described in detail elsewhere (Crous-Bou 2009; Gómez-Tomás et al., 2019; Malats et al. 1995, 1997; Porta et al., 1999, 2009c). Briefly, mutations in codon 12 of the *KRAS* oncogene were studied using DNA extracted from paraffin-embedded tumour tissue. Tumor DNA was extracted and analyzed immediately after the end of patient recruitment (i.e, from a few weeks to about three years after tumor procurement). Amplifications were done in two steps by nested polymerase chain reaction; in the second amplification reaction, an artificial BstNI restriction endonuclease site was created to discriminate between wild-type and mutated *KRAS* codon 12 sequences. The 103 bp product of this amplification reaction was digested overnight. Wild-type sequences were cleaved, resulting in two fragments of 82 and 21 bp, whereas codon 12 mutated sequences were not. Products were analyzed by acrylamide gel electrophoresis and ethidium bromide staining. This technique was able to detect 1 heterozygously mutated cell per 50 wild-type cells (i.e., 1 mutant allele per 50 wild-type alleles). Interpretation of digestion products' electrophoresis was performed independently by two investigators. When discordant results were obtained, the analysis was repeated and results evaluated again. This strategy has been shown to yield an agreement of >95% for all enzyme digestions (Malats et al., 1995, 1997).

2.4. Analysis of serum concentrations of POPs

Methods to analyze POPs have also been described (Gasull et al., 2010; López et al., 2014; Porta et al., 1999, 2009b, 2009c). Briefly, blood samples were obtained before treatment, gas chromatography analyses were performed, and selected samples were analysed by negative-ion chemical ionization gas chromatography–mass spectrometry (Porta et al., 1999, 2009b). Analyses were carried out in the Department of Environmental Chemistry (IIQAB-CSIC) in Barcelona, Spain. In this report, statistical analyses are limited to the 7 POPs that were detected above the detection limit in >85% of the 144 PDAC cases with POPs determined: *p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethene (DDE), polychlorinated biphenyls (PCBs) 138, 153 and 180, hexachlorobenzene (HCB) and β-hexachlorocyclohexane (HCH) (Porta et al., 1999, 2009b, 2009c).

Concentrations of total cholesterol and triglycerides were determined enzymatically, using serum obtained at the same time as the serum used for the organochlorine analyses (Gasull et al., 2010; López et al., 2014; Porta et al., 1999, 2009b, 2009c). Total serum lipids (TL) were calculated by the standard formula 2 of Phillips et al. (1989), based on total cholesterol and triglycerides (Bernert et al., 2007; Phillips et al., 1989). POP concentrations were individually corrected for TL and are expressed in nanograms per gram lipid (ng/g of lipid) (Bernert et al., 2007; López et al., 2014; Phillips et al., 1989; Porta et al., 1999, 2009b).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

2.5 Analysis of trace elements

Toenail samples were also obtained during hospital stay before treatment (Amaral et al., 2012; Camargo et al., 2019; Gómez-Tomás et al., 2019). Toenails are not altered with long-term storage, and they provide a valid measure of cumulative exposure to trace elements 6–18 months prior to their clipping (He, 2011; Laohaudomchok et al., 2011; Slotnick and Nriagu, 2006; Slotnick et al., 2007; Wickre et al., 2004). The rationale for their use in the present study is that the ranking of toenail concentrations in a group of individuals (e.g., in *KRAS* mutated and non-mutated cases) at one point in time will be highly similar to the ranking in the more distant past.

Toenails were stored at room temperature until analysis. In 2009, after careful cleaning and washing to remove external contaminants, twelve trace elements (lead, cadmium, arsenic, selenium, zinc, vanadium, manganese, aluminium, chromium, iron, nickel, and copper) were quantified at the Trace Element Analysis Core (Dartmouth College, NH, USA) using inductively coupled plasma-mass spectrometry. Toenails were acid digested with Optima nitric acid (Fisher Scientific, St. Louis, MO) at 105°C followed by addition of hydrogen peroxide and further heating the dilution with deionized water. All sample preparation steps were recorded gravimetrically. As a quality control, each batch of analyses included six standard reference material (SRM) samples with known trace element concentrations and six analytic blanks, along with the study samples. The amount of SRM used ranged from less than 10 to 50 mg to mimic the mass of toenails (Amaral et al., 2012; Camargo et al., 2019; Gómez-Tomás et al., 2019). Concentrations of trace elements are expressed as μg/g.

2.6. Follow-up and survival analysis

The date of death was obtained from hospital records, interviews with relatives, and the mortality registry of Catalonia (Macià et al., 2013; Puigdefàbregas et al., 2013). 90.0% of patients died of causes related to the pancreatic cancer. Follow-up for all participants in the PANKRAS II study was 17.5 years. We lost to follow-up only three of the 185 PDAC patients (one patient 5 years after diagnosis, one after 2.5 years, and one after 8 days). 49.2% of PDAC patients died during the first 3 months after the diagnosis of PDAC, whereas survival at 6 and 12 months was 29.7% and 15.1%, respectively; at 2 years it was 6.5%, and at 5 years, 2.2%.

Univariate statistics were computed as customary (Armitage et al., 2002). Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test and Tarone's trend test (Armitage et al., 2002). Cox proportional hazards regression was applied to estimate the hazard ratio (HR). HRs were used to describe the relationship between the explanatory variable and survival time adjusted for potential confounding and effect-modifying variables (e.g., age, sex, tumour stage). The assumption of proportional hazards was checked for each variable. The level of statistical significance was set at 0.05 and all tests were two tailed. Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA, 2013) and R version 3.5.2 (2018).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

3. Results

Median survival after diagnosis was 3.1 months, with significant differences by age (but not sex), tumour stage, treatment, and history of pancreatitis in models adjusted for age, sex and tumour stage (Table 1). In such models, patients who underwent radical surgery had a 66% lower risk of death (HR = 0.34, 95% CI: 0.19, 0.60, *p*-value <0.001) than patients with no specific treatment; for patients who received chemotherapy or other specific treatment the HR was 0.19 (95% CI: 0.09, 0.41, *p*-value <0.001) (Table 1). As expected, treatment intention was also significantly associated with survival. Cox's multivariate regression models did not reveal significant differences by sex, alcohol drinking, coffee intake, or tobacco smoking. No differences were observed either by individual signs and symptoms (nor by syndromes) preceding diagnosis. History of pancreatitis was not statistically significantly associated with survival when unadjusted by stage.

Patients with a *KRAS* mutated tumor had a 70% higher risk of death than patients with a *KRAS* wild-type PDAC (HR = 1.70, 95% CI: 1.07, 2.70, *p*-value = 0.026), adjusting for age, sex, and stage (Table 1 and Figure 1). However, *KRAS* mutational status was only modestly and not significantly associated with survival when further adjusted by treatment or by treatment intention (in two separate models, Table 2): the HRs for patients with a *KRAS* mutated tumor (vs. *KRAS* wild-type PDAC) were then increased by 24% and 52%, respectively. In the subgroup of 72 patients with data on *KRAS*, POPs and metals (Supplemental Figure), the respective HRs for *KRAS* were 1.88 (95% CI: 0.89, 3.95, *p*-value = 0.097), and 2.33 (95% CI: 1.18, 4.57, *p*-value = 0.014).

Adjusting by treatment or by treatment intention, PDAC patients with a *KRAS* mutated, stage IV tumor had a 49% and a 92% higher chance of death, respectively, than PDAC patients with a *KRAS* wild-type, stage I tumor (HR = 1.49, 95% CI: 0.55, 4.02, *p*-value = 0.429 when adjusted by treatment and stage, and HR = 1.92, 95% CI: 0.72, 5.10, *p*-value = 0.193 when adjusted by treatment intention and stage).

The beneficial effects of treatment remained unaltered (and they even increased slightly) when *KRAS* mutational status was taken into account: compare HRs for treatment and treatment intention in Tables 1 and 2.

Treatment did not appear to be less effective in patients with a *KRAS* mutated tumor than in patients with a *KRAS* wild-type tumor. Among patients with a *KRAS* mutated tumour, those who underwent radical surgery had a 77% lower chance of death (HR = 0.23, 95% CI: 0.10, 0.50, *p*-value <0.001) than patients with no specific treatment; the corresponding figures among patients with a *KRAS* wild-type tumour were 35% (HR = 0.65; 95% CI: 0.04, 11.24, *p*-value = 0.765) (adjusting for age, sex, and stage). Among patients with a *KRAS* mutated tumour, those who received chemotherapy or another specific treatment had a 91% lower chance of death (HR = 0.09, 95% CI: 0.01, 0.71, *p*-value = 0.023) than patients with no specific treatment; the corresponding figures among patients with a *KRAS* wild-type tumour were 88% (HR = 0.12; 95% CI: 0.02, 0.81, *p*-value = 0.029) (again adjusting for age, sex, and stage).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Some POPs appeared to weakly and negatively influence survival in crude (unadjusted) analyses. Thus, PDAC patients who had serum concentrations of *p,p'*-DDT, HCB and *β*-HCH in the highest tertile had a modestly lower median survival than patients with concentrations in the other tertiles (Table 3). The unadjusted HR of the highest tertile was slightly increased for all 7 POPs (from 1.12 to 1.39, all p-values >0.12). But when adjusted for age, sex, tumour stage, and treatment, such HR of the highest tertile was slightly below or near unity for all 7 POPs (Table 3). With the example of PCB 153, Figure 2 illustrates that survival curves can give the impression of a weak association between higher POP concentrations and lower survival, similar to the relationship suggested by the unadjusted HRs, which is not corroborated by the adjusted HRs. In the subgroup of 72 patients with data on *KRAS*, POPs and metals, the HRs for all POPs were slightly closer to unity than figures shown in Table 3.

In models including both POP concentrations and *KRAS* mutational status, as well as age, gender, stage, and treatment, neither POPs nor *KRAS* were statistically significant, although patients with *KRAS* mutated tumors had consistently and modestly increased HRs (Table 4). All these HRs for patients with *KRAS* mutated tumours increased in the subgroup of 72 patients, ranging from 1.57 to 2.51 in the case of *KRAS* adjusted for DDT and the other mentioned factors (95% CI: 1.05, 5.97, *p*-value = 0.038). By contrast, the HRs for POPs shown in Table 4 did not materially change in the 72 patients.

There were few significant correlations between concentrations of POPs and trace elements, all inverse. The strongest correlations were between arsenic and DDT, DDE, HCB and β-HCH (all Spearman's ρ less than –0.3 and p<0.05).

Higher concentrations of several trace elements (lead, cadmium, arsenic, zinc) were significantly associated with better survival (Table 5 and Figure 3). The HRs for the upper tertile were from 0.55 to 0.60 (i.e., 45% to 40% better survival than patients with concentrations in the lowest tertile) (all p <0.04). The HR of the upper tertile was also ≥20% lower than the HR of the lower tertile for vanadium, manganese, aluminium, chromium, iron, and copper (all statistically nonsignificant). In adjusted models (again including treatment), patients with concentrations of lead, cadmium, arsenic, and vanadium in the upper tertile had HRs around 0.5 – 0.6 (p-values from 0.057 to 0.011) (Table 5 and Figure 3).

When *KRAS* status was also included in the models, concentrations of lead (HR = 0.45, 95% CI: 0.20, 1.01) and arsenic (HR = 0.51, 95% CI: 0.26, 0.99) in the upper tertile remained associated with better survival. In these models the HR for mutated *KRAS* was 1.56 (0.78, 3.13), and 1.52 (0.75, 3.07), respectively.

POPs and trace elements did not substantively change their respective associations with survival when examined simultaneously; e.g., the HRs for POPs adjusted by selenium were similar to those unadjusted by this trace element (Table 3), and the HRs for trace elements adjusted by POPs were similar to those shown in Table 5. We did not find consistent interactions upon survival between POPs and KRAS, between metals and KRAS, or between POPs and metals.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

When *KRAS* mutational status, concentrations of POPs and of trace elements were simultaneously considered in the same adjusted model (which continued to include age, sex, stage and treatment), only treatment was statistically significantly related to survival, with the HRs for treatment being very similar to those shown in Table 2, even though this model included only 70 PDAC patients.

4. Discussion

We did not find strong influences of *KRAS* mutational status, POPs and metals on the survival of the study participants. By contrast, two well-established clinical factors –stage, and therapeutic interventions– remained the strongest predictors of survival. The lack of adverse prognostic effects of POPs and metals measured at the time of diagnosis provide scientific and clinical reassurance on the effects of such exposures upon survival of patients with PDAC. The weak or null association with *KRAS* mutations contributes to the scant knowledge on the clinical implications of a genetic alteration frequent in PDAC and other cancers (Porta et al., 2009a).

However, the possible relevance of the findings is constrained by the study limitations: diagnostic and therapeutic procedures common more than 20 years ago; low survival; low sensitivity of the laboratory method to detect *KRAS* mutations; lack of detailed information on surgical and nonsurgical treatments, on BMI and weight loss at diagnosis, treatment onset, and during follow-up; relatively low number of POPs analyzed; modest numbers of patients and, therefore, limited precision of estimates, even when their magnitude was potentially important; blood samples obtained at the time of diagnosis and, hence, possibility of disease progression bias (Camargo et al., 2019; Crous-Bou, 2009; Gasull et al., 2010; Gómez-Tomás et al., 2019; Porta, 2001).

During recent decades, diagnostic and therapeutic procedures for PDAC have improved considerably (Gobbi et al., 2013; Huang et al., 2019; Tempero et al., 2017), and have benefitted many patients with access to quality care; nonetheless, in unselected series of patients survival remains quite stable and low, unfortunately. As just mentioned, our study did not collect detailed information on treatments or on other variables that might influence survival; e.g., on ABO blood groups or circulating nucleic acids (Rizzato et al., 2013; Bernard et al., 2019). Still, there is little evidence that such unmeasured variables could be confounders in the processes we focused on: the combined influence upon PDAC survival of *KRAS* mutations, POPs and trace elements. Today, few studies assess the role of such genetic and environmental factors on clinical outcomes (Porta and Vandenberg, 2019), and this is the most original, central component of the present report.

Without any doubt, it is necessary to refute or to replicate the present findings in a more contemporary and large series of patients (Carrato et al., 2015; Huang et al., 2019). If possible, incident cases arising from a healthy cohort followed prospectively for 15 or more years before PDAC diagnosis; with detailed information on PDAC histopathology, stage, treatments, comorbidity, and lifestyle; with information on changes in BMI and health status during follow-up (i.e, long before diagnosis); and with biological samples collected at entry into the cohort and at some other intervals (again, long before diagnosis), to avoid possible

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

reverse causation: the validity of prognostic estimates based on measurements of POPs and metals close to the time of diagnosis is uncertain. Thus, two strengths of our study that future research should incorporate are the study of incident PDAC cases, and the biological measurement of POPs in serum (or fat tissue) and of trace elements in toenails. The latter feature is relevant because most studies have determined trace elements in serum or in pancreatic juice at the time of diagnosis (Carrigan et al., 2007; Farzin et al., 2013; Kriegel et al., 2006; Laohaudomchok et al., 2011; Lener et al., 2016). No such studies have also assessed *KRAS* mutations.

A related, third strength is the assessment of *KRAS* mutations in tumour tissue, which is known to yield better sensitivity than detection in serum (Brychta et al., 2016; Parker et al., 2011a, 2011b; Takai et al., 2015). However, as mentioned earlier, our PCR and RFLP analysis yields a lower sensitivity to detect *KRAS* mutations than more recent techniques such as droplet digital (dd) PCR, high resolution melting analysis or next-generation sequencing (Buscail et al., 2019; Schlitter et al., 2017). Thus, many or perhaps most samples we characterized as wild-type probably had some *KRAS* mutations. Therefore, *KRAS* wild-type and *KRAS* mutated tumors likely had non-zero levels of *KRAS* mutations less than and greater than 1 in 50 alleles, respectively. Today, studies could overcome this possible misclassification, although, to avoid selection bias, they will likely need to collect tumor tissue from >80–90% of cohort members diagnosed with incident PDAC –which is feasible, though not easy (Hoppin et al., 2002; Porta et al., 2002).

Lipid mobilization and the other metabolic changes characteristic of PDAC progression may have altered serum concentrations of POPs (Gasull et al., 2019), but are unlikely to have influenced toenail levels of the trace elements. Hair and nail samples reflect the concentration of elements in the organism over several months, and are thus useful for the evaluation of chronic exposure (Golasik et al., 2015; Gómez-Tomás et al., 2019; Goyer and Clarkson, 2001; He, 2011; Hopps, 1977; Slotnick and Nriagu, 2006). Trace elements in nails are incorporated during their formation (12–18 months) from blood, lymph vessels, body tissues and epidermis; thus, they reflect exposures or body burdens that have occurred in such months (Goyer and Clarkson, 2001; Hopps, 1977; Slotnick and Nriagu 2006). The rationale for their use in studies on disease survival is that the ranking of toenail concentrations in a group of individuals remains relatively stable over the etiologically relevant subclinical or clinical time period (Camargo et al., 2019; Gómez-Tomás et al., 2019). In contrast with etiologic studies, for prognostic studies both the ranking of patients based on their concentrations of trace elements and POPs at diagnosis, and the absolute concentrations at diagnosis themselves, may be a valid option.

Patients with a *KRAS* mutated tumor had a HR of 1.70 when adjusting only for age, sex, and stage, which is similar to findings from other studies (Rachakonda et al., 2013; Qian et al., 2018). However, *KRAS* mutational status was not significantly associated with survival when further adjusted by treatment; such adjustment answers a different question, which we suggest is more clinically significant than the question addressed when treatment is not taken into account.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Treatment did not appear to be less effective in patients with a *KRAS* mutated tumor than in patients with a *KRAS* wild-type tumor. The positive effect of radical surgery on survival was clear among patients with a *KRAS* mutated tumour and statistically nonsignificant among patients with a *KRAS* wild-type tumour (HR = 0.23 and 0.65, respectively). The positive effect of chemotherapy or other specific treatments was similar among patients with a *KRAS* mutated and a *KRAS* wild-type tumour (HR = 0.09 and 0.12, respectively). When assessing these results it is important to keep in mind the wide confidence intervals, especially among wild-type cases. In principle, results rule out confounding by indication. Furthermore, during the study years, as at present, *KRAS* mutational status did not influence treatment decisions. Also, we are not aware that the environmental exposures may affect PDAC in a way that could affect choice of treatment (if that were the case, when adjusting by treatment, as we did, we would be adjusting away some of the effect of the exposures on survival).

Low numbers of cases did not allow to analyze the different *KRAS* codon 12 mutations (i.e., their spectrum); nor did we assess *KRAS* codon 13 mutations (which are uncommon in PDAC) (Rachakonda et al., 2013). Different *KRAS* mutations have different downstream signaling effects (Céspedes et al., 2006; Porta et al. 2003, 2009b; Shields et al., 2000), and might differently influence prognosis.

Evidence on associations between *KRAS* mutations, downstream cell signaling, and oxidative stress should be considered when assessing the present findings (Parsons et al., 2013; Boldogh et al., 2012). Certainly, it is beyond the scope of an observational study in humans to address in detail such mechanistic scenarios. However, it is interesting to consider how *KRAS* mutations participate in and are themselves impacted during tumor progression. *KRAS* mutation is an early driver of a large percentage of PDAC (Rachakonda et al., 2013; Waters and Der, 2018), but *KRAS* mutant cells may also be selected against during tumor progression (Parsons and Myers, 2013). Our publications have long underlined that we assess the prevalence of *KRAS* mutations at diagnosis (i.e., their occurrence and persistence), not their incidence during preclinical or clinical phases.

When *KRAS* status and trace elements were jointly included in the models, higher concentrations of lead and arsenic were significantly associated with better survival. Although statistically the finding is clear, mechanistic interpretations remain open. We previously reported that concentrations of several trace elements were higher in *KRAS* wild-type PDAC cases than in *KRAS* mutated cases (Gómez-Tomás et al., 2019).

Indeed, our final sample size was small, and estimates were often statistically imprecise; this limitation also hampered a wider quantitative assessment of interactions and combined effects. Furthermore, for studies integrating environmental, clinical, anatomopathological and genetic information it remains a challenge to overcome incomplete overlapping of the data; i.e., to have data available on all types of factors for a high proportion of subjects (Hoppin et al., 2002; Porta et al., 2002). It is important to report transparently these issues (Gallo et al., 2011), as we do in the section on Methods, in the Supplemental Table and in the Supplemental Figure. Results in the subgroup of 72 patients with data on *KRAS*, POPs and metals are not necessarily more valid than results on the larger subsets of patients, but

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

presentation of results in the 72 patients is warranted to interpret changes in estimates when adjusting for multiple factors.

This study based on molecular, clinical, and environmental epidemiology is the first one to analyze in any human cancer the combined influence upon survival of *KRAS* mutations and biomarkers of POPs and trace elements –three frequent cancer-related factors (Porta et al., 2009a). Only one previous study (Hardell et al., 2007) analysed the association between PDAC survival and POP concentrations; it did so in adipose tissue (a strength) of only 21 patients, and it observed a longer survival in patients with lower levels of some POPs. With six times more patients, our study did not replicate such findings.

Knowledge is available on possible adverse pancreatic effects of POPs and other contaminants (Amaral et al., 2012; Antwi et al., 2015; Barone et al., 2016; Benetou et al., 2018; Eriksen et al., 2009; Gasull et al., 2018, 2019; Gore et al., 2015; Hardell et al., 2007; Porta, 2006). There is also extensive evidence on the high number of toxic mixtures contaminating humans (Lee et al., 2014; Nøst et al., 2017; Porta et al., 2008, 2012; Pumarega et al., 2016; Tamayo-Uria et al., 2019). Therefore, another study limitation is the small number of POPs analysed, just the 7 POPs that were detected above the detection limit in more than 85% of the 144 PDAC cases with POPs determined. Some of the observed hazard ratios might be confounded –positively or negatively– by other, unmeasured environmental contaminants, such as dioxins and furans, phthalates, polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), phenols, per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) and others (Agier et al., 2019; Chen et al., 2019; Patel and Manrai, 2015; Porta et al., 2008; Robertson et al., 2001; Rosofsky et al., 2017).

Given the study limitations, it may be premature to definitely rule out significant roles for *KRAS* mutations, POPs and metals in the prognosis of PDAC. While inherited and acquired genetic alterations have been extensively studied, environmental factors also deserve so. Nevertheless, findings suggest that the well-established clinical factors –pathology, stage, and therapeutic interventions (Tempero et al., 2017)– remain the strongest predictors of PDAC survival. Results from models adjusting for treatment imply that therapeutic decisions influence PDAC survival more than *KRAS* mutations, and than environmental contaminants such as POPs and metals.

5. Conclusions

KRAS mutational status, POPs, and trace elements were not related to PDAC survival when simultaneously considered along with treatment; only the latter was independently related to survival. The lack of adverse prognostic effects of POPs and metals measured at the time of diagnosis provide scientific and clinical reassurance on the effects of such exposures upon survival of patients with PDAC. The weak association with *KRAS* mutations contributes to the scant knowledge on the prognostic implications of a genetic alteration highly frequent in PDAC.

Supplementary Material

Refer to Web version on PubMed Central for supplementary material.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge scientific advice provided by Francisco X. Real, Núria Malats, Juli Rifà, Josep M. Corominas, Alfredo Carrato, Ricard Solà, Álvaro Rodríguez-Lescure, and all other participants in the Multicentre Prospective Study on the Role of *KRAS* and other Genetic Alterations in the Diagnosis, Prognosis and Etiology of Pancreatic Cancer (PANKRAS II Study). Technical assistance from Ana Alfaro, Tomàs López, Olga Ferrer-Armengou, Natàlia Pallarès, Gloria Ribas, Anna Puigdefàbregas, Yolanda Rovira, and Patricia Bedoya is also gratefully acknowledged.

Please see also Funding information.

Funding information: The work was supported in part by research grants from Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, Government of Spain (FIS PI13/00020, FIS PI17/00088, and CIBER de Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP); the Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona; Fundació La Marató de TV3 (20132910); the Government of Catalonia (2014 SGR 1012, 2017 SGR 439); the Association for International Cancer Research (AICR09–0780); and the Intramural Research Program of the Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH), USA. The Dartmouth Trace Element Core was partially supported by U.S. NIH Grant Number P42ES007373 from the National Institute of Environmental Health Sciences. S.O. was supported in part by U.S. NIH grant R35 CA197735. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

The study protocol was approved by the Ethics Committees of the five participating hospitals, and patients gave informed consent to participate.

Abbreviations:

CI	Confidence Interval
DDE	dichlorodiphenyldichloroethene
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane
HCB	hexachlorobenzene
HCH	hexachlorocyclohexane
HR	hazard ratio
PCBs	polychlorinated biphenyls
PCR	polymerase chain reaction
PDAC	pancreatic ductal adenocarcinoma
POPs	persistent organic pollutants
RFLP	restriction fragment length polymorphism
TL	total serum lipids

References

Agier L, Basagaña X, Maitre L, Granum B, Bird PK, Casas M, et al., 2019 Early-life exposome and lung function in children in Europe: an analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort. Lancet Planet Health 3, e81–e92. [PubMed: 30737192]

Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A, 2011 Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes. Nat. Rev. Endocrinol 7, 346–353. [PubMed: 21467970]

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, et al., 2012 Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. Gut 61, 1583–1588. [PubMed: 22184070]

Armitage P, Berry G, Matthews JNS, 2002 Statistical methods in medical research, 4th ed. Oxford: Blackwell.

Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, Leof ER, Hawthorne KM, Bamlet WR, Chaffee KG, Oberg AL, Petersen GM, 2015 Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 26, 1583–1591. [PubMed: 26293241]

Barone E, Corrado A, Gemignani F, Stefano L, 2016 Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. Arch. Toxicol 90, 2617–2642. [PubMed: 27538405]

Benetou V, Ekbom A, Mucci L, 2018 Pancreatic cancer In: Adami HO, Hunter DJ, Lagiou P, Mucci L, eds. Textbook of cancer epidemiology. 3rd. edition New York: Oxford University Press.

Bernard V, Kim DU, San Lucas FA, Castillo J, Allenson K, Mulu FC, et al., 2019 Circulating nucleic acids are associated with outcomes of patients with pancreatic cancer. Gastroenterology 156, 108–118. [PubMed: 30240661]

Bernert JT, Turner WE, Patterson D,G Jr, Needham L,L, 2007 Calculation of body "total lipid" concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. Chemosphere 68, 824–831. [PubMed: 17408721]

Bittoni A, Piva F, Santoni M, Andrikou K, Conti A, Loretelli C, et al., 2015 KRAS mutation status is associated with specific pattern of genes expression in pancreatic adenocarcinoma. Future Oncol. 11, 1905–1917. [PubMed: 26161927]

Buscail E, Maulat C, Muscari F, Chiche L, Cordelier P, Dabernat S, et al., 2019 Liquid biopsy approach for pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancers (Basel) 11 (6), pii E852. [PubMed: 31248203]

Boldogh I, Hajas G, Aguilera-Aguirre L, Hegde ML, Radak Z, Bacsi A, et al., 2012 Activation of ras signaling pathway by 8-oxoguanine DNA glycosylase bound to its excision product, 8-oxoguanine. J. Biol. Chem 287, 20769–20773.

Brychta N, Krahn T, von Ahsen O. 2016 Detection of KRAS mutations in circulating tumor DNA by digital PCR in early stages of pancreatic cancer. Clin. Chem 62, 1482–1491. [PubMed: 27591291]

Camargo J, Pumarega JA, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL, Amaral AFS., Porta M, 2019 Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. Environ. Int 127, 216–225. [PubMed: 30928845]

Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle J, , Parnaby A, Djazouli K, et al., 2015 A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: Real-world impact on survival, quality of life and costs. J. Gastrointest. Cancer 46, 201–211. [PubMed: 25972062]

Carrigan PE, Hentz JG, Gordon G, Morgan JL, Raimondo M, Anbar AD, Miller LJ, 2007 Distinctive heavy metal composition of pancreatic juice in patients with pancreatic carcinoma. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 16, 2656–2663. [PubMed: 18086771]

Céspedes MV, Sancho FJ, Guerrero S, Parreño M, Casanova I, Pavón MA, et al., 2006 Kras Asp12 mutant neither interacts with Raf, nor signals through Erk and is less tumorigenic than K-ras Val12. Carcinogenesis 27, 2190–2200. [PubMed: 16679305]

Chen L, Luo K, Etzel R, Zhang X, Tian Y, Zhang J, 2019 Co-exposure to environmental endocrine disruptors in the US population. Environ. Sci. Pollut. Res. Int 26, 7665–7676. [PubMed: 30666576]

Chervona Y, Arita A, Costa M, 2012 Carcinogenic metals and the epigenome: understanding the effect of nickel, arsenic, and chromium. Metallomics 4, 619–627. [PubMed: 22473328]

Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, Gibb WJ, Truitt M, Gu S, et al., 2011 Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. Nat. Med 17, 500–503. [PubMed: 21460848]

Collisson EA, Trejo CL, Silva JM, Gu S, Korkola JE, Heiser LM, et al., 2012 A central role for RAF→MEK→ERK signaling in the genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Discov. 2, 685–693. [PubMed: 22628411]

Crous-Bou M, 2009 Clinical and environmental influences on the prevalence of mutations in the Kras oncogene in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [Doctoral dissertation]. Barcelona:

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Universitat Autònoma de Barcelona In Catalan & English. Available: http://www.imim.es/programesrecerca/epidemiologia/en_documentsgrecm.html accessed 24 October 2019.

Department of Health and Human Services, 2019 National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, January 2019. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention Available: http://www.cdc.gov/exposurereport/index.html accessed 24 October 2019.

Deramaudt T, Rustgi AK, 2005 Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer. Biochim. Biophys. Acta 1756, 97–101. [PubMed: 16169155]

Du T, Huang W, Zheng S, Bao M, Huang Y, Li A, et al., 2019 Blood cadmium level is associated with short progression-free survival in nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Environ. Res. Public Health 16, 16(16), pii E2952.

Eriksen KT, Sørensen M, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, 2009 Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population. J. Natl. Cancer Inst 101, 605–609. [PubMed: 19351918]

Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D, 2014 Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. Br. J. Cancer 111, 817–822. [PubMed: 24755884]

Farzin L, Moassesi ME, Sajadi F, Ahmadi, Faghih MA, 2013 Evaluation of trace elements in pancreatic cancer patients in Iran. Middle East J Cancer 4, 79–86.

Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JPA, Kirsch-Volders M, et al., 2011 STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology – Molecular Epidemiology (STROBE-ME). PLoS Medicine 8, 10, e1001117.

Gasull M, Castell C, Pallarès N, Miret C, Pumarega J, Tellez-Plaza M, López T, Salas-Salvadó J, Lee DH, Goday A, Porta M, 2018 Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight, and obese individuals. Am. J. Epidemiol 187, 494–506. [PubMed: 29106481]

Gasull M, Porta M, Pumarega J, Vioque J, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, et al., 2010 The relative influence of diet and serum concentrations of organochlorine compounds on K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Chemosphere 79, 686–697. [PubMed: 20350743]

Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, Rantakokko P, Raaschou-Nielsen O, Bergdahl IA, et al., 2019 Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort. Environ. Res 169, 417–433. [PubMed: 30529143]

Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A, Dionigi P, 2013 The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. Cancer Epidemiol. 37, 186–190. [PubMed: 23369450]

Golasik M, Przybyłowicz A, Woźniak A, Herman M, Gawęcki W, Golusiński W, et al., 2015 Essential metals profile of the hair and nails of patients with laryngeal cancer. J. Trace Elem. Med. Biol 31, 67–73. [PubMed: 26004894]

Gómez-Tomás A, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallarès N, Gasull M, Porta M, 2019 Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ. Molec. Mutag 60, 693–703.

Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT, 2015 EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocrine Reviews 36, E1–E150. [PubMed: 26544531]

Goyer RA, Clarkson TW, 2001 Toxic effects of metals In: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. New York: McGraw Hill, pp 861–867.

Hardell L, Carlberg M, Hardell K, Björnfoth H, Wickbom G, Ionescu M, van Bavel B, Lindström G, 2007 Decreased survival in pancreatic cancer patients with high concentrations of organochlorines in adipose tissue. Biomed. Pharmacother 61, 659–664. [PubMed: 17560068]

Hartwig A, 2010 Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights. Biometals 23, 951–960. [PubMed: 20390439]

He K, 2011 Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. Eur. J. Clin. Invest 41, 98–102. [PubMed: 20813017]

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

He Y, Peng L, Huang Y, Liu C, Zheng S, Wu K, 2017 Blood cadmium levels associated with short distant metastasis-free survival time in invasive breast cancer. Environ. Sci. Pollut. Res. Int 24, 28055–28064.

Henkler F, Luch A, 2011 Adverse health effects of environmental chemical agents through non-genotoxic mechanisms. J. Epidemiol. Community Health 65,1–3. [PubMed: 20870657]

Henkler F, Brinkmann J, Luch A, 2010 The role of oxidative stress in carcinogenesis induced by metals and xenobiotics. Cancers (Basel) 2, 376–396. [PubMed: 24281075]

Hernández LG, van Steeg H, Luijten M, van Benthem J, 2009 Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. Mutat. Res 682, 94–109. [PubMed: 19631282]

Hoppin JA, Tolbert PE, Taylor JA, Schroeder JC, Holly EA, 2002 Potential for selection bias with tumor tissue retrieval in molecular epidemiology studies. Ann. Epidemiol 12, 1–6. [PubMed: 11750233]

Hopps HC, 1977 The biological bases for using hair and nail for analyses of trace elements. Sci. Total Environ 7, 71–89. [PubMed: 319530]

Huang L, Jansen L, Balavarca Y, Molina-Montes E, Babaei M, van der Geest L, et al., 2019 Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations. Gut 68, 130–139. [PubMed: 29158237]

Ilic M, Ilic I, 2016 Epidemiology of pancreatic cancer. World J. Gastroenterol 22, 9694–9705. [PubMed: 27956793]

Kalbfleisch JD, Prentice RL, 1980 The Statistical Analysis of Failure Time Data, 2nd ed. New York, John Wiley.

Kriegel AM, Soliman AS, Zhang Q, El-Ghawalby N, Ezzat F, Soultan A, et al., 2006 Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. Environ. Health Perspect 114, 113–119. [PubMed: 16393667]

Laohaudomchok W, Lin X, Herrick RF, Fang SC, Cavallari JM, Christiani DC, et al., 2011 Toenail, blood and urine as biomarkers of manganese exposure. J. Occup. Environ. Med 53, 506–510. [PubMed: 21494156]

Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Vandenberg LN, 2014 Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. Endocr. Reviews 35, 557–601.

Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, Serrano-Fernández P, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, et al., 2016 Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer. Cancer Res. Treat 48, 1056–1064. [PubMed: 26727715]

López T, Pumarega JA, Pollack A,Z, Lee D,H, Richiardi L, Jacobs D,R, et al., 2014 Adjusting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids and symptoms: a causal framework for the association with K-ras mutations in pancreatic cancer. Chemosphere 114, 219–225. [PubMed: 25113205]

Macià F, Pumarega J, Gallén M, Porta M, 2013 Time from (clinical or certainty) diagnosis to treatment onset in cancer patients: the choice of diagnostic date strongly influences differences in therapeutic delay by tumor site and stage. J. Clin. Epidemiol 66, 928–939. [PubMed: 23810030]

Nøst TH, Sandanger TM, Nieboer E, Odland JØ, Breivik K, 2017 The impacts of emission trends of POPs on human concentration dynamics: Lessons learned from a longitudinal study in Norway (1979–2007). Int. J. Hyg. Environ. Health 220, 776–781. [PubMed: 28246018]

O'Brien TJ, Ding H, Suh M, Thompson CM, Parsons BL, Harris MA, Winkelman WA, Wolf JC, Hixon JG, Schwartz AM, Myers MB, Haws LC, Proctor DM, 2013 Assessment of K-Ras mutant frequency and micronucleus incidence in the mouse duodenum following 90-days of exposure to Cr(VI) in drinking water. Mutat. Res 754, 15–21. [PubMed: 23583686]

Parada H Jr., Wolff MS, Engel LS, Eng SM, Khankari NK, Neugut AI, Teitelbaum SL, Gammon MD, 2016a Polychlorinated biphenyls and their association with survival following breast cancer. Eur. J. Cancer, 56: 21–30. [PubMed: 26798968]

Parada H Jr., Wolff MS, Engel LS, White AJ, Eng SM, Cleveland RJ, Khankari NK, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD, 2016b Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. Int. J. Cancer, 138: 565–575. [PubMed: 26285160]

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Parada H Jr., Sun X, Tse CK, Engel LS, Olshan AF, Troester MA, 2019 Plasma levels of dichlorodiphenyldichloroethene (DDE) and dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and survival following breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. Environ. Int 125, 161–171. [PubMed: 30716576]

Parker LA, Lumbreras B, López T, Hernández-Aguado I, Porta M, 2011a How useful is it clinically to analyse the K-ras mutational status for the diagnosis of exocrine pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Clin. Invest 41, 793–805. [PubMed: 21391995]

Parker LA, Porta M, Lumbreras B, López T, Guarner L, Hernández-Aguado I, et al., 2011b Clinical validity of detecting K-ras mutations for the diagnosis of exocrine pancreatic cancer: a prospective study in a clinically-relevant spectrum of patients. Eur. J. Epidemiol 26, 229–236. [PubMed: 21298467]

Parsons BL, Manjanatha MG, Myers MB, McKim KL, Shelton SD, Wang Y, et al., 2013 Temporal changes in K-ras mutant fraction in lung tissue of big blue B6C3F_1 mice exposed to ethylene oxide. Toxicol. Sci 136, 26–38. [PubMed: 24029818]

Parsons BL, Myers MB, 2013 KRAS mutant tumor subpopulations can subvert durable responses to personalized cancer treatments. Per. Med 10, 191–199. [PubMed: 27867401]

Patel CJ, Manrai AK, 2015 Development of exposome correlation globes to map out environment-wide associations. Pac. Symp. Biocomput 2015, 231–242.

Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT Jr, Henderson LO, Needham LL, 1989 Chlorinated hydrocarbon concentrations in human body: effects of fasting and feeding. Arch Environ. Contam. Toxicol 18, 495–500. [PubMed: 2505694]

Porta M, 2001 Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards. Epidemiology 12, 272–276. [PubMed: 11246593]

Porta M, 2006 Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. Lancet 368, 558–559. [PubMed: 16905002]

Porta M, 2015 Human contamination by persistent toxic substances: the rationale to improve exposure assessment. Environ. Sci. Pollut. Res. Int 22, 14560–14565.

Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, Soler M, Gubern JM, et al., 2000 Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. Eur. J. Epidemiol 16, 533–541. [PubMed: 11049097]

Porta M, Crous-Bou M, Wark PA, Vineis P, Real FX, Malats N, Kampman E, 2009a Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: Etiopathogenic similarities, differences and paradoxes. Mutat. Res 682, 83–93. [PubMed: 19651236]

Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al., 2005 Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin. Transl. Oncol 7, 189–197. [PubMed: 15960930]

Porta M, Ferrer-Armengou O, Pumarega J, López T, Crous-Bou M, Alguacil J, et al., 2008 Exocrine pancreatic cancer clinical factors were related to timing of blood extraction and influenced serum concentrations of lipids. J. Clin. Epidemiol 61, 695–704. [PubMed: 18538264]

Porta M, López T, Pumarega J, Jariod M, Crous-Bou M, Marco E, et al., 2009b In pancreatic ductal adenocarcinoma blood concentrations of some organochlorine compounds and coffee intake are independently associated with KRAS mutations. Mutagenesis 24, 513–521. [PubMed: 19797353]

Porta M, Malats N, Jariod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, et al., 1999 Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Lancet 354, 2125–2129. [PubMed: 10609819]

Porta M, Malats N, Vioque J, Carrato C, Soler M, Ruiz L, et al., 2002 Incomplete overlapping of biological, clinical and environmental information in molecular epidemiologic studies: a variety of causes and a cascade of consequences. J. Epidemiol. Community Health 56, 734–738. [PubMed: 12239196]

Porta M, Pumarega J, Guarner L, Malats N, Solà R, Real FX, 2012 Relationships of hepatic and pancreatic biomarkers with the cholestatic syndrome and tumor stage in pancreatic cancer. Biomarkers 17, 557–565. [PubMed: 22793268]

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Porta M, Pumarega J, López T, Jariod M, Marco E, Grimalt JO, 2009c Influence of tumor stage, symptoms and time of blood draw on serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. Cancer Causes Control 20, 1893–1906. [PubMed: 19562493]

Porta M, Vandenberg LN, 2019 There are good clinical, scientific, and social reasons to strengthen links between biomedical and environmental research. J. Clin. Epidemiol 111, 124–126. [PubMed: 30905697]

Puigdefàbregas A, Freitas A, Molina P, Gibert A, Zaragoza S, Ribas G, et al., 2013 Impacte del canvi de documents i circuits per comunicar les defuncions. Butlletí Epidemiològic de Catalunya Volum XXXIV, Gener 2013, Número 1 http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Actualitat/Butlletins/Promocio_proteccio_salut/bec_butlleti_epidemiologic_de_catalunya/2013/bec_gener_2013.pdf, accessed 24 October 2019.

Pumarega J, Gasull M, Lee DH, López T, Porta M, 2016 Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population. PLoS One 11, e0160432.

Qian ZR, Rubinson DA, Nowak JA, Morales-Oyarvide V, Dunne RF, Kozak MM, et al., 2018 Association of alterations in main driver genes with outcomes of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. JAMA Oncol., 4(3): e173420.

Quinn CL, Wania F, 2012 Understanding differences in the body burden-age relationships of bioaccumulating contaminants based on population cross sections versus individuals. Environ. Health Perspect 120, 554–559. [PubMed: 22472302]

Quinn CL, Wania F, Czub G, Breivik K, 2011 Investigating intergenerational differences in human PCB exposure due to variable emissions and reproductive behaviors. Environ. Health Perspect 119, 641–646. [PubMed: 21156396]

Rachakonda PS, Bauer AS, , Xie H, Campa D, Rizzato C, Canzian F, 2013 Somatic mutations in exocrine pancreatic tumors: association with patient survival. PLoS One 8, e60870.

Rizzato C, Campa D, Pezzilli R, Soucek P, Greenhalf W, Capurso G, et al., 2013 ABO blood groups and pancreatic cancer risk and survival: results from the PANcreatic Disease ReseArch (PANDoRA) consortium. Oncol. Rep 29, 1637–1644. [PubMed: 23403949]

Robertson LW, Hansen LG (Eds), 2001 PCBs. Recent advances in environmental toxicology and health effects. Lexington, Kentucky: The University Press of Kentucky.

Rosofsky A, Janulewicz P, Thayer KA, McClean M, Wise LA, Calafat AM, et al., 2017 Exposure to multiple chemicals in a cohort of reproductive-aged Danish women. Environ. Res 154, 73–85. [PubMed: 28039828]

Roswall N, Sørensen M, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O, 2018 Organochlorine concentrations in adipose tissue and survival in postmenopausal, Danish breast cancer patients. Environ. Res 163, 237–248. [PubMed: 29459306]

Schlitter AM, Segler A, Steiger K, Michalski CW, Jäger C, Konukiewitz B, et al., 2017 Molecular, morphological and survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes. Sci. Rep 7, 41064.

Shields JM, Pruitt K, McFall A, Shaub A, Der CJ, 2000 Understanding Ras: 'it ain't over 'til it's over'. Trends Cell. Biol 10, 147–154. [PubMed: 10740269]

Slotnick MJ, Nriagu JO, 2006 Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: a review. Environ. Res 102, 125–139. [PubMed: 16442520]

Slotnick MJ, Meliker JR, AvRuskin GA, Ghosh D, Nriagu JO, 2007 Toenails as a biomarker of inorganic arsenic intake from drinking water and foods. J. Toxicol. Environ. Health A 70, 148–158. [PubMed: 17365576]

Soler M, Malats N, Porta M, Fernandez E, Guarner L, Maguire A, et al., 1999 Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. Dig. Dis. Sci 44, 2469–2477. [PubMed: 10630499]

Stein RA, 2012 Epigenetics and environmental exposures. J. Epidemiol. Community Health 66, 8–13. [PubMed: 22045849]

Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al., 2009 A review of human carcinogens–part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol. 10, 453–454. [PubMed: 19418618]

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Takai E, Totoki Y, Nakamura H, Morizane C, Nara S, Hama N, et al., 2015 Clinical utility of circulating tumor DNA for molecular assessment in pancreatic cancer. Sci. Rep 5, 18425.

Tamayo-Uria I, Maitre L, Thomsen C, Nieuwenhuijsen MJ, Chatzi L, Siroux V, et al., 2019 The early-life exposome: Description and patterns in six European countries. Environ. Int 123, 189–200. [PubMed: 30530161]

Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al., 2017 Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw 15, 1028–1061. [PubMed: 28784865]

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr., Lee DH, et al., 2012 Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic doses responses. Endocr. Rev 33, 378–455. [PubMed: 22419778]

Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al., 2015 Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 518, 495–501. [PubMed: 25719666]

Waters AM, Der CJ, 2018 KRAS: the critical driver and therapeutic target for pancreatic cancer. Cold Spring Harb. Perspect. Med 8, a031435.

Wickre JB, Folt CL, Sturup S, Karagas MR, 2004 Environmental exposure and fingernail analysis of arsenic and mercury in children and adults in a Nicaraguan gold mining community. Arch. Environ. Health 59, 400–409. [PubMed: 16268116]

Wu H, Bertrand KA, Choi AL, Hu F,B, Laden F, Grandjean P, et al., 2013 Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: A prospective analysis in the Nurses' Health Study and meta-analysis. Environ. Health Perspect 121, 153–161. [PubMed: 23131992]

Author Manuscript
Author Manuscript
Author Manuscript
Author Manuscript

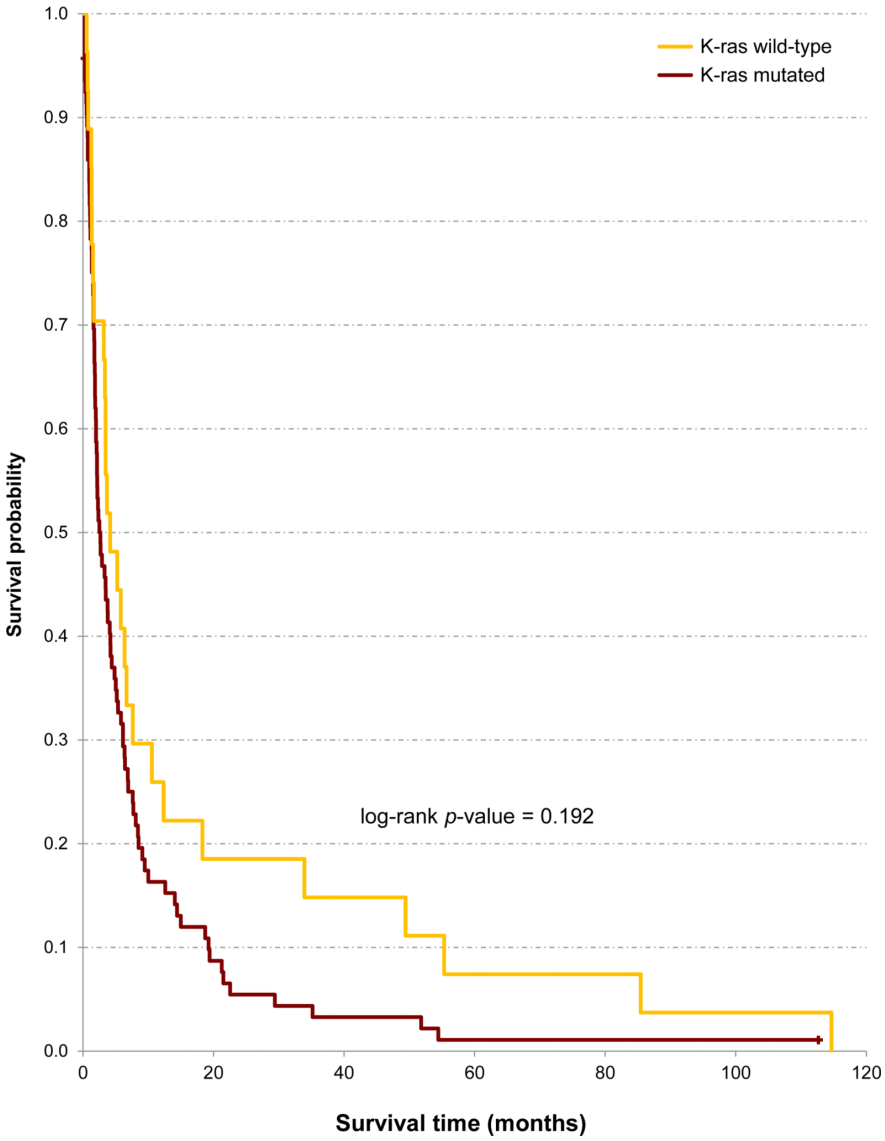


Figure 1.
Unadjusted Kaplan-Meier analysis of overall survival of 120 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma according to *KRAS* mutational status.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

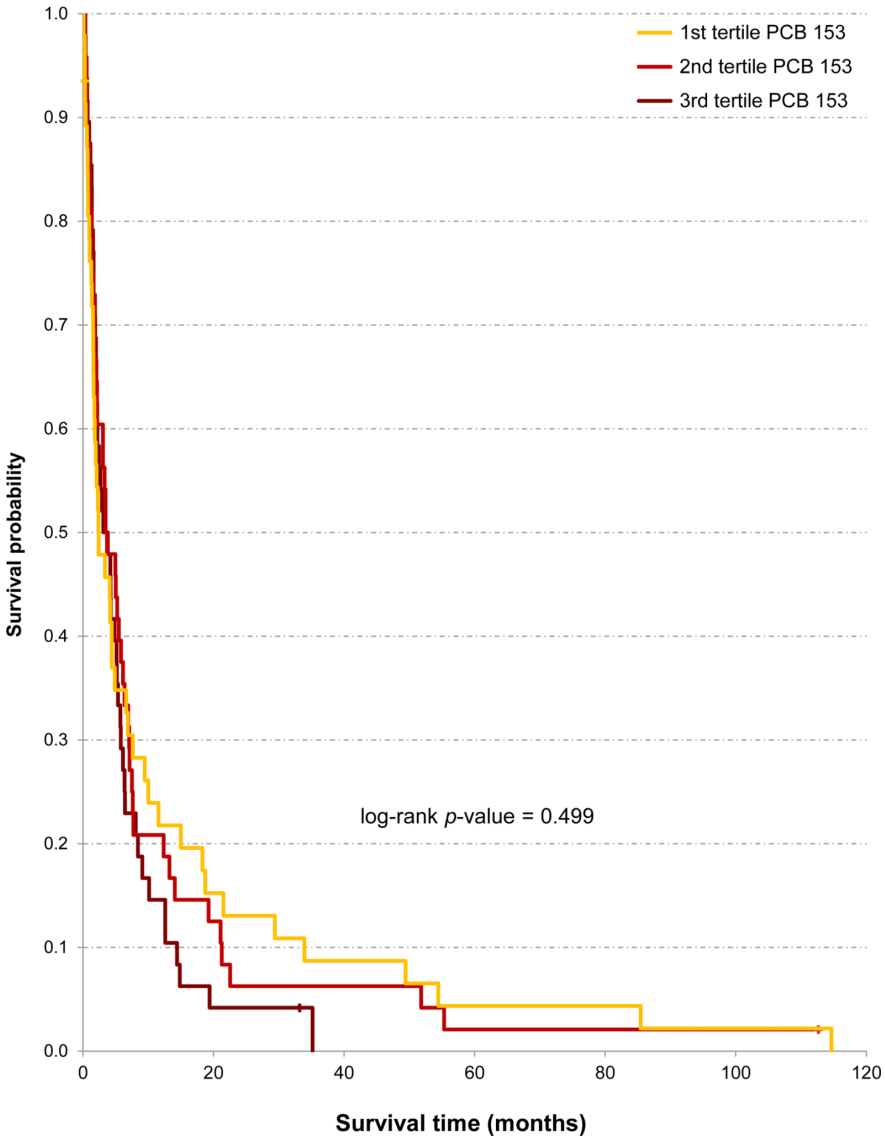


Figure 2.
Unadjusted Kaplan-Meier analysis of overall survival of 143 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma according to serum concentrations of polychlorinated biphenyl (PCB) 153 (ng/g of lipid).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

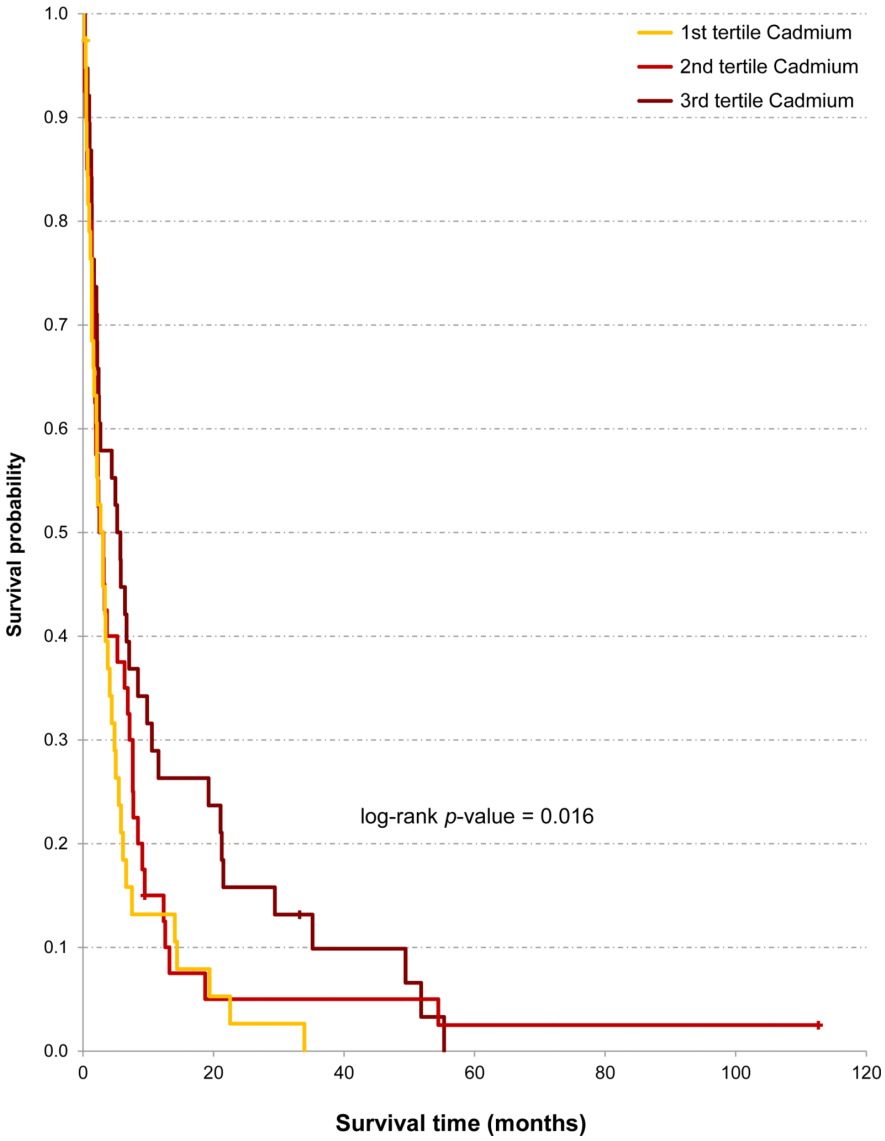


Figure 3.
Unadjusted Kaplan-Meier analysis of overall survival of 117 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma according to toenail concentrations of cadmium (μg/g).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Table 1.

Survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma according to clinical and sociodemographic characteristics.

Characteristics	N	(%)	Median survival (months)	Hazard ratio[a]	(95% CI)	*p*-value
Total	185		3.1			
Age						
<66 years	85	(45.9)	4.1[b]	1.00	–	0.005
≥66 years	100	(54.1)	2.2	1.53	(1.13, 2.07)	
Sex						
Men	110	(59.5)	2.9	1.00	–	0.698
Women	75	(40.5)	3.1	0.94	(0.68, 1.29)	
Tumour stage at diagnosis						
Stage I	45	(24.6)	5.8[b]	1.00	–	<0.001
Stage II	23	(12.6)	3.9	1.04	(0.62, 1.75)	
Stage III	23	(12.6)	4.2	1.39	(0.83, 2.33)	
Stage IV	92	(50.3)	1.7	2.34	(1.62, 3.39)	
Treatment						
No specific treatment	69	(38.3)	1.6[b]	1.00	–	<0.001
Radical surgery	24	(13.3)	8.4	0.34	(0.19, 0.60)	
Palliative surgery	45	(25.0)	3.7	0.49	(0.33, 0.75)	
Symptomatic surgery	31	(17.2)	3.4	0.63	(0.40, 0.98)	
Chemotherapy or other specific	11	(6.1)	6.4	0.19	(0.09, 0.41)	
Treatment intention						
Radical	25	(14.0)	12.6[b]	1.00	–	<0.001
Palliative	53	(29.8)	4.4	1.07	(0.63, 1.83)	
Symptomatic	100	(56.2)	2.0	2.23	(1.32, 3.78)	
History of pancreatitis						
No	176	(96.2)	2.7	1.00	–	0.038
Yes	7	(3.8)	6.4	0.44	(0.20, 0.95)	
History of diabetes mellitus						
No	138	(74.6)	2.7	1.00	–	0.846
Yes	46	(24.9)	3.4	0.94	(0.68, 1.29)	
Cholestatic syndrome at presentation						
Absent	64	(34.6)	3.1	1.00	–	0.148
Partial	39	(21.1)	2.0	1.48	(0.98, 2.25)	
Complete	82	(44.3)	3.4	1.33	(0.90, 1.94)	
Constitutional syndrome at presentation						
Absent	12	(6.5)	2.1	1.00	–	0.594
Partial	39	(21.1)	3.4	0.86	(0.44, 1.69)	
Complete	134	(72.4)	2.9	1.05	(0.57, 1.92)	

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Characteristics	N	(%)	Median survival (months)	Hazard ratio[a]	(95% CI)	*p*-value
Alcohol consumption						
No and occasional	43	(26.2)	2.4	1.00	–	0.807
Moderate and heavy	121	(73.8)	3.7	0.95	(0.64, 1.42)	
Tobacco smoking						
Never	73	(44.2)	3.2	1.00	–	0.275
Former	37	(22.4)	4.2	0.64	(0.34, 1.20)	
Current	55	(33.3)	3.8	0.89	(0.52, 1.53)	
Coffee intake						
Non-regular drinkers	24	(14.6)	4.3	1.00	–	0.581
Regular drinkers	140	(85.4)	3.1	1.13	(0.73, 1.76)	
KRAS status						
Wild-type	27	(22.3)	4.2	1.00	–	0.026
Mutated	94	(77.7)	2.7	1.70	(1.07, 2.70)	

[a] All factors adjusted for age, sex and tumour stage.

[b] *p*-value <0.001 (log-rank test).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Table 2.

Influence on survival of *KRAS* mutational status, tumour stage, and treatment.

Model	Variables	Hazard ratio[a]	(95% CI)	*p*-value[b]
1	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.416
	Mutated	1.24	(0.74, 2.07)	
	Tumour stage			
	Stage I	1.00	-	0.046
	Stage II	0.66	(0.33, 1.34)	
	Stage III	1.07	(0.54, 2.11)	
	Stage IV	1.47	(0.79, 2.72)	
	Treatment			
	No specific treatment	1.00	-	<0.001
	Radical surgery	0.24	(0.11, 0.51)	
	Palliative surgery	0.51	(0.31, 0.86)	
	Symptomatic surgery	0.67	(0.35, 1.27)	
	Chemotherapy or other	0.13	(0.05, 0.35)	
2	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	–	0.087
	Mutated	1.52	(0.94, 2.46)	
	Tumour stage			
	Stage I	1.00	–	0.089
	Stage II	0.72	(0.36, 1.45)	
	Stage III	1.06	(0.54, 2.09)	
	Stage IV	1.49	(0.81, 2.76)	
	Treatment intention			
	Radical	1.00	–	<0.001
	Palliative	1.38	(0.71, 2.69)	<0.001[c]
	Symptomatic	3.16	(1.62, 6.18)	

[a] In each Cox's proportional-hazards model the three variables are mutually adjusted for, as well as adjusted for age and gender. Model 1, N = 116; Model 2, N = 114. There were 121 patients with available results on *KRAS* mutational status, of whom 5 and 7 had missing values for treatment or treatment intention, respectively.

[b] Unless otherwise specified, *p*-value derived from Wald's test.

[c] Test for linear trend (multivariate analogue of Mantel's extension test).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Table 3.

Influence upon survival of each persistent organic pollutant.[a]

		Unadjusted model			Adjusted model[c]		
Compound	**Median[b] (months)**	**Hazard ratio**	**(95% CI)**	***p*-value**	**Hazard ratio**	**(95% CI)**	***p*-value**
p,p'-DDT							
≤224	4.2	1.00	-	0.121[d]	1.00	-	0.219[d]
225 – 614	3.1	1.03	(0.68, 1.55)		0.83	(0.53, 1.31)	
>614	2.5	1.39	(0.93, 2.07)		0.75	(0.47, 1.19)	
p,p'-DDE							
≤1652	3.4	1.00	-	0.183[d]	1.00	-	0.200[d]
1653 – 4384	2.1	1.09	(0.72, 1.65)		0.86	(0.55, 1.36)	
>4384	3.4	1.32	(0.88, 1.99)		0.74	(0.47, 1.17)	
PCB 138							
≤167	2.4	1.00	-	0.211	1.00	-	0.052
168 – 299	5.0	0.77	(0.52, 1.17)		0.61	(0.39, 0.96)	
>299	2.9	1.12	(0.74, 1.69)		0.97	(0.62, 1.53)	
PCB 153							
≤187	2.4	1.00	-	0.250[d]	1.00	-	0.239
188 – 313	3.4	1.09	(0.72, 1.65)		0.71	(0.45, 1.11)	
>313	3.1	1.28	(0.84, 1.95)		0.97	(0.63, 1.50)	
PCB 180							
≤186	3.4	1.00	-	0.482[d]	1.00	-	0.698
187 – 322	3.1	1.11	(0.74, 1.67)		0.96	(0.61, 1.50)	
>322	3.8	1.16	(0.77, 1.74)		1.15	(0.74, 1.77)	
HCB							
≤997	3.1	1.00	-	0.324	1.00	-	0.866
998 – 1950	4.2	0.90	(0.60, 1.37)		0.90	(0.56, 1.43)	
>1950	2.2	1.22	(0.81, 1.85)		0.88	(0.52, 1.48)	
β-HCH							
≤625	3.1	1.00	-	0.717	1.00	-	0.199
626 – 1217	4.2	0.97	(0.65, 1.47)		0.65	(0.41, 1.05)	
>1217	2.5	1.14	(0.76, 1.72)		0.73	(0.46, 1.18)	

Unadjusted model, N = 144; adjusted model, N = 137. There were 144 patients with available results on POP concentrations, of whom 7 had missing values for tumour stage or treatment.

[a] Concentrations of each persistent organic pollutant in ng/g of lipid.

[b] Differences were statistically non-significant in all compounds.

[c] Hazard ratios for each POP in Cox's proportional-hazards models are adjusted for age, gender, tumour stage and treatment.

[d] Test for linear trend (multivariate analogue of Mantel's extension test).

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Table 4.

Influence upon survival of *KRAS* mutational status and each persistent organic pollutant.[a]

Model	Exposures	Hazard ratio[b]	(95% CI)	*p*-value
1	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.098
	Mutated	1.79	(0.90, 3.58)	
	p,p'-DDT			
	≤224	1.00	-	0.260
	225 – 614	0.62	(0.35, 1.10)	
	>614	0.75	(0.43, 1.31)	
2	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.266
	Mutated	1.43	(0.76, 2.68)	
	p,p'-DDE			
	≤1652	1.00	-	0.422
	1653 – 4384	0.70	(0.40, 1.22)	
	>4384	0.91	(0.52, 1.60)	
3	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.573
	Mutated	1.21	(0.63, 2.33)	
	PCB 138			
	≤167	1.00	-	0.042
	168 – 299	0.55	(0.30, 1.00)	
	>299	1.18	(0.69, 2.02)	
4	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.416
	Mutated	1.32	(0.68, 2.55)	
	PCB 153			
	≤187	1.00	-	0.381
	188 – 313	0.75	(0.43, 1.31)	
	>313	1.08	(0.63, 1.87)	
5	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.335
	Mutated	1.40	(0.71, 2.75)	
	PCB 180			
	≤186	1.00	-	0.311
	187 – 322	1.38	(0.79, 2.42)	
	>322	1.49	(0.87, 2.55)	
6	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.255
	Mutated	1.45	(0.77, 2.74)	

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Model	Exposures	Hazard ratio[b]	(95% CI)	*p*-value
	HCB			
	≤997	1.00	-	0.777
	998 – 1950	1.01	(0.59, 1.73)	
	>1950	1.24	(0.64, 2.40)	
7	*KRAS*			
	Wild-type	1.00	-	0.355
	Mutated	1.34	(0.72, 2.49)	
	β-HCH			
	≤625	1.00	-	0.290
	626 – 1217	0.65	(0.38, 1.11)	
	>1217	0.80	(0.45, 1.41)	

[a] Concentrations of each persistent organic pollutant in ng/g of lipid.

[b] In the Cox's proportional-hazards models the two variables are mutually adjusted for, as well as adjusted for age, gender, tumour stage and treatment (N = 98). There were 103 patients with available results on *KRAS* mutational status and POP concentrations, of whom 5 had missing values for tumour stage or treatment.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Table 5.

Influence upon survival of each trace element.

		Unadjusted model			Adjusted model[a]		
Trace element	**Median (months)**	**Hazard ratio**	**(95% CI)**	***p*-value**	**Hazard ratio**	**(95% CI)**	***p*-value**
Lead							
≤0.32	2.1	1.00	-	0.039[b]	1.00	-	0.057
0.33–0.66	3.1	0.66	(0.36, 1.20)		0.76	(0.40, 1.46)	
>0.66	4.1	0.55	(0.32, 0.94)		0.53	(0.30, 0.94)	
Cadmium							
≤0.01	1.6[c]	1.00	-	0.010[b]	1.00	-	0.032[b]
0.01–0.02	3.1	1.05	(0.57, 1.92)		0.88	(0.47, 1.65)	
>0.02	5.0	0.58	(0.35, 0.97)		0.60	(0.35, 1.02)	
Arsenic							
≤0.06	2.2[c]	1.00	-	0.016[b]	1.00	-	0.011
0.07–0.09	3.1	0.99	(0.63, 1.58)		1.23	(0.75, 2.01)	
>0.09	5.0	0.59	(0.38, 0.92)		0.58	(0.35, 0.96)	
Selenium							
≤0.55	2.5	1.00	-	0.437	1.00	-	0.432
0.56–0.65	4.4	0.75	(0.48, 1.16)		0.72	(0.44, 1.19)	
>0.65	4.5	0.94	(0.52, 1.70)		0.85	(0.44, 1.61)	
Zinc							
≤98.23	2.0[c]	1.00	-	0.035[b]	1.00	-	0.116[b]
98.24–117.6	2.7	0.76	(0.48, 1.21)		0.74	(0.45, 1.21)	
>117.6	5.8	0.60	(0.37, 0.96)		0.65	(0.39, 1.10)	
Vanadium							
≤0.01	2.7	1.00	-	0.079[b]	1.00	-	0.015
0.02–0.03	2.5	0.91	(0.58, 1.42)		0.49	(0.29, 0.82)	
>0.03	5.5	0.66	(0.40, 1.06)		0.55	(0.33, 0.92)	
Manganese							
≤0.17	3.1	1.00	-	0.224[b]	1.00	-	0.318[b]
0.18–0.44	2.7	0.80	(0.52, 1.23)		0.92	(0.58, 1.44)	
>0.55	3.7	0.76	(0.47, 1.22)		0.77	(0.46, 1.28)	
Aluminium							
≤7.10	3.8	1.00	-	0.547	1.00	-	0.074[b]
7.11–16.75	2.7	1.06	(0.70, 1.60)		0.75	(0.47, 1.18)	
>16.75	5.1	0.80	(0.49, 1.33)		0.61	(0.34, 1.07)	
Chromium							
≤0.21	2.1	1.00	-	0.097[b]	1.00	-	0.844

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

		Unadjusted model			Adjusted model[a]		
Trace element	**Median (months)**	**Hazard ratio**	**(95% CI)**	***p*-value**	**Hazard ratio**	**(95% CI)**	***p*-value**
0.22–0.69	3.4	0.68	(0.42, 1.08)		0.84	(0.47, 1.51)	
>0.69	4.7	0.65	(0.40, 1.04)		0.92	(0.53, 1.60)	
Iron							
≤9.92	2.7	1.00	-	0.198	1.00	-	0.225[b]
9.93–21.20	3.1	1.14	(0.72, 1.78)		0.93	(0.57, 1.51)	
>21.20	5.1	0.75	(0.46, 1.24)		0.73	(0.43, 1.24)	
Nickel							
≤0.23	2.3	1.00	-	0.340	1.00	-	0.908
0.24–0.64	4.0	0.73	(0.48, 1.12)		1.00	(0.63, 1.59)	
>0.64	5.5	0.95	(0.57, 1.58)		1.13	(0.64, 1.98)	
Copper							
≤3.03	2.1[c]	1.00	-	0.089[b]	1.00	-	0.712
3.04–3.89	2.9	0.99	(0.63, 1.56)		1.22	(0.76, 1.97)	
>3.89	5.5	0.68	(0.43, 1.08)		1.14	(0.69, 1.88)	

Concentrations of trace elements (μg/g) in tertiles. Unadjusted model, N = 118; adjusted model, N = 114.

[a]Hazard ratios for each trace element in each model are adjusted for age, gender, tumour stage and treatment.

[b]Test for linear trend (multivariate analogue of Mantel's extension test).

[c]*p*-value <0.05 (Tarone trend test). There were 118 patients with available results trace elements, of whom 4 had missing values for tumour stage or treatment.

ANNEX 2: Qüestionaris de l'estudi col·laboratiu PANKras II

ANNEX 2A: Imprès de l'entrevista al pacient (IEP)

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

1. Código del hospital . . . . . □
2. Número del caso incluido . . . . . □□□
3. Número de historia clínica . . . . . □□□□□□□
4. Nombre . . . . . □□□□□□□□□□□□□□□
5. Primer apellido . . . . . □□□□□□□□□□□□□□□
6. Segundo apellido . . . . . □□□□□□□□□□□□□□□
7. Código . . . . . □□□□□□□□

IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR

8. Nombre y apellidos *(Codificar las iniciales)* . . . . . □□□

IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO ASISTENTE

9. Nombre . . . . . □□□□□□□□□□□□□□□
10. Primer apellido . . . . . □□□□□□□□□□□□□□□
11. Servicio *(especificar):* _____ □□

DATOS DE LA ENTREVISTA / 1

#. La entrevista se inicia a las *[horas/minutos]* . . . . . □□ □□

INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

12. Sexo *[1-Masculino, 2-Femenino]* . . . . . □
13. Fecha de nacimiento . . . . . □□ □□ □□
14. Municipio y provincia de nacimiento: *(Especificar)*
_____ / _____ □□□□□
15. Estado civil *[1-Soltero/a, 2-Casado/a, 3-Separado/a, 4-Divorciado/a, 5-Viudo/a]* . . . . . □
16. ¿A qué edad inició los estudios? . . . . . □□
17. ¿A qué edad terminó los estudios? . . . . . □□
18. *Si edad de escolarización ≤ 2 años,* ¿sabe leer/escribir? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . □
19. Clase ocupacional familiar:
(Especificar profesión/ocupación actual del cabeza de familia o la última que tuvo si está jubilado o en paro)
_____ □□

LOCALIZACIÓN DEL PACIENTE

Datos del paciente:

20. Calle . . . .

21. Número . . . . . .

22. Piso . . . . . .

23. Municipio .

#. Provincia . . . . . .

24. Código postal . . . . . .

25. Teléfono . . . . . .

Datos de un familiar o amigo próximo que no conviva con el paciente:

26. Nombre . . . . . .

27. Primer apellido . . . . . .

28. Segundo apellido . . . . . .

29. Calle . . . .

30. Número . . . . . .

31. Piso . . . . . .

32. Municipio .

#. Provincia . . . . . .

33. Código postal . . . . . .

34. Teléfono . . . . . .

INFORMACIÓN CLÍNICA

Antecedentes familiares patológicos

*Preguntar si sus padres, hermanos o hijos padecieron o padecen enfermedades graves (hipertensión arterial, diabetes, enfermedades coronarias, **tumores**, ...), si han sufrido alguna intervención quirúrgica o algún traumatismo importante, y si fallecieron, preguntar por la causa de muerte.*

(Especificar parentesco / Localización tumoral)

35-36. _____ / _____

37-38. _____ / _____

39-40. _____ / _____

41-42. _____ / _____

43-44. _____ / _____

Antecedentes personales patológicos

¿De cuáles de los siguientes transtornos patológicos ha sido diagnosticado/a por algún médico? Preguntar por todos ellos.

45. Diabetes Mellitus -Azúcar en la sangre- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

46. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

47. Pancreatitis crónica
-Varios episodios de: dolor abdominal, inflamación pancreática, quistes en el páncreas- *[1-Sí, 2-No]* . . ☐

48. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

49. Pancreatitis aguda
-Un solo episodio de: dolor intenso abdominal, inflamación del páncreas- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

50. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

51. Colelitiasis -Piedras en el hígado o en la vesícula- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

52. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

53. Colecistitis -Infección de las piedras del hígado o de la vesícula- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

54. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

55. Úlcera gastro-duodenal -Llaga en la salida del estómago o en el estómago- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

56. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

57. Transtorno/s psiquiátrico/s
-Ansiedad, depresión o nervios que precisaron tratamiento por el psicólogo/psiquiatra- *[1-Sí, 2-No]* . . ☐

#. *Especificar* ———————————————

58. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

59. Alergias
-Rinitis, asma, erupciones cutáneas, fiebre del heno, alergia a algún medicamento- *[1-Sí, 2-No]* . . . . ☐

#. *Especificar* ———————————————

60. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

#. Tratamiento: *(especificar)* ———————————————

Sintomatología

61. ¿Desde cuándo se encuentra mal? *[Primera fecha que el paciente refiere]* ☐☐ ☐☐ ☐☐

62. ¿Qué fue lo primero que notó por aquel entonces?: *(especificar)*

[Primer síntoma que el paciente refiere -1SPR-] _____ ☐☐

Preguntar si antes o después del 1SPR notó o ha notado alguno de los signos o síntomas siguientes:

63. ¿Notó o ha notado dolor abdominal? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

64. ¿Cómo era el dolor? *[3-Contínuo, 4-Discontínuo]* . . . . . ☐

¿Dónde se localizaba el dolor?

65. Dolor en hipocondrio derecho *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

66. Dolor en hipocondrio izquierdo *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

67. Dolor en epigastrio *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

68. Dolor dorsal *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

69. ¿Notó o ha notado si vomitaba o vomita más? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

70. ¿Notó o ha notado si tenía o tiene arcadas como si fuera a vomitar? *[1-Sí, 2-No]* . . . . ☐

71. ¿Notó o ha notado si hacía o hace más deposiciones o deposiciones menos consistentes? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

72. ¿Notó o ha notado si sus heces eran o son brillantes o flotaban o flotan? *[1-Sí, 2-No]* ☐

73. ¿Notó o ha notado si sus heces eran o son de un color más claro? *[1-Sí, 2-No]* . . . . ☐

74. ¿Notó o ha notado si su orina tenía o tiene un color más oscuro? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

75. ¿Notó o ha notado si su piel tenía o tiene un color más amarillento? *[1-Sí, 2-No]* . . . . ☐

76. ¿Notó o ha notado si tenía o tiene más picor? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

77. ¿Notó o ha notado si se encontraba o encuentra más débil? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

78. ¿Notó o ha notado si no tenía o no tiene tanto apetito como de costumbre? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

79. ¿Notó o ha notado si perdió o ha perdido peso? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

80. ¿Notó o ha notado si tenía o tiene menos ánimo de hacer las mismas cosas de siempre? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

81. ¿Notó o ha notado dolores intensos en diferentes partes de sus piernas o brazos? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
Tabaquismo

82. ¿Es o ha sido fumador/a? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

[Definición de fumador: fumar o haber fumado una cantidad igual o superior a 10 cigarrillos/semana, o 4 puros/semana o 4 pipas/semana, durante un período de tiempo igual o superior a 1 año.]

Si no es ni ha sido fumador/a, pasar a **Hábito enólico**

83. ¿Qué tipo de tabaco fuma/ba?:

[1-Exclusivamente cigarrillos, 2-Exclusivamente puros, 3-Exclusivamente pipa, 4-Cigarrillos y puros, 5-Cigarrillos y pipa, 6-Cigarrillos, puros y pipa, 7-Puros y pipa] . . . . . ☐

Dentro de cada apartado de los que siguen determinar para cada período la marca, la edad de inicio, la edad de finalización, y el promedio diario (nº aproximado de cigarrillos, puros o pipas por día). Cualquier cambio de alguna de estas características debe consignarse como un nuevo período.

84-7. Cigarrillos . . . . . Negros ☐☐☐ ☐☐☐ Rubios ☐☐☐ ☐☐☐

Marca	Desde *(edad-años-)*	Hasta *(edad-años-)*	Clase de tabaco *(1-Negro,2-Rubio)*	Patrón inhalatorio *(1-Boca,2-Cuello,3-Profundo)*	Nº cigarrillos/día
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐	☐	☐☐

88-9. Puros . . . . . ☐☐☐ ☐☐☐

Marca	Desde *(edad-años-)*	Hasta *(edad-años-)*	Nº puros/día
	☐☐	☐☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐☐

90-1. Pipas . . . . . ☐☐☐ ☐☐☐

Marca	Desde *(edad-años-)*	Hasta *(edad-años-)*	Nº pipas/día
	☐☐	☐☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐☐
	☐☐	☐☐	☐☐

Hábito enólico

Preguntar si el paciente toma o ha tomado los siguientes tipos de bebida y en su caso, la cantidad semanal tomada (volumen semanal):

Tipos de bebida:	Unidades de volumen:
cervezas: ligera, media, más fermentada	1/2 medida de licor
vinos espumosos, champán-cava, sidra	1 medida de licor
vinos aperitivos, vermouth, amontillados, jerez	1 vaso de vino
licores de frutas, marc de champán-cava	1/4 botella
vino, oporto	1 jarra de cerveza
coñac, whisky	1/2 botella
ron, ginebra	1 jarra grande de cerveza
etc.	1 botella

92-3. Alcohol . . . . . ☐☐☐ ☐☐☐

Para cada período determinar el tipo de bebida, la edad de inicio, la edad de finalización y el promedio semanal (volumen de alcohol por semana). Cualquier cambio de alguna de estas características debe consignarse como un nuevo período.

Tipo de bebida	Desde *(años de edad)*	Hasta *(años de edad)*	Volumen semanal
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	
	☐☐	☐☐	

Si bebe vino varias veces al mes:

94. ¿Compra normalmente el vino embotellado o a granel? ☐
[1-embotellado, 2-a granel, 3-embotellado y a granel] . . . . . .

Si compra el vino embotellado:

95. ¿Las botellas que compra son de 3/4 de litro o de 1 litro? *[1-de 3/4 de litro 2-de 1 litro]* . . ☐

Consumo de café

96. ¿Bebe o ha bebido habitualmente café? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
[Definición de bebedor habitual de café: consumo regular de al menos dos tazas por semana, durante al menos un año.]

Si no es ni ha sido bebedor/a habitual de café, pasar a **Hábitos nutricionales generales**

97. Número de tazas que tomaba a la semana durante el año anterior al 1SPR . ☐☐☐

98. Edad de inicio *[en años]* . . . . . ☐☐

99. Edad de finalización *[en años. Si aún es bebedor/a habitual de café, codificar edad actual]* . . . . . ☐☐

Hábitos nutricionales generales

Preguntar si durante el año anterior al 1SPR ha consumido los siguientes grandes tipos de alimentos, codificando la frecuencia de consumo de cada uno de ellos.

Tipo de alimento	Frecuencia de consumo *[1-Rara vez o nunca, 2-Sí, varias veces por mes, 3-Sí, varias veces por semana, 4-Sí, a diario, 5-No sabe, no recuerda]*
100. Leche o derivados (queso, yogourt, etc)	☐
101. Huevos	☐
102. Carne	☐
103. Pescado	☐
104. Verduras frescas	☐
105. Verduras cocidas	☐
106. Frutas	☐
107. Pan	☐
108. Patatas	☐
109. Cereales y legumbres	☐
110. Embutidos	☐
111. Mantequilla	☐
112. Manteca / Grasa	☐
113. Aceite vegetal	☐

Exposición laboral

114. ¿Ha estado alguna vez en contacto con herbicidas? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____

115. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

116. ¿Ha trabajado en alguna industria en la que se procese o maneje petróleo, gasolina o alquitrán (refineria, gasolinera)? *[1-Si, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____

117. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

118. ¿Ha trabajado en alguna industria química? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____

119. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

120. ¿Ha trabajado en alguna industria metalúrgica? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____

121. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

122. ¿Ha trabajado alguna vez con caucho? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____

123. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

124. ¿Ha trabajado alguna vez en artes gráficas (imprenta, fotocopias)? *[1-Si, 2-No]* . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____

125. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

Exposición laboral (continuación)

126. ¿Ha trabajado alguna vez en una joyería? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____
127. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐
¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

128. ¿Ha trabajado alguna vez en una industria de fabricación de automóviles o taller de automóviles? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____
129. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐
¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

130. ¿Ha trabajado alguna vez como curtidor de pieles? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____
131. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

132. ¿Ha trabajado en alguna industria textil? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si Sí, especificar: _____
133. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

134. ¿Ha realizado algún otro trabajo por un período superior a 6 años?

Si Sí, especificar: _____
135. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

136. ¿Ha realizado algún otro trabajo por un período superior a 6 años?

Si Sí, especificar: _____
137. ¿De qué edad a qué edad o durante cuántos meses? _____ ☐☐☐

¿Actividad realizada? _____

¿Productos a los que estuvo expuesto? _____

DATOS DE LA ENTREVISTA / 2

#. La entrevista finaliza a las *[horas/minutos]* . . . . . ☐☐ ☐☐

138. Duración de la entrevista *[en minutos]* . . . . . ☐☐

139. Fecha de la entrevista . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

140. ¿Se tuvo que interrumpir la entrevista y seguirla en otro momento? *[1-Si, 2-No]* . . . . ☐

 # Si Sí, especificar _____

141. Fiabilidad subjetiva de la información recogida en la entrevista:
[1-Muy fiable, 2-Bastante fiable, 3-Poco fiable, 4-Muy poco fiable] . . . . . ☐

142. Persona/s que responde/n la entrevista:
[1-Exclusivamente el paciente, 2-Exclusivamente un/os familiar/es, 3-Paciente y familiar/es] . . . . . ☐

143. Estado de la entrevista *[1-Completa, 2-Incompleta, 3-No realizada]* . . . . . ☐

144. Motivo de entrevista incompleta o no realizada:
[1-No quiere/n responder, 2-Imposibilidad física o mental, 3-Muerte del paciente, 4-Otro (especificar)] . . . . . ☐

_____

Comentarios

Comentarios que el entrevistador/a crea oportuno resaltar sobre el presente caso:

ANNEX 2B: Imprès de diagnòstic clínic (IDC)

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

1. Código del hospital . . . . . ☐
2. Número del caso incluido . . . . . ☐☐☐
3. Número de historia clínica . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐
4. Nombre . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
5. Primer apellido . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
6. Segundo apellido . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
#. Fecha de nacimiento . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
7. Código . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐

IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR

8. Nombre y apellidos *(Codificar las iniciales)* . . . . . ☐☐☐

IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO ASISTENTE

9. Nombre . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
10. Primer apellido . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
11. Servicio *(especificar):* _____ ☐☐

INFORMACIÓN CLÍNICA

Proceso diagnóstico / 1 —— Ingreso ——

12. Fecha de ingreso . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
13. Motivo de ingreso: *(especificar)* _____ ☐☐☐

Proceso diagnóstico / 2 —— Exploración al ingreso ——

14. Paciente caquéctico *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
15. Ictericia *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
16. Masa en epigastrio *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
17. Masa en hipocondrio derecho *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
18. Masa en hipocondrio izquierdo *[1-Si, 2-No]* . . . . . ☐
19. Signo de Courvoisier-Terrier *-Palpación dolorosa de una masa en hipocondrio derecho-* *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
20. Hepatomegalia *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
21. Esplenomegalia *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
22. Ascitis *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Proceso diagnóstico / 3 —— Antecedentes patológicos ——

¿De cuáles de los siguientes transtornos patológicos ha sido diagnosticado/a por algún médico?

23. Diabetes Mellitus -Azúcar en la sangre- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

24. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

25. Pancreatitis crónica
-Varios episodios de: dolor abdominal, inflamación pancreática, quistes en el páncreas- *[1-Sí, 2-No]* . . ☐

26. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

27. Pancreatitis aguda
-Un solo episodio de: dolor intenso abdominal, inflamación del páncreas- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

28. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

29. Colelitiasis -Piedras en el hígado o en la vesícula- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

30. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

31. Colecistitis -Infección de las piedras del hígado o de la vesícula- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

32. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

33. Úlcera gastro-duodenal -Llaga en la salida del estómago o en el estómago- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

34. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

35. Transtorno/s psiquiátrico/s
-Ansiedad, depresión o nervios que precisaron tratamiento por el psicólogo/psiquiatra- *[1-Sí, 2-No]* . . ☐
#. *Especificar* ——————————

36. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

37. Alergias
-Rinitis, asma, erupciones cutáneas, fiebre del heno, alergia a algún medicamento- *[1-Sí, 2-No]* . . . . ☐
#. *Especificar* ——————————

38. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

39. Cáncer -Tumor maligno de cualquier localización- *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
#. *Especificar* ——————————

40. Fecha diagnóstico . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
#. Tratamiento: *(especificar)* ——————————

41. Fecha del primer síntoma . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
42. Primer síntoma: *(especificar)*

_____ ☐☐

Sintomatología que el paciente presentó desde el primer síntoma hasta el diagnóstico:

43. ¿Dolor abdominal? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
44. ¿Cómo era el dolor? *[3-Contínuo, 4-Discontínuo]* . . . . . ☐
¿Dónde se localizaba el dolor?
45. Dolor en hipocondrio derecho *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
46. Dolor en hipocondrio izquierdo *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
47. Dolor en epigastrio *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
48. Dolor dorsal *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
49. ¿Vómitos? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
50. ¿Naúseas? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
51. ¿Diarrea? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
52. ¿Esteatorrea? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
53. ¿Hipocolia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
54. ¿Coluria? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
55. ¿Ictericia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
56. ¿Prurito? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
57. ¿Astenia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
58. ¿Anorexia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
59. ¿Pérdida de peso? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
60. ¿Síntomas psicológicos? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
¿Cuáles? *(especificar)* _____
61. ¿Tromboflebitis? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Se ha planteado la posibilidad de que el caso se trate de:

62. ¿Una neoplasia de páncreas? *[1-Si, 2-No, 9-No consta]* . . . . . ☐
63. ¿Una neoplasia de vías biliares? *[1-Sí, 2-No, 9-No consta]* . . . . . ☐
64. ¿Una pancreatitis crónica? *[1-Sí, 2-No, 9-No consta]* . . . . . ☐
65. ¿Un pseudoquiste pancreático? *[1-Sí, 2-No, 9-No consta]* . . . . . ☐
66. ¿Un quiste pancreático? *[1-Sí, 2-No, 9-No consta]* . . . . . ☐

Proceso diagnóstico / 5 —— Analítica ——

67. Fecha de la analítica *(la más próxima al ingreso)* . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
68. Glicemia *(mg/dl) [Si no realizada, codificar; 999]* . . . . . ☐☐☐
69. Bilirrubina directa -conjugada- *(mg/dl) [Si no realizada, codificar; 99.99]* . . . . . ☐☐ ☐☐
70. Bilirrubina total *(mg/dl) [Si no realizada, codificar; 99.99]* . . . . . ☐☐ ☐☐
71. GOT/AST *(U/l) [Si no realizada, codificar; 999]* . . . . . ☐☐☐
72. Gamma-GT *(U/l) [Si no realizada, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
73. Fosfatasas alcalinas *(U/l) [Si no realizadas, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
74. Lipasa sérica *(U/l) [Si no realizada, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
75. Amilasa sérica *(U/l) [Si no realizada, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
76. Amilasa orina *(U/l) [Si no realizada, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐

Proceso diagnóstico / 6 —— Marcadores tumorales ——

77. CEA *(ngr/ml) [Si no realizado, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
78. Fecha determinación CEA . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
79. CA 19-9 *(U/ml) [Si no realizado, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
80. Fecha determinación CA 19-9 . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
81. CA-125 *(U/ml) [Si no realizado, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
82. Fecha determinación CA-125 . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
83. CA-50 *(U/ml) [Si no realizado, codificar; 9999]* . . . . . ☐☐☐☐
84. Fecha determinación CA-50 . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

Proceso diagnóstico / 7 —— Fibrogastroduodenoscopia ——

85. Fibrogastroduodenoscopia *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐
Si no se hizo o no consta la fibrogastroduodenoscopia, pasar a **Proceso diagnóstico / 8**
86. Tumoración duodenal *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
87. Tumoración ampular *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
88. Tumoración gástrica *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
89. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
Si existe otra patología no mencionada, especificarla:
90. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
91. ¿Se hizo biopsia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
92. Fecha de la fibrogastroduodenoscopia . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐
93. Médico que realizó la exploración *(1er apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Proceso diagnóstico / 8 —— Ecografía ——

94. ¿Se hizo ecografía? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la ecografía, pasar a **Proceso diagnóstico / 9**

95. ¿Se visualiza el páncreas? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

96. Presencia de masa pancreática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe masa pancreática:

97. Ecogenicidad:
[4-hipoecoica, 5-isoecoica, 6-hiperecoica] . . . . . ☐

98. Sublocalización/es:
[1-cabeza, 2-cuerpo, 3-cola, 6-cabeza y cuerpo, 7-cuerpo y cola, 8-cabeza, cuerpo y cola, 9-no consta] . . . ☐

99. Presencia de quiste/s pancreático/s *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe quiste/s pancreático/s:

100. Sublocalización/es:
[1-cabeza, 2-cuerpo, 3-cola, 6-cabeza y cuerpo, 7-cuerpo y cola, 8-cabeza, cuerpo y cola, 9-no consta] . . . ☐

101. Presencia de pseudoquiste/s pancreático/s *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe pseudoquiste/s pancreático/s:

102-3. Localización/es:

_____ / _____ ☐☐☐ ☐☐☐

104. Dilatación del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

105. Dilatación del colédoco *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

106. Calcificaciones pancreáticas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

107. Presencia de masa hepática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

108. Presencia de adenopatías regionales *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

109. Afectación de órganos vecinos *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe afectación de órganos vecinos:

110-2. Localización/es:

_____ / _____ / _____ ☐☐☐ ☐☐☐ ☐☐☐

113. Presencia de colelitiasis *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

114. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe otra patología no mencionada, especificarla:

_____

115. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

116. Fecha de la ecografía . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

117. Médico que realizó la ecografía *(1er apellido)* . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Proceso diagnóstico / 9 —— Tomografía axial computarizada (TAC) ——

118. ¿Se hizo TAC? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la TAC, pasar a **Proceso diagnóstico /10**

119. Aumento difuso del páncreas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

120. Presencia de tumor pancreático *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe tumor pancreático:

121. Sublocalización/es:

[1-cabeza, 2-cuerpo, 3-cola, 6-cabeza y cuerpo, 7-cuerpo y cola, 8-cabeza, cuerpo y cola, 9-no consta] . . . ☐

122. Dilatación del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

123. Dilatación de vías biliares extrahepáticas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

124. Tumor hepático *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

125. Tumor de vías biliares extrahepáticas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

126. Tumor en el duodeno *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

127. Afectación de adenopatías regionales *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

128. Afectación grasa peripancreática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

129. Afectación de órganos vecinos *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe afectación de órganos vecinos:

130-2. Localización/es:

_____ / _____ / _____ ☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐

133. Calcificaciones pancreáticas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

134. Presencia de quiste/s pancreático/s *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe quiste/s pancreático/s:

135. Sublocalización/es:

[1-cabeza, 2-cuerpo, 3-cola, 6-cabeza y cuerpo, 7-cuerpo y cola, 8-cabeza, cuerpo y cola, 9-no consta] . . . ☐

136. Presencia de pseudoquiste/s pancreático/s *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe pseudoquiste/s pancreático/s:

137-8. Localización/es:

_____ / _____ ☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐

139. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe otra patología no mencionada, especificarla:

_____

140. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

141. Fecha de la TAC . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

142. Médico que realizó la TAC *(1er apellido)* . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Proceso diagnóstico /10 — Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) —

143. ¿Se hizo ERCP? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐
Si no se hizo o no consta la ERCP, pasar a **Proceso diagnóstico /11**

144. Estenosis del colédoco *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

145. Estenosis del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

146. Dilatación del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

147. Afilamiento del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

148. Obstrucción completa del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

149. Afectación de vías biliares extrahepáticas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

150. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
Si existe otra patología no mencionada, especificarla:
_____

151. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

152. ¿Se hizo biopsia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

153. Fecha de la ERCP . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

154. Médico que realizó la ERCP *(1er apellido)* . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Proceso diagnóstico /11 —— Colangiografía transparietohepática (CTPH) ——

155. ¿Se hizo CTPH? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐
Si no se hizo o no consta la ERCP, pasar a **Proceso diagnóstico /12**

156. Estenosis de la vía biliar extrahepática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

157. Amputación vía biliar extrahepática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

158. Dilatación vía biliar extrahepática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

159. Litiasis biliar *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

160. Visualización del Wirsung *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

161. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐
Si existe otra patología no mencionada, especificarla:
_____

162. Fecha de la CTPH . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

163. Médico que realizó la CTPH *(1er apellido)* . . . . . ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Proceso diagnóstico /12 —— Laparoscopia ——

164. ¿Se hizo laparoscopia? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la laparoscopia, pasar a **Proceso diagnóstico /13**

165. Presencia de masa pancreática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe masa pancreática:

166. Sublocalización/es:
[1-cabeza, 2-cuerpo, 3-cola, 6-cabeza y cuerpo, 7-cuerpo y cola, 8-cabeza, cuerpo y cola, 9-no consta] . . . ☐

167. Presencia de masa/s hepática/s *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

168. Presencia de masa vesicular *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

169. Afectación peritoneal *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

170. Presencia de adenopatías regionales *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

171. Afectación de órganos vecinos *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe afectación de órganos vecinos:

172-4. Localización/es:

_____ / _____ / _____ ☐☐☐ ☐☐☐ ☐☐☐

175. ¿Otra/s tumoración/es abdominal/es? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe otra/s tumoración/es abdominal/es, especificarlas:

_____

176. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe otra patología no mencionada, especificarla:

_____

177. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

178. ¿Se hizo biopsia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

179. Fecha de la laparoscopia . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

180. Médico que realizó la laparoscopia *(1er apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Proceso diagnóstico /13 —— Radiografía de tórax ——

181. ¿Se hizo radiografía de tórax *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la radiografía de tórax, pasar a **Proceso diagnóstico /14**

182. Compatible con metástasis pulmonares *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

183. Fecha de la radiografía de tórax . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

Proceso diagnóstico /14 —— Gammagrafía ósea ——

184. ¿Se hizo gammagrafía ósea? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la gammagrafía ósea, pasar a **Proceso diagnóstico /15**

185. Compatible con metástasis óseas *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

186. Fecha de la gammagrafía ósea . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

Proceso diagnóstico /15 —— Laparotomía exploradora ——

187. ¿Se hizo laparotomía exploradora? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la laparotomía exploradora, pasar a **Análisis anatomopatológico / 1**

188. Presencia de masa pancreática *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe masa pancreática:

189. Sublocalización/es:
[1-cabeza, 2-cuerpo, 3-cola, 6-cabeza y cuerpo, 7-cuerpo y cola, 8-cabeza, cuerpo y cola, 9-no consta] . . . ☐

190. Presencia de masa/s hepática/s *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

191. Presencia de masa vesicular *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

192. Afectación peritoneal *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

193. Presencia de adenopatías regionales *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

194. Afectación de órganos vecinos *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe afectación de órganos vecinos:

195-7. Localización/es:

_____ / _____ / _____ ☐☐☐ ☐☐☐ ☐☐☐

198. ¿Otra/s tumoración/es abdominal/es? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe otra/s tumoración/es abdominal/es, especificarlas:

_____

199. ¿Existe otra patología no mencionada? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

Si existe otra patología no mencionada, especificarla:

_____

200. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

201. ¿Se hizo biopsia? *[1-Sí, 2-No]* . . . . . ☐

202. Fecha de la laparotomía exploradora . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

203. Médico que realizó la laparotomía *(1er apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Análisis anatomopatológico / 1 —— Citología ——

204. ¿Se hizo citología? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . .
Si no se hizo o no consta la citología, pasar a **Análisis anatomopatológico / 2**

205. La muestra se obtuvo mediante:
[1-Fibrogastroduodenoscopia, 2-Ecografía, 3-TAC, 4-ERCP, 5-Laparoscopia, 6-Laparotomía, 7-Otros] . . . . . .

206. Fecha de obtención de la muestra . . . . . .

207. Localización y sublocalización de la muestra:

208. Diagnóstico citológico de la muestra: *(especificar)*

209. Médico que informa la citología *(1er apellido)* . .

210. ¿Se hizo otra citología? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . .

Si no se hizo o no consta otra citología, pasar a **Análisis anatomopatológico / 2**

211. La muestra se obtuvo mediante:
[1-Fibrogastroduodenoscopia, 2-Ecografía, 3-TAC, 4-ERCP, 5-Laparoscopia, 6-Laparotomía, 7-Otros] . . . . . .

212. Fecha de obtención de la muestra . . . . . .

213. Localización y sublocalización de la muestra:

214. Diagnóstico citológico de la muestra: *(especificar)*

215. Médico que informa la citología *(1er apellido)* . .

216. ¿Se hizo otra citología? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . .

Si no se hizo o no consta otra citología, pasar a **Análisis anatomopatológico / 2**

217. La muestra se obtuvo mediante:
[1-Fibrogastroduodenoscopia, 2-Ecografía, 3-TAC, 4-ERCP, 5-Laparoscopia, 6-Laparotomía, 7-Otros] . . . . . .

218. Fecha de obtención de la muestra . . . . . .

219. Localización y sublocalización de la muestra:

220. Diagnóstico citológico de la muestra: *(especificar)*

221. Médico que informa la citología *(1er apellido)* . .

Análisis anatomopatológico / 2 —— Histología ——

222. ¿Se hizo histología? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta la histología, pasar a **Diagnóstico**

223. La muestra se obtuvo mediante: ☐
[1-Fibrogastroduodenoscopia, 2-ERCP, 3-Laparoscopia, 4-Laparotomía, 7-Otros] . . . . . .

224. Fecha de obtención de la muestra . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

225. Localización y sublocalización de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐

226. Diagnóstico histológico de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐

227. Grado de diferenciación histológico: ☐
[1-Bien diferenciado, 2-Moderadamente diferenciado, 3-Mal diferenciado, 9-No consta]. . . . . .

228. Médico que informa la histología *(1er apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

229. ¿Se hizo otra histología? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta otra histología, pasar a **Diagnóstico**

230. La muestra se obtuvo mediante: ☐
[1-Fibrogastroduodenoscopia, 2-ERCP, 3-Laparoscopia, 4-Laparotomía, 7-Otros] . . . . . .

231. Fecha de obtención de la muestra . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

232. Localización y sublocalización de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐

233. Diagnóstico histológico de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐

234. Grado de diferenciación histológico: ☐
[1-Bien diferenciado, 2-Moderadamente diferenciado, 3-Mal diferenciado, 9-No consta]. . . . . .

235. Médico que informa la histología *(1er apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

236. ¿Se hizo otra histología? *[1-Sí, 2-No, 9-Sí, pero no consta]* . . . . . ☐

Si no se hizo o no consta otra histología, pasar a **Diagnóstico**

237. La muestra se obtuvo mediante: ☐
[1-Fibrogastroduodenoscopia, 2-ERCP, 3-Laparoscopia, 4-Laparotomía, 7-Otros] . . . . . .

238. Fecha de obtención de la muestra . . . . . ☐☐ ☐☐ ☐☐

239. Localización y sublocalización de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐

240. Diagnóstico histológico de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐

241. Grado de diferenciación histológico: ☐
[1-Bien diferenciado, 2-Moderadamente diferenciado, 3-Mal diferenciado, 9-No consta]. . . . . .

242. Médico que informa la histología *(1er apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Diagnóstico

243. Diagnóstico principal de alta hospitalaria: *(especificar)*

244-1. Diagnóstico/s secundario/s de alta hospitalaria: *(especificar)*

252. Base más fiable del diagnóstico principal:
[1-Sólo clínica (inspección, palpación), 2-Investigación clínica (Rx, endoscopia), 3-Cirugía exploradora o autopsia sin histología, 4-Tests bioquímicos o inmunológicos específicos, 5-Citología o hematología, 6-Histología de metástasis, 7-Histología de primario, 8-Autopsia con histología previa o simultánea, 9-Desconocido] . . . . . .

253. Fecha del diagnóstico principal . . . . . .

Si el diagnóstico principal no es cáncer, pasar a **Comentarios** (al final del cuestionario)

254. Localización y sublocalización de la neoplasia: *(especificar)*

255. Histología del tumor: *(especificar)*

256. Extensión tumoral:
[1-Local (tumor circunscrito en el órgano de origen), 2-Regional (tumor con invasión a órganos vecinos y/o ganglios linfáticos regionales), 3-Diseminada (tumor con metástasis a distancia] . . . . . .

Tratamiento

257. Tipo de tratamiento:
[1-Cirugía (Cir), 2-Radioterapia (Rta), 3-Quimioterapia (Qmt), 4-Cir+Rta, 5-Cir+Qmt, 6-Rta+Qmt, 7-Cir+Rta+Qmt, 8-Hormonoterapia, 9-Desconocido, 10-No tratamiento] . . . . . .

258. Fecha de inicio del tratamiento . . . . . .

259. Intención del tratamiento:
[1-Radical (cuando se piense que con el tratamiento se ha extraído todo el tumor), 2-Paliativa (cuando el tratamiento no es curativo, pero es realizado con la intención de prolongar la supervivencia del enfermo), 3-Sintomático (tratamiento realizado para apaciguar síntomas de la enfermedad, sin que prolongue la supervivencia del enfermo) . . . . . .

260. Grado de certeza diagnóstica . . . . . .

Comentarios

Comentarios que el entrevistador crea oportuno resaltar sobre el presente caso:

ANNEX 2C: Imprès de revisió Anatòmica Patològica (IAP)

Estudio colaborativo PANK-ras II

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (Barcelona)
Universitat Autònoma de Barcelona
Hospital General de Elche (Alicante)
Hospital del Mar (Barcelona)
Hospital Son Dureta (Mallorca)
Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)
Hospital Mútua de Terrassa (Barcelona)

Impreso de revisión AnatomoPatológica (IAP)

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

1. Número de Caja ..... ☐☐☐

2. Código del hospital..... ☐

3. Número del caso incluido..... ☐☐☐

4. Código ..... ☐☐☐☐☐☐☐☐☐

IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA

5. Muestra de tejiso fresco *(Código del cuaderno del monitor)* ..... ☐☐☐☐ ☐☐☐

6. Localización y Sublocalización *(Especificar)*

_____ ☐☐☐ ☐

7. Muestra tejido parafinado (*Cod serv Anat patol*) ..... ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

8. Localización i sublocalización: *(Especificar)*

_____ ☐☐☐ ☐

9. Histología informe Anatomía Patológica..... ☐☐☐☐☐☐

_____

10. Material remitido a Anatomía Patológica procedente de: *(Especificar)*

_____

11. Código procedencia material remitido a Anatomía patológica ..... ☐☐ ☐☐

REVISIÓN ANATOMOPATOLOGICA DE LA MUESTRA

12. Realización de la revisión *(1-Sí, 2-No)* ☐

*# Si **No**, especificar porqué* _____

13. Patólogo que revisa la muestra *(1er.apellido)* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

14. Fecha de revisión ☐☐☐☐☐☐☐☐

15. Nº porta referencia en el que se analiza la muestra ☐☐

16. Delimitación de la **Zona Tumoral nº1** *(1-Sí, 2-No)* ☐

17. Porcentaje de células malignas *(Codificar nº de 0 a 100)* ☐☐☐

18. Localización ☐☐☐ ☐

19. Tipo Histológico de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐☐☐

20. Grado de diferenciación *(1-Bien dif, 2-Moderadamente dif, 3-Mal dif)* ☐

21. Delimitación de la **Zona Tumoral nº2** *(1-Sí, 2-No)* ☐

22. Porcentaje de células malignas *(Codificar nº de 0 a 100)* ☐☐☐

23. Localización ☐☐☐ ☐

24. Tipo Histológico de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐☐☐

25. Grado de diferenciación *(1-Bien dif, 2-Moderadamente dif, 3-Mal dif)* ☐

26. Delimitación de la Zona Tumoral nº3 *(1-Sí, 2-No)* ☐

27. Porcentaje de células malignas *(Codificar nº de 0 a 100)* ☐☐☐

28. Localización ☐☐☐ ☐

29. Tipo Histológico de la muestra: *(especificar)*

_____ ☐☐☐☐☐☐

30. Grado de diferenciación *(1-Bien dif, 2-Moderadamente dif, 3-Mal dif)* ☐

31. Zonas tumorales delimitadas concordantes ☐

311. Localización concordante *(1-Sí, 2-No, 0-Nulo, 9-Missing)* ☐

312. Histología concordante *(1-Sí, 2-No, 0-Nulo, 9-Missing)* ☐

32. Delimitación de la **Zona Normal nº1 (no tumoral)** *(1-Sí, 2-No)* .....

33. Localización .....

34. Tipo Histológico de la muestra: *(especificar)*

_____

35. Fiabilidad con que el patólogo cree que la zona está libre de céls tumorales:

(1-Muy fiable, 2-Bastante fiable, 3-Poco fiable, 4-Muy poco fiable) .....

36. Delimitación de la **Zona Normal nº2 (no tumoral)** *(1-Sí, 2-No)* .....

37. Localización .....

38. Tipo Histológico de la muestra: *(especificar)*

_____

39. Fiabilidad con que el patólogo cree que la zona está libre de céls tumorales:

(1-Muy fiable, 2-Bastante fiable, 3-Poco fiable, 4-Muy poco fiable) .....

40. Delimitación de la **Zona Normal nº3 (no tumoral)** *(1-Sí, 2-No)* .....

41. Localización .....

42. Tipo Histológico de la muestra: *(especificar)*

_____

43. Fiabilidad con que el patólogo cree que la zona está libre de céls tumorales:

(1-Muy fiable, 2-Bastante fiable, 3-Poco fiable, 4-Muy poco fiable) .....

44. Zonas no tumorales delimitadas concordantes .....

441. Localización concordante *(1-Sí, 2-No, 0-Nulo, 9-Missing)* .....

442. Histología concordante *(1-Sí, 2-No, 0-Nulo, 9-Missing)* .....

45. Comentarios *(1-Sí, 2-No)* .....

ANNEX 2D Imprès d'antecedents familiars (IAFam)

IMPRESO DE ANTECEDENTES FAMILIARES (IAFam)

IEP1. Código del hospital..... ☐

IEP2. Número del caso incluido ..... ☐☐☐

IEP8. Nombre y apellidos del monitor..... ☐☐☐

IEP139. Fecha de la entrevista..... ☐☐ ☐☐ ☐☐

IEP142. Persona/s que responde/n la entrevista:
(1.Sólo paciente 2.Sólo Familiares 3.Ambos).. ☐

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE E INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

IEP4. Nombre ..... ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

IEP5. Primer apellido .... ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

IEP6. Segundo apellido.... ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

IEP12. Sexo(1.Masculino,2.Femenino)..... ☐

IEP13. Fecha de nacimiento ..... ☐☐ ☐☐ ☐☐

IEP14. Municipio y provincia de nacimiento:(Especificar)

_____/_____ ☐☐☐☐☐

Edad al diagnóstico ..... ☐☐

IS. Estado vital (1.Vivo,2.Perdido,3.Muerto)..... ☐

IS. Fecha del último control..... ☐☐ ☐☐ ☐☐

IS. Causa de muerte(1.Atribuible al cáncer,
2.No atribuible al cáncer,3.No se sabe)..... ☐

LOCALIZACIÓN DEL PACIENTE

IEP20. Calle. ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

IEP21. Número. ☐☐☐ 22. Piso..... ☐☐☐

IEP23. Municipio y provincia de nacimiento:(Especificar)

_____/_____ ☐☐☐☐☐

IEP24. Código postal ..... ☐☐☐☐☐

IEP25. Teléfono ..... ☐☐☐ ☐☐☐☐☐☐☐

PANK-ras II / IAFAM-1 /01-08-96

INFORMACIÓN CLÍNICA

IDC243.Diag principal de alta hospitalaria ☐☐☐ ☐☐

IDC270.Diag clínico-patológico principal.. ☐☐☐ ☐☐

IDC253.Fecha del diagnóstico principal. ☐☐ ☐☐ ☐☐

SINTOMATOLOGÍA

IEP61. ¿Desde cuándo se encuentra mal?. ☐☐ ☐☐ ☐☐

IEP62. Primer síntoma que el paciente refiere -1SPR- . ☐☐

_____

ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLÓGICOS

IEP35. Parentesco: _____ ☐☐ ☐☐☐

IEP36. Localización tumoral:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP37. Parentesco:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP38. Localización tumoral:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP39. Parentesco:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP40. Localización tumoral:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP41. Parentesco:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP42. Localización tumoral:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP43. Parentesco:_____ ☐☐ ☐☐☐

IEP44. Localización tumoral:_____ ☐☐ ☐☐☐

DATOS DE FAMILIAR O AMIGO PRÓXIMO QUE NO CONVIVA CON ÉL

IEP26. Nombre .....

IEP27. Primer apellido ....

IEP28. Segundo apellido ...

IEP29. Calle.

IEP30. Número.. 31. Piso.....

IEP32. Municipio y provincia de nacimiento:(Especificar)

_____/_____

IEP33. Código postal .....

IEP34. Teléfono .....

DATOS DE LA PERSONA ENTREVISTADA

1. Nombre .....

2. Primer apellido .

3. Segundo apellido

4. Sexo (1.Masculino 2.Femenino).....

5. Fecha de nacimiento.....

6. Grado de parentesco.....
(1.conyuge;2.hermano/a;3.cuñado/a;4.hijo/a;5.otros)
especificar:_____

7. ¿Convive/ha convivido con el paciente?(1.Sí,2.No)

8. Fecha de inicio convivencia.....

9. Fecha de finalización convivencia...

10. Calle....

11. Número... 12. Piso.....

13. Municipio y provincia de nacimiento:(Especificar)

_____/_____

14. Código postal .....

15. Teléfono.....

DATOS ENTREVISTA

16. Fecha..... ☐☐ ☐☐ ☐☐

17. Duración de la entrevista..... ☐☐

18. Estado de la entrevista..... ☐
(1.completa,2.Incompleta,3.No realizada)

19. Motivo de la entrevista incompleta o no realizada

Especificar _____

_____

Comentarios: (1,Sí;2No)..... ☐

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

..... #

PANK-ras II / IAFAM-1 /01-08-96

ANNEX 3: Criteris generals de codificació mitjançant la CNO-94 (ISCO-88)

1. Quan hi hagi diversos codis consecutius que es podrien utilitzar indistintament, es crearà un codi inespecífic per a l'últim nivell d'agregació (es faran servir els tres primers dígits de la rúbrica 'arrel', als quals se'ls afegirà un zero 0).

2. Quan quedin dubtes sobre si acomplia certes tasques o no i fer aquestes tasques comporti assignar un codi diferent, es considerarà que no duia a terme aquestes tasques.

3. Quan es dubti entre diversos codis es desestimaran aquells que siguin 'inventats' a favor dels que siguin originals CNO-94.

4. Quan es dubti entre dues rúbriques referents a ocupacions molt similars, entre les quals es necessita un nivell d'estudis diferent per dur-les a terme, es comprovarà l'edat d'inici i final d'estudis del pacient. Per exemple, a una 'diplomada en comptabilitat' li correspon el codi 2911, mentre que a una 'empleada en comptabilitat' li correspondria la rúbrica 4011.

5. Quan consti una activitat econòmica en lloc d'una ocupació, s'utilitzarà la rúbrica més freqüent de la dita activitat econòmica segons el sexe de la persona. Per exemple, si consta 'Hostaleria' es codificarà com a 'cambrer' (5020) si és un home, i es codificarà com a 'cambrera de pis' (9121) si és dona.

6. Quan consta la paraula 'taller' es considera que l'activitat empresarial es realitza amb menys de 10 empleats (a la CNO-94 es divideixen les activitats empresarials segons si les empreses tenen més o menys de 10 empleats).

7. Els propietaris d'empreses de comerç es codificaran com a 'gerents d'empreses de comerç al detall sense assalariats' (1520).

8. Si consta únicament el lloc de treball, i no l'ocupació ni el tipus de tasques realitzades, es codificarà com a 'peó' a l'activitat corresponent. Per exemple, cas 2064, ítem 1951, posa 'treballava en fàbrica tèxtil' => rúbrica 9719.

ANNEX 4: Criteris concrets de codificació mitjançant la CNO-94 (ISCO-88)

1. Una 'dona de la neteja o netejadora' es codificarà com a 'personal de neteja d'oficines i altres enllaços similars' (9121), i no com a 'empleada de la llar' (9110).

2. En els casos de propietaris de bars i empreses petites d'hostaleria, s'assignarà també la rúbrica de 'cambrer' (5020) només si consta que duen a terme tasques com a tals.

3. Quan no sàpiga si és Enginyer 'tècnic' o 'superior', es codificarà com a 'Enginyer tècnic' (2600).

4. Les infermeres es codificaran com a 'diplomats en infermeria' (2720), 'tècnics de sanitat' (3120) i 'auxiliars d'infermeria' (5111), en funció de les edats d'inici i finalització d'estudis.

5. Quan consti 'carnisser', es codificarà com a 'cansalader-xarcuter' (7801) si ha acomplert tal activitat per un període superior o igual a dos anys; en cas contrari, es codificarà com a 'depenent de carnisseria' (5320).

6. Quan constin les paraules 'camp', 'agricultor' o 'llaurador', es codificarà com a 'treballadors qualificats per compte propi en activitats agrícoles, excepte en hortes, vivers i jardins' (6011).

7. Quan consti 'treball al camp' abans de l'edat de catorze anys o després dels seixanta-cinc anys, es codificarà com a 'treballadors qualificats per compte propi en hortes, vivers i jardins' (6012).

8. Si tan sols consten tasques de 'cura d'horts', però no d'agricultura en general, es codificarà com a 6012.

9. Quan consti 'fumigar', si l'activitat s'ha realitzat per un període inferior a dos anys, codificarà com a 'peó agrícola' (9410). En el cas que l'activitat s'hagi dut a terme per un període superior a dos anys, s'utilitzarà la rúbrica de 'treballadors qualificats per compte d'altri en activitats agrícoles, excepte en hortes, vivers i jardins' (6021).

10. Quan consti 'pintor', i no es pugui saber si és 'pintor d'edificis' (7240) o 'pintor de quadres' (2512), es codificarà com a 'pintor d'edificis' (7240).

11. Quan es dubti si es tracta d'un 'treballador qualificat' (grup 7), o un 'operador de màquina' (grup 8), es tindrà en compte el temps durant el qual ha desenvolupat l'activitat. Si és menor a dos anys es codificarà com a 'operador de màquina', i si és major o igual a dos anys es codificarà com a 'treballador qualificat'. Per exemple, 'mecànics' (7520 versus 8311).

12. Els 'adobers' es codificaran com a 'operador de màquina d'adobs' (8365) i no com a 'adobers i preparadors de pells' (7941).

13. Quan consti 'peó', i no es disposi de cap informació addicional sobre la tasca que realitza, es codificarà com a 'peó de la construcció' (9600) i no com a 'peó d'indústria manufacturera' (9700).

14. En el cas dels 'envasadors', 'empaquetadors' i 'embaladors', si no és que es troba una evidència del contrari, es codificaran assumint que fan la seva activitat utilitzant màquines dissenyades a aquest efecte (8490), i no 'a mà' (9700).

15. Si consta 'metal·lúrgic' i res més, es codificarà com a 'operador en instal·lacions per a l'obtenció i transformació de metalls' (8120).

ANNEX 5: Criteris específics per als 'fumigadors'

Per codificar les ocupacions de què consta el terme 'fumigar' o un terme similar (sulfatar, polvoritzar), es crea un codi inventat que s'afegirà al codi que pugui tenir per l'ocupació que es faci segons el CNO-94.

A tal efecte, es creen dos grups de fumigadors fent servir tres dígits:

1. '948'

2. '949'

• Al primer grup ('948') s'inclouen aquelles situacions en què no apareix a la resta del qüestionari cap ocupació on fumigar pugui ser una tasca freqüent.

• Al segon grup ('949') s'inclouen aquelles situacions en què apareix a la resta del qüestionari qualsevol ocupació on fumigar pugui ser una tasca freqüent (agricultors, jornalers, jardiners...).

El quart dígit per als dos grups serà:

'1' si consta la paraula 'fumigar'.

'2' si consta la paraula 'sulfatar'.

'3' si consta un altre terme –matar herbes, matar pugó, polvoritzar, desparasitar plantes–, i quan la tasca de fumigar és 'implícita'.

ANNEX 6: Criteris generals utilitzats pels experts higienistes

1. En els casos de dubte, la majoria de les codificacions s'adjudicaven en funció del que era més probable.

2. La durada de l'exposició no es feia servir per determinar la intensitat de l'exposició.

3. La valoració de la intensitat de l'exposició es va realitzar de forma QUALITATIVA (1 = alta, 2 = baixa, 3 = no es pot saber), i no es va utilitzar la suma del temps durant el que van estar exposats els pacients, mentre que sí que es tenia en compte quan va tenir lloc l'exposició.

4. Es van tenir en compte totes les ocupacions realitzades durant un període mínim (sis mesos a un any). Excepte en els casos en què constava una activitat duta a terme per un període inferior a un any si la intensitat de l'exposició a qualsevol compost era molt petita.

5. Per a l'avaluació d'algunes exposicions, com per exemple als plaguicides, es va tenir en compte l'època i la zona geogràfica on es va realitzar l'activitat, ja que aquests factors podien ser orientatius.

6. Hi havia molts individus que havien començat treballant en una activitat agrícola, per posteriorment dedicar-se al sector serveis. Per això es va assumir, en els casos en què es desconeixia l'ordre correcte, que primer es van dedicar a l'agricultura i posteriorment a altres activitats.

7. Per codificar que «SÍ» havia estat exposat un individu a un determinat compost, es demanava una prova. El «NO ES POT SABER», si havia estat exposat, era més a prop del «NO EXPOSAT» que del «SÍ».

En els casos en què una persona hagués realitzat més d'una ocupació diferent que impliqués exposició a un determinat compost, però en què la intensitat d'exposició en aquestes ocupacions fos DIFERENT, es va codificar la INTENSITAT de MAJOR exposició.

ANNEX 7: Criteris específics utilitzats pels experts higienistes

1. En la codificació de l'exposició a pesticides, és molt important tenir en compte la dècada en la qual es du a terme l'activitat (per la legislació i costums), així com la localització geogràfica (pel tipus de cultiu).

2. Es valora, seguint els mateixos criteris, els agricultors que van referir aquesta condició a l'apartat que pregunta exposició a pesticides que els que la refereixen a l'apartat d'una altra feina superior a sis anys.

3. En el 'cultiu de fruiters' i per 'matar pugó', es considera que es van utilitzar pesticides organoclorats i organofosforats.

4. Els pesticides arsenicals i organoclorats, tipus DDT, ja no s'utilitzaven als anys vuitanta.

5. Es codifica l'exposició a 'pesticides arsenicals' només si hi ha indicació explícita del seu ús, i també en els cultius intensius i d'hivernacles.

6. Quan s'esmenten els termes 'pesticides' i 'herbicides', es consideren els quatre tipus de pesticides (si s'escau pels períodes de temps).

7. Tots els conductors que s'han considerat exposats a HAP amb intensitat baixa, també s'han de codificar com a exposats a plom amb intensitat baixa.

8. Les prostitutes es consideren exposades a 'agents biològics'.

9. Les infermeres es consideren exposades a 'agents biològics'.

10. L'exposició a pols de sílice en els treballadors de les pedreres depèn del tipus de roca, que sol estar relacionada amb la localització geogràfica. A Mallorca i Catalunya no solen haver-hi pedreres d'aquest tipus, per contra, sí que n'hi ha a l'altiplà.

11. Els paletes i peons de paleta pateixen exposició a cromats hexavalents i trivalents per via dèrmica (per contacte amb ciment) amb intensitat baixa.

12. En el cas d'un taller on hi ha una llauna de petroli amb dissolvents i un pinzell, es pot considerar que hi ha exposició a dissolvents i hidrocarburs aromàtics, alifàtics i, si és anterior a 1970, possiblement al benzè. El tipus d'exposició seria "baixa".

13. L'exposició al benzè serà difícil d'avaluar, ja que hi ha hagut una desaparició relativament progressiva del seu ús, tot i que alguns combustibles actuals (gasolina i gasoil) encara en tinguin.

14. Hi ha un paral·lelisme entre l'exposició a 'anilines' i a 'tints i pigments orgànics', ja que molts pigments orgànics són anilines.

15. Seria incorrecte assumir l'exposició a l'alumini quan entre els productes a què fa referència una persona quan diu haver estat exposada hi consti 'metall' o 'metalls', ja que normalment la gent sol especificar si ha estat exposada a l'alumini.

16. L'exposició al plom i el benzè en conductors, mecànics i guàrdies urbans es basa en el fet que aquestes substàncies poden estar presents en els combustibles, i els HAP es formen en el procés de combustió.

17. L'exposició a 'altres dissolvents orgànics' en relació amb el cautxú és pel fet del seu ús a la indústria sabatera en el vulcanitzat de soles, i no pel contacte amb el cautxú «per se».

18. L'exposició a 'anilines' en relació amb el cautxú es dona durant el processament del cautxú, i no pel contacte amb cautxú «per se».

19. No hi ha exposició a 'altres pigments inorgànics' en el context de la indústria tèxtil, d'adobats o en impremtes.

20. Els dissolvents que s'utilitzen al costat dels pesticides són els 'hidrocarburs aromàtics' i els 'hidrocarburs alifàtics'.

21. Abans de 1970 els pintors estaven més exposats al benzè (per contacte amb els dissolvents que el contenien) que els mecànics.

22. Es considera que tot dissolvent amb més d'un 1% de benzè és benzè.

23. Hi ha exposició a 'cromats hexavalents' i 'trivalents' en el procés de fabricació i processament de pells en el context dels adobaments, però NO hi ha exposició al contacte amb pells ja acabades o processades.

24. Existeix exposició a cromats hexavalents en treballs de galvanoplàstia.

25. En arts gràfiques NO s'utilitzen tints, s'usa tinta. També es poden fer servir pigments, però l'exposició és nul·la.

26. Hi ha exposició a plom en arts gràfiques (tipografia), en treballadors de metalls si s'especifica, i en persones exposades a combustibles.

27. Es consideren exposats a alumini aquells treballadors que es dediquen a cromitzar metalls, i els polidors.

ANNEX 8: Curriculum vitae

Nom: Judit **Cognoms:** Camargo Sanromà

DNI: 46742645K

Patents

PCT/EP2023/069683: PROCESS FOR PREPARING BENZOIC ACID ESTERS AND INTERMEDIATES THEREOF

PCT/EP2023/070972: COMPOSITION COMPRISING A PHOTOCHEMICAL ULTRAVIOLET ABSORBER PRECURSOR AND A COMPOUND FOR INCREASING THEIR PHOTOCHEMICAL CONVERSION RATE

PCT/EP2024/058310 WO 2024/200549: DIBENZOYLMETHANE COMPOUNDS AS PHOTOCHEMICAL PRECURSORS OF ULTRAVIOLET ABSORBERS

PCT/EP2024/077893 WO 2025/073864: MIXTURE OF ESTERIFIED LIGNIN AND CARBOXYLIC ACIDs

EP24383115.3: ORGANIC-SILICA HYBRID TRIAZINE DERIVATES FOR UV PROTECTION

Experiència Laboral: Negoci & Administració

Març 2019 – a dia d'avui: CEO & Fundadora de Roka Furadada.

Fundada el 2019 a Barcelona, Roka Furadada és una empresa deeptech que es dedica a la investigació, el desenvolupament i la producció d'ingredients actius i dispositius mèdics, amb alta eficiència i baix impacte toxicològic i ambiental. Amb un equip de 20 professionals, 3 famílies de patents concedides a 40 països, 3 noves PCTs en avaluació i 2 més publicades en fases nacionals, Roka té tres productes al mercat i una cartera de 4 més.

Activitats principals i responsabilitats:

Definició de l'estratègia de l'empresa i construcció de l'equip que lidera i executa les operacions, vendes, administració i finances i recerca:

Escalat: com fem créixer les vendes dels productes que ja tenim al mercat, estratègia de vendes (distribució, agents locals, venda directa o llicències) i països.

Priorització dels productes de la cartera en funció de la seva rellevància per al negoci, dificultat d'execució i abast regulador i calendari de llançament.

Finançament de les operacions, recerca i costos directes, entre d'altres.

Ampliar el nombre d'empreses proveïdores (fabricants) i països.

Establir quines noves aplicacions volem desenvolupar i buscar i crear aliances per executar-les en sectors que no coneixem.

Establir quines tecnologies volem desenvolupar en el futur i com podem aplicar tot el coneixement generat perquè aquest desenvolupament sigui més eficaç i es faci en menys temps i amb menys recursos.

Març 2014 – Maig 2019: Business Projects Development Director: Ferrer. Reportant al Director General.

Activitats principals i responsabilitats:

Crear nous projectes empresarials identificant proactivament les necessitats externes i convertint-les en productes rendibles i sostenibles.

Ampliar la gamma de productes farmacèutics, cosmètics i dispositius mèdics ja disponibles amb noves indicacions o mercats.

Definició del model de negoci, mercats i clients objectiu, desenvolupament del pla de negoci i del cas de negoci dels projectes.

Disseny i execució del prototip de cada projecte, prova de funcionament amb treball de camp als mercats objectiu (Europa, Amèrica i Àsia Pacífic), anàlisi del feedback, redisseny del producte i revisió del model de negoci. Per a aquest propòsit, contactar amb clients potencials, prescriptors, distribuïdors i llicenciataris mitjançant visites comercials i anàlisis de mercat.

Liderar i gestionar totes les activitats necessàries fins al llançament del producte treballant transversalment amb els directors de les unitats de negoci, logística, producció i qualitat i els seus equips.

Assoliments:

Llançament d'un cosmètic a la Xina.

En fase clínica, dos dispositius mèdics regeneradors de classe IIB després de cirurgia làser.

Desenvolupament UVB a escala industrial, desenvolupant filtres solars d'ampli espectre (UVA, UVB, Vis).

Creació i desenvolupament de dues noves unitats de negoci: vendes industrials (fabricació per contracte de productes farmacèutics, cosmètics i accessoris per un valor de cinc milions d'euros de facturació i sals d'ingredients cosmètics.

2011 – 2014: Demand & supply chain manager: Ferrer. Reportant al Director d'Operacions.

Activitats principals i responsabilitats:

Analitzar els processos de planificació i la cadena de subministrament de la planta farmacèutica.

Dissenyar i executar un sistema de gestió de la planificació de la demanda en SAP.

Coordinar i negociar previsions de vendes amb àrees de negoci, clients, planificació i logística.

Recopilar i analitzar dades de demanda, detectar tendències i proposar accions.

Reclutar, liderar i gestionar l'equip de planificació de la demanda (5 persones).

Liderar i coordinar projectes d'externalització de plantes farmacèutiques amb socis interns (Mèxic, Alemanya) i externs (Perú, Espanya).

Gestió d'equips de gestors interns de producció, desenvolupament, registres, control de qualitat, transversals i multiculturals.

Assoliments:

Creació del departament de gestió de la demanda i plena integració en el procés de planificació, fabricació i logística de la planta farmacèutica.

Transferència reeixida dels processos de fabricació de diferents formes farmacèutiques (comprimits, liofilitzats i gotes) a socis nacionals i internacionals dins l'empresa.

Experiència laboral: Àrea tècnica

2001 – 2011: Quality Control Lab Manager. Reportant al Director de Qualitat (tres laboratoris farmacèutics i químics espanyols de mida mitjana diferents (Rubió, Coprima, Gelos)

Activitats principals i responsabilitats:

Liderar i gestionar equips multidisciplinaris de laboratori de control de qualitat de fins a 15 persones dins de la Unitat de Qualitat, incloent-hi la planificació, direcció i supervisió del treball i dels seus recursos humans i financers.

Assessorament científic i tècnic relacionat amb l'anàlisi química a l'equip i a altres unitats.

Garantir el compliment de les bones pràctiques de laboratori. Guiar el desenvolupament del pla de treball individual i d'equip, supervisar el treball de l'equip i supervisar directament els membres de l'equip i la realització de les seves avaluacions de rendiment.

Assoliments:

Ferrer/Gelos (2007–2011):

Liderar la implementació de SAP i LIMS al laboratori.

Liderar la integració del laboratori de control de qualitat des de la planta d'Esplugues fins a la planta de Sant Cugat.

Projecte personal: Desenvolupament i implementació d'un procés d'alliberament immediat amb NIR per a comprimits de paracetamol (prova de puresa i dissolució).

Coprima: (2002–2007):

Concebre, liderar, coordinar, gestionar i implementar el sistema de qualitat de la FDA al laboratori de control de qualitat i superar amb èxit la inspecció de la FDA per a l'API de fenofibrat.

Formació

2016 – present: Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública a la UAB.

Articles publicats fins ara:

"Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer". Environmental International (https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.037).

"Influence of KRAS mutations, persistent organic pollutants, and trace elements on survival from pancreatic ductal adenocarcinoma". Environmental Research. (https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109781).

"Timing of toenail collection and concentrations of metals in pancreatic cancer. Evidence against disease progression bias" Exposure and Health (https://doi.org/10.1007/s12403-021-00436-2).

"Blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and other chemicals in the general adult population of Barcelona: Distribution and associated sociodemographic factors". Journal: Science of the Total Environment https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168502).

2014 – 2016: Màster en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública. UAB.

2005 – 2010: Màster en Disseny estadístic aplicat a Ciències de la Salut. UAB.

1996 – 2001: Llicenciatura en Química. UAB.

2013 – 2014: Programa de Desenvolupament Directiu. IESE Business School.

2010 – 2011: Postgrau en Lideratge i Comunicació. ESCI (UPF)

2002 – 2003: Postgrau en Bioenginyeria. UAB. Melissa Project (European Space Agency)

2001 – 2002: Postgrau en Electroquímica. UAB. Project: Electrochemical Oxidation Mechanisms

Idiomes

Català i Castellà (Bilingüe), Anglès C1, Alemany B2.

ANNEX 9: Notícies en premsa sobre els articles de la present tesi

En el marc de les notícies, articles i entrevistes que regularment apareixen als mitjans de comunicació escrita i audiovisual sobre els estudis de recerca del nostre grup, a continuació en destaquem algunes relacionades amb els tres articles que formen el nucli de la present tesi doctoral.

El Periódico. Michele Catanzaro. https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20231203/trazas-tierras-raras-sangre-ciudadanos-95251965. Edición impresa: 3 diciembre 2023, pág. 14.

Porta, M. (2022). *«Epidemiología cercana. La salud pública, la carne y el oxidado cuchillo del miedo»* el nou llibre de Miquel Porta.

Porta, M., & Espar, M. (2018). *Vive más y mejor : reduciendo tóxicos y contaminantes ambientales* (Primera edición). Grijalbo.

ANNEX 10: Llistat de publicacions del Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC PSMAR*)* sobre metalls, elements traça, terres rares i altres elements químics inorgànics

Des de fa més de trenta anys, el Grup de Recerca a Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC) del Parc de Salut Mar (PSMAR), liderat pel Dr. Miquel Porta, desenvolupa una línia d'investigació sòlida, reconeguda a escala internacional, sobre els metalls, elements traça i altres contaminants ambientals. En aquest annex d'aquesta tesi ens ha semblat apropiat presentar un llistat actualitzat de la majoria de les publicacions científiques –i altres documents i materials científics relacionats amb aquestes exposicions ambientals– als que ha donat lloc aquesta investigació al llarg dels anys. En aquest annex incloem publicacions i documents generats pel GRECMC entre els anys 2016 i 2026.

Alguns exemples d'aquests i altres materials del grup es poden consultar a: https://www.researchmar.net/programesrecerca/epidemiologia/grecm.html.

D'altres es poden trobar fàcilment amb els buscadors habituals. El llistat que segueix exclou les publicacions científiques i altres documents relacionats amb les altres línies de recerca del GRECMC.

2026

Donat-Vargas C, Vandenberg LN, Aguacil J, Lee DH, Martínez-González, M. A., Straif, K., & Porta, M. (2026). Beyond glyphosate: Is it feasible to counterbalance perverse incentives to profit from preventable disease? *PREVENTIVE MEDICINE*, *204*, Article 108513. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2026.108513

2025

Porta M, Pumarega J, Aguilar R, Prieto-Merino D, Campi L, Rius C, Villar-García J, Vidal M, Jimenez A, Peña A, Muñoz MÁ, Trasande L, Bolúmar F, Moncunill G, Gasull M, Dobaño C. Prepandemic levels of cytokines and immunoglobulins and risk of SARS-Co V-2 infection and COVID-19 in the general population of Barcelona. Front Public Health 2025; 13: 1548456.

Gasull M, Pumarega J, Aguilar R, Campi L, Prieto-Merino D, Villar-García J, Rius C, Bolúmar F, Trasande L, Dobaño C, Moncunill G, Porta M. Stability of cytokine and immunoglobulin concentrations in the general population: prepandemic basal concentrations and intraindividual changes until the COVID-19 pandemic. Front Public Health 2025; 13: 1548379.

Meyer A, Sichieri S, Porta M, Robinson O, Verly E, Nogueira Neto JF, Simoes Rosa AC, Vineis P, Faerstein E. The risk of diabetes associated with DDE exposure and its interaction with a common FTO gene variant: The Pro-Saude Study, Brazil. Expo Health 2025; 17: 341-352.

Long S, Porta M, Yang J, Jing X, Gasull M, Burgos G, Simeone D, Trasande L. Concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and pancreatic cancer: a case-control study in New York. Expo Health 2025; 17: 293-301.

2024

Gasull M, Camargo J, Pumarega J, Henríquez-Hernández LA, Campi L, Zumbado M, et al. Blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and other chemicals in the general adult population of Barcelona: Distribution and associated sociodemographic factors. Sci Total Environ 2024; 909: 168502.

2023

Pumarega J, Busca O, Gasull M, Porta M. Supporting legislative action: Urinary levels of phthalates and phenols among influencers in the 'Plastics in the spotlight' advocacy initiative. Environ Res 2023; 3 l(Pt 2): 116205.

Porta M, Pumarega J, Gasull M, Aguilar R, Henríquez-Hernández LA, Basagaña X, Zumbado M, Villar-García J, Rius C, Mehta S, Vidal M, Jimenez A, Campi L, Lop J, Pérez Luzardo OL, Dobaño C, Moncunill G. Individual blood concentrations of persistent organic pollutants and chemical elements, and COVID-19: A prospective cohort study in Barcelona. Environ Res 2023; 223: 115419.

Cavalier H, Trasande L, Porta M. Response to: Comments on "Exposures to pesticides and risk of cancer: Evaluation of recent epidemiological evidence in humans and paths forward". Int J Cancer 2023; 152: 2220-2221.

Mustieles V, Arrebola JP, Porta M. From old pollutants to the regulation of bisphenol A: Lessons learned for health promotion and disease prevention. Prev Med 2023; 169: 107460.

Cavalier H, Trasande L, Porta M. Exposures to pesticides and risk of cancer: Evaluation of recent epidemiological evidence in humans, and paths forward. Int J Cancer 2023; 152: 879-912.

Pumarega J, Gasull M, Koponen J, Campi L, Rantakokko P, Henríquez-Hernández LA, Aguilar R, Donat-Vargas C, Zumbado M, Villar-García J, Rius C, Santiago-Díaz P, Vidal M, Jimenez A, Iglesias M, Dobaño C, Moncunill G, Porta M. Prepandemic personal concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PF AS) and other pollutants: Specific and combined effects on the incidence of COVID-19 disease and SARS-Co V-2 infection. Environ Res 2023; 237 (Pt 2):116965.

2022

Bosch G, Posso M, Louro J, Roman M, Porta M, Castells X, Macia F. Impact of the COVID-19 pandernic on breast cancer screening indicators in a Spanish population-based program: a cohort study. eLife 2022; 11: e77434.

Pumarega J, Camargo J, Gasull M, Olshan AF, Soliman A, Chen Y, Richardson D, Alguacil J, Poole C, Trasande L, Porta M; PANKRAS II Study Group. Timing of Toenail Collection and Concentrations of Metals in Pancreatic Cancer. Evidence Against Disease Progression Bias. Expo Health 2022; 14:581-593.

Porta M, Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, Rantakokko P, (...) Bueno-de-Mesquita B, Gunter M, Weiderpass E, Riboli E, Duell EJ, Katzke V, Vineis P. Plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk. Int J Epidemiol 2022; 51: 479--490.

2021

Porta M, Pumarega J, Henríquez-Hernández LA, Gasull M, Bartoll X, Arrebola JP, Morales E, Ibarluzea J, Alguacil J, Bilal U, Luzardo OP. Reductions in blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Barcelona from 2006 to 2016. Sci Total Environ 2021; 777: 146013.

2020

Porta M, Pumarega J, Amaral AFS, Genkinger JM, Camargo J, Mucci L, Alguacil J, Gasull M, Zhang X, Morales E, Iglesias M, Ogino S, Engel LS; PANKRAS II Study Group. Influence ofKRAS mutations, persistent organic pollutants, and trace elements on survival from pancreatic ductal adenocarcinoma. Environ Res 2020; 190: 109781.

Kassotis CD, Vandenberg LN , Demeneix BA, Porta M, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8:719-730.

García-Basteiro A, Alvarez-Dardet C, Arenas A, Bengoa R, Borren C, (...) Porta M, Prieto-Alhambra D, Vives-Cases C, Legido-Quigley H. The need for an independent evaluation of the COVID-19 response in Spain. Lancet 2020;396: 529-530.

García-Basteiro AL, Legido-Quigley H; (...) Porta M, (...) Vives Cases C. Evaluation of the COVID-19 response in Spain: principles and requirements. Lancet Public Health. 2020; 5: e575.

2019

Gasull M. Anàlisi de la contaminació de la població general per compostos tòxics persistents i d'alguns dels seus efectes adversos per a la salut. Universitat Autònoma de Barcelona. Director: Porta M. Fecha lectura: 27/11/2019.

Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, (...) Duell E, Vineis P, Porta M. Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort. Enviren Res. 2019; 169: 417-433.

Gómez-Tomás Á, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallares N, Gasull M, Porta M; PANKRAS II Study Group. Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Enviren Mol Mutagen. 2019 (en premsa).

Camargo J, Pumarega J, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL, Amaral AF, Porta M.

Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. Enviren Int. 2019; 127: 216-225.

Suarez-Lopez JR, Clemesha CG, Porta M, Gross MD, Lee DH. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs) in early adulthood and blood lipids over a 23-year follow-up. Enviren Toxicol Pharmacol. 2019; 66: 24-35.

Porta M, Vandenberg LN. There are good clinical, scientific, and social reasons to strengthen links between biomedical and environmental research. J Clin Epidemiol. 2019; 111: 124-126.

Porta M. Tu dignidad es la de todos. A: Porta M, ed. Los imaginarios colectivos, la salud pública y la vida. Para conversar desde las artes sobre nuestro bienestar en sociedad. Madrid: Los libros de la Catarata; 2019. p. 15-21. https://www.catarata.org/libro/los-imaginarios-colectivos-la-salud-publica-y-la-vida 95376/

2018

Lee DH, Porta M, Lind L, Lind PM, Jacobs DR Jr. Neurotoxic chemicals in adipose tissue: A role in puzzling findings on obesity and dementia. Neurology. 2018; 90: 176-182. 239

Gasull M, Castell C, Pallares N, Miret C, Pumarega J, Téllez-Plaza M, López T, Salas-Salvadó J, Lee DH, Goday A, Porta M. Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals. Am J Epidemiol. 2018; 187: 494-506.

Porta M. Vive más y mejor. Reduciendo tóxicos y contaminantes ambientales. Barcelona: Grijalbo / Penguin Random House Mondadori, 2018. https://www.megustaleer.com/libros/vive-ms-y-

mejor/MES-083079.

Porta M. Los tóxicos y tú: tanto que hacer. El País, 1 octubre 2018. Ed. digital. https://elpais.corn/elpais/20 l 8/09/26/ciencia/1537954285 07237 5.html.

2017

Pumarega J, Larrea C, Muñoz A, Pallares N, Gasull M, Rodríguez G, Jariod M, Porta M. Citizens' perceptions of the presence and health risks of synthetic chemicals in food: results of an online survey in Spain. Gac Sanit. 2017; 31: 371-381. https://bit.ly/2MISme5.

Fernandez MF, Pumarega J, Porta M, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N. Changes in the total effective xenoestrogen burden (TEXB) of breast cancer patients during an 18-month post-surgical follow-up. Reproduct Toxicol. 2017; 69: 212-220.

Larrea-Killinger C, Muñoz A, Mascaró J, Zafra E, Porta M. Discourses on the toxic effects of interna! chemical contamination in Catalonia, Spain. Med Anthropol. 2017; 36: 125-140.

Porta M. Causas del cáncer: estilos y condiciones de vida. Contexto y Acción - ctxt, 24 setembre 2017; núm. 135. http://bit.ly/2fLrQ1D

2016

Pumarega J, Gasull M, Lee DH, López T, Porta M. Number of Persistent Organic Pollutants detected at high concentrations in blood samples of the United States population. PLoS One. 2016; 11: e0160432.

Trasande L, Attina T, Skakkebaek NE, Juul A, Porta M, Soto AM, Vandenberg L, Sathyanarayana S, Fletcher T, Demeneix B, Bergman A, Bellanger M, Gore AC, Legler J, Bourguignon JP, Slama R, Toppari J, Blumberg B, Myers JP, Zoeller RT, Kortenkamp A, DiGangi J, Grandjean P, Hauser R, Rudel R. Endocrine disruptors:

Refereed science to guide action on EDCs. Nature. 2016; 536: 30. https://www.nature.com/articles/536030d + https://media.nature.com/originaVnature-

assets/nature/journal/v536/n7 614/extref/535030d-s 1.pdf

Ibarluzea J, Aurrekoetxea JJ, Porta M, Sunyer J, Ballester F. La biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas de población general. Gac Sanit. 2016; 30: 45-54.

Gasull M. Relació entre la salut autopercebuda i les concentracions sanguínies de compostos toxics persistents. UAB Divulga, 2016. https://bit.ly/2Z1B0ej.

Porta M. Entre el fútbol y el glifosato, no hay partido. Claves de Razón Práctica 2016; núm. 249: 126-135. https://bit.ly/2LK8tIU.

Porta M. Como sombras de nubes en el fondo del lago. Revista Folia Humanística 2016; 2: 66-78. https://goo.gl/QTO FPE.

ANNEX 11: Activitats científiques de la doctoranda

Durant el període de preparació de la present Tesi Doctoral s'han dut a terme múltiples activitats científiques addicionals, com les que es detallen a continuació. Les dades actualitzades sobre l'activitat científica de la doctoranda poden ser consultades també a: https://orcid.org/0000-0001-6950-6702.

Comunicacions a congressos

Gasull M, Pumarega J, Camargo J, Campi L, Henríquez-Hernández LA, Contreras-Llanes M, et al. *Distribution of blood concentrations of metals, essential trace elements, rare earth elements and associated sociodemographic factors in a representative sample of the general population of Barcelona.* XLII Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XIX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE), Cádiz, 10-13 septiembre 2024. Comunicación oral.

Lignin Industrial Residues Combined with Fatty Acids: A New Class of Multifunctional and Upcycling Suncare Ingredients. Presentació poster 20 Sunscreen conference FLSCC Orlando, 18/09/2025 - 20/09/2025. Comunicació oral.

Advanced Photoadaptive protection. 2024 New York Supplier days, New York Society of Cosmetic Chemists (NYSCC). Presentació de poster 1-2 Maig 2024, Nova York, USA. Comunicació oral.

Next-Generation UV Absorbers for More Reliable UVA Protection, 2024. 78th Annual Scientific Meeting & Showcase American Society of Cosmetic Chemists (SCC). Los Angeles, 11-13 Decembre 2024, Los Angeles, California, USA. Comunicació oral.

Elaboració de projectes de recerca i sol·licituds d'ajuts

La doctoranda ha participat activament en l'elaboració de múltiples projectes de recerca i sol·licituds d'ajudes, obtenint finançament en diversos d'ells i altres pendents de resolució al moment de la redacció de la present tesi. Entre ells destaca la concessió l'any 2020 d'un PID Cervera de 457.000 euros per part del CDTI, l'any 2022 d'un EIC accelerator de 1,7 milions d'euros concedit per l'European Innovation Council, l'any 2022 un Neotec de 325.000 euros per part de CDTI i un CPP de 586.000 euros per part del Ministeri d'Educació i Ciència (MINECO), així com 3 Torres Quevedo i 2 doctorats industrials del MINECO i 6 doctorats industrials concedits per l'Agaur.

Assistència i participació en els seminaris impartits per l'Hospital del Mar Research Institute i a cursos d'especialització metodològica

La doctoranda assisteix regularment als seminaris impartits per experts estatals i internacionals organitzats tant pel GRECMC, com per l'Hospital del Mar Research Institute (IMIM), altres institucions del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB) i l'institut Cochrane entre d'altres. Així mateix, assisteix a les jornades científiques organitzades anualment pel Programa d'Epidemiologia i Salut Pública de

l'IMIM, així com les organitzades pel Centre de Recerca Biomèdica a la Xarxa d'Epidemiologia i Salut Pública i per la Societat Espanyola d'Epidemiologia.

Tasques docents

La doctoranda ha participat en la tutorització i elaboració del pla de recerca del doctorat industrial d'Adriana Solange Maddaleno, de Lola Amorós, de Cristina Moya i de Jose Vilaplana, així com la Tecniospring de Joan Atcher Ubiergo i la tecniospring de la Maria Pin No.

Premis

2022 Premi Global Women in Tech d'Amazon Web Services a la millor start up tecnològica liderada per una dona.

2022 Premi Emprendre XXI de Caixabank i Enisa a la millor empresa Deep Tech d'Espanya i Portugal.

2026 Premi Women innovator de l'European Innovation Council i l'European Institute of Technology.