



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

TESIS DOCTORAL:

**HÁBITOS DE SUEÑO COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE
PRÓSTATA**

SLEEP HABITS AS A PROSTATE CANCER RISK FACTOR

DIRECTORES DE TESIS

José Juan Jiménez Moleón

María del Rocío Olmedo Requena

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Facultad de Medicina

Macarena Lozano Lorca

Granada, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Macarena Lozano Lorca
ISBN: 978-84-1306-988-3
URI: <http://hdl.handle.net/10481/70170>



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Para la realización de esta Tesis Doctoral, la doctoranda ha disfrutado de una ayuda del Programa de Formación de Profesorado Universitario, financiada por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte del Gobierno de España (FPU15/05053). La estancia de investigación realizada durante los meses de Septiembre a Diciembre del año 2019 en la Universidad de Concepción (Chile) fue financiada por la Convocatoria de ayudas a la estancia de estudiantes de doctorado en centros de prestigio internacional de La Rábida.

AGRADECIMIENTOS

Desde el comienzo de esta etapa miles de dudas me asaltaron con frecuencia: ¿Seguro que este es el camino que deseas seguir? ¿Estas preparada para seguirlo? Y aquí estoy, al final de este camino. Son muchas las personas que han caminado a mi lado, a las que agradezco su apoyo, dedicación, y participación, haciendo posible la realización de este trabajo, en especial:

A mis directores de tesis, el profesor José Juan Jiménez Moleón y la profesora María del Rocío Olmedo Requena. A José Juan Jiménez Moleón por guiarme en el camino de la investigación, por ser un ejemplo de constancia, rigor y buen hacer, por su calidad profesional. A María del Rocío Olmedo Requena por su dedicación, implicación y cercanía. Gracias por sus palabras de apoyo y ánimo siempre que las necesitaba, trabajar de su mano ha sido más fácil. A los dos por brindarme esta oportunidad, por guiarme en todo momento, y por sacar de mí lo mejor, pero, sobre todo, por su gran calidad humana que los caracteriza.

A los profesores del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, a Miguel García, Pablo Lardelli, Aurora Bueno, Miguel Espigares, Elena Espigares y Elena Moreno, gracias por compartir vuestro conocimiento, por permitirme crecer tanto profesional como personalmente. A José Guillén y Eladio Jiménez, quienes despertaron en mí, de la forma más humana, la curiosidad por esta ciencia. A Inma, Rocío Barrios y Juan Pedro por estar siempre dispuestos a brindarme su ayuda de forma totalmente desinteresada. A Carmen, Virginia, Sandra, Pilar, Naomi, Blanca, Laura, Daniel, Luis Miguel, Mario, Malak, Eva, por su compañerismo y apoyo prestado a lo largo de este camino.

A Alfredo, por facilitar el trabajo de campo, gracias por su dedicación prestada. A los profesionales de Urología y Atención Primaria que nos abrieron las puertas para que este proyecto se hiciera realidad. Y, sobre todo, a los participantes de este estudio, porque sin ellos no habría sido posible llevarlo a cabo.

A mi familia. A mi papá, por ser una persona luchadora, por educarme con valores tan importantes como la humildad y la responsabilidad y contagiarme con su afán por el trabajo bien hecho. A mi mamá, por cuidarme, por trasmitirme cada día su amor, y hacerme sentir a su lado en todo momento. Gracias, papá y mamá, por sacrificaros para que nosotros consiguiéramos todas nuestras metas. A mi hermano, Miguel Ángel, por su paciencia, por ser mi mejor ejemplo de saber estar y de dedicación, por protegerme en todo momento. A ti Bea, por tu amistad, por hacer feliz a mi hermano, y darnos ese gran tesoro, el pequeño Éric. A mis abuelos, Miguel, Antonia, Antonio y Puri, por cuidarme y ofrecerme su cariño incondicional.

A Raúl por su comprensión y cariño, por apoyarme en cada una de las decisiones que he tomado. A todas las personas que me han rodeado en estos años, en especial a Miriam, por estar siempre cerca de mí aun estando en la distancia, por sus consejos y conversaciones siempre que las he necesitado.

GRACIAS, porque sin vosotros, hoy no podría estar aquí.

ABREVIATURAS

AICR: American Institute for Cancer Research

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CaP: Cáncer de Próstata

CFC: Cuestionario de frecuencia de consumo

DE: Desviación estándar

GEE: Generalized Estimating Equations

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HUSC: Hospital Universitario Clínico San Cecilio

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IC: Intervalo de Confianza

IARC: International Agency for Research on Cancer

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire Short Form

I-PSS: International Prostate Symptom Score

ISUP: International Society of Urological Pathology

MAX: Valor máximo

MCTQ: Munich ChronoType Questionnaire

MDS: Mediterranean Diet Score

MIN: Valor mínimo

MSF: Mid-sleep on free days

MSFsc: Mid-sleep on free days corrected for sleep debt on work days

NSF: National Sleep Foundation

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

PSA: Antígeno Prostático Específico

ORa: Odds Ratio ajustada

ORc: Odds Ratio cruda

WCRF: World Cancer Research Fund

ÍNDICE

RESUMEN/ ABSTRACT	31
INTRODUCCIÓN	43
1 Magnitud y trascendencia del problema	45
1.1 Magnitud a nivel mundial	45
1.2 Magnitud a nivel europeo	49
1.3 Magnitud en España.....	50
1.4 Sobrediagnóstico del CaP	52
2 Etiología del cáncer de próstata	56
2.1 Factores de riesgo no modificables	56
2.1.1 Edad.....	56
2.1.2 Raza/grupo étnico	57
2.1.3 Antecedentes familiares y variantes genéticas.....	58
2.2 Factores de riesgo modificables	59
2.2.1 Estilos de vida y CaP	60
2.2.1.1 Dieta y CaP.....	62
2.2.1.2 Obesidad y CaP	66
2.2.1.3 Actividad física, sedentarismo y CaP.....	67
2.2.1.4 Abordaje global de la dieta, obesidad, actividad física y CaP.....	69
2.2.1.5 Hábito tabáquico y CaP	70
2.2.2 Actividad sexual y CaP.....	71
2.2.3 Otros posibles factores de riesgo modificables de CaP	73
3 Hábitos de sueño y CaP	74
3.1 Duración del sueño	75
3.2 Ritmos circadianos y cronotipo	78
3.3 Turnos de trabajo.....	82
3.4 Niveles de melatonina.....	90
JUSTIFICACIÓN/ JUSTIFICATION	95

HIPÓTESIS/ HYPOTHESIS	107
OBJETIVOS/ OBJETIVES.....	119
Objetivo general/ Overall objective	121
Objetivos específicos/ Specific objectives.....	121
METODOLOGÍA	127
1 Diseño del estudio	129
2 Ámbito de estudio	129
3 Periodo de estudio.....	130
4 Población de estudio	130
4.1 Población diana	130
4.2 Población elegible.....	130
4.3 Selección de la población de estudio y tamaño de muestra	131
5 Fuentes de información	133
5.1 Entrevista personal	133
5.2 Historia clínica	136
5.3 Muestras biológicas	137
5.3.1 Procedimiento metodológico para la obtención de las muestras de sangre.....	137
5.3.2 Procedimiento metodológico para la obtención de las muestras de saliva.....	137
6 Variables de estudio	140
6.1 Variables de filiación.....	140
6.2 Variables sociodemográficas.....	140
6.3 Variables antropométricas y de estilos de vida.....	142
6.4 Antecedentes familiares de CaP.....	153
6.5 Variables clínicas.....	153
6.6 Variables relacionadas con la exposición	157
7 Análisis estadístico	165
RESULTADOS.....	171

1	Población de estudio	173
2	Descripción de la población de estudio.....	175
2.1	Variables sociodemográficas	175
2.2	Variables antropométricas y de estilos de vida.....	176
2.3	Antecedentes familiares de CaP y variables clínicas.....	179
3	Resultados obtenidos por objetivo planteado	181
3.1	Primer objetivo: Estimar el número de horas de sueño medias en población sana y población con CaP y analizar su relación con el CaP en función de la agresividad del tumor.	182
3.2	Segundo objetivo: Analizar la asociación entre cronotipo de la persona –matutino, vespertino e intermedio– y el riesgo de CaP, considerando la agresividad tumoral.	191
3.3	Tercer objetivo: Evaluar el impacto del turno de trabajo –diurno, permanente de noche y rotativo– sobre el riesgo de CaP en función de la agresividad del tumor.....	198
3.4	Cuarto objetivo: Evaluar si el cronotipo se comporta como un modificador del efecto de los turnos de trabajo, así como los hábitos de sueño del individuo sobre el riesgo de CaP.....	210
3.5	Quinto objetivo: Valorar el ritmo de secreción de melatonina en muestras biológicas de varones con CaPy varones sanos y su asociación con el CaP.....	214
	DISCUSIÓN	227
1	Discusión de la metodología del estudio.....	229
1.1	Diseño del estudio	229
1.2	Representatividad de la población de estudio	229
1.3	Calidad de la información recogida.....	232
2	Discusión de los resultados del estudio.....	238
2.1	De la población de estudio	238
2.2	De la duración del sueño y su asociación con el CaP	243
2.3	Del cronotipo y su asociación con el CaP.....	245
2.4	Del turno de trabajo y su asociación con el CaP	246

2.5 De la posible interacción del cronotipo en la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de CaP.....	249
2.6 Del ritmo circadiano de melatonina.....	251
CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	257_Toc73018742
BIBLIOGRAFÍA	269
ÍNDICE DE TABLAS.....	307
ÍNDICE DE FIGURAS	315
ANEXOS	323

RESUMEN

En España, el cáncer de próstata (CaP) es el primero en incidencia y cuarto en mortalidad en varones. La edad, la raza y los antecedentes familiares son factores de riesgo conocidos del CaP, no modificables. Diversos factores relacionados con los estilos de vida se han postulado como posibles factores de riesgo o protectores para el CaP, entre ellos los hábitos de sueño. Hasta la fecha, se han empleado diversos abordajes para evaluar la relación entre CaP y hábitos de sueño. Se ha trabajado con la duración y calidad del sueño, el cronotipo o el papel de los turnos de trabajos. Los resultados de estos abordajes no son consistentes. Además, pocos estudios han evaluado directamente el ciclo circadiano mediante la determinación de los niveles de melatonina.

A través de los datos obtenidos del estudio CAPLIFE, un estudio caso-control de base poblacional pretendemos:

1. Estimar el número de horas de sueño medias en población sana y población con CaP y analizar su relación con el CaP en función de la agresividad del tumor.
2. Analizar la asociación entre cronotipo de la persona –matutino, vespertino e intermedio– y el riesgo de CaP, considerando la agresividad tumoral.
3. Evaluar el impacto del turno de trabajo –diurno, permanente de noche y rotativo– sobre el riesgo de CaP en función de la agresividad del tumor.
4. Evaluar si el cronotipo se comporta como un modificador del efecto de los turnos de trabajo, así como los hábitos de sueño del individuo sobre el riesgo de CaP.

5. Valorar el ciclo circadiano, a partir del ritmo de secreción de melatonina en saliva, de varones con CaP y varones sanos, y su asociación con el CaP.

Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron varones con y sin CaP del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Se emplearon los siguientes criterios de selección: i) edad de 40-80 años; ii) residencia durante al menos 6 meses en el área de cobertura de los hospitales citados; e iii) diagnóstico de CaP histológicamente confirmado (sólo para casos). Todos los casos fueron incidentes y seleccionados antes del tratamiento.

Las fuentes de información empleadas fueron: entrevista personal, historia clínica y muestras biológicas de sangre y saliva. Esto permitió disponer de información sociodemográfica, de estilos de vida, Índice de Masa Corporal, historia ocupacional, historia médica personal y familiar, incluyendo la presencia de antecedentes primarios de CaP, así como información dietética. Para el grupo de casos, se recogió, además, información sobre sintomatología urinaria, agresividad y extensión del tumor.

Las variables de exposición principal fueron: i) duración del sueño; ii) cronotipo; iii) turnos de trabajo (diurno, permanente de noche o rotativo) e indicadores del mismo (duración acumulada e intensidad); y iv) ritmo de melatonina medido a través de seis determinaciones en 24 horas en saliva, y su amplitud y acrofase.

Para estimar la asociación entre duración del sueño, cronotipo, turnos de trabajo y CaP se calcularon Odds Ratios ajustadas y sus IC al 95%, mediante modelos de regresión logística multivariante. El papel de los niveles de melatonina y CaP se analizó mediante ecuaciones de estimación generalizada (GEE).

La duración del sueño y el cronotipo no se asociaron con el riesgo de CaP. La ocupación en turno de noche, concretamente turno rotatorio incrementó el riesgo de CaP. Se observó una interacción entre cronotipo y años con turno de trabajo nocturno sobre el riesgo de CaP. Al analizar el ritmo de melatonina en saliva, los casos presentaron niveles inferiores que los controles. Este hallazgo fue independiente de la sintomatología urinaria, agresividad y extensión del tumor. Además, a mayor amplitud de los niveles de melatonina menor fue el riesgo de CaP. Una acrofase tardía podría asociarse con mayor riesgo de CaP.

El turno de trabajo nocturno, principalmente rotatorio, el retraso en la acrofase y una baja amplitud en los niveles de melatonina se asocian con el riesgo de CaP, independientemente de la clínica urinaria, agresividad y extensión del tumor. El sueño es un factor que debería considerarse en la etiología del CaP.

ABSTRACT

In Spain, prostate cancer (PCa) is the first in incidence and fourth in mortality in men. Age, race, and family history are known, non-modifiable risk factors for PCa. Various factors related to lifestyle have been postulated as possible risk or protective factors for PCa, including sleep habits. To date, various approaches have been used to evaluate the relationship between PCa and sleep habits. We have worked with the duration and quality of sleep, the chronotype or the role of work shifts. The results of these approaches are not consistent. Additionally, few studies have directly evaluated the circadian cycle by determining melatonin levels.

Through the data obtained from the CAPLIFE study, a population-based case-control study, we aim to:

1. Estimate the number of mean hours of sleep in the healthy population and the population with PCa and analyze its relationship with PCa based on the aggressiveness of the tumor.
2. Analyze the association between the person's chronotype - morning, evening and intermediate - and the risk of PCa, considering tumor aggressiveness.
3. Evaluate the impact of the work shift - daytime, permanent at night and rotating - on the risk of PCa based on the aggressiveness of the tumor.
4. Evaluate whether the chronotype behaves as a modifier of the effect of work shifts, as well as the individual's sleep habits on the risk of PCa.
5. Assess the circadian cycle, based on the rate of melatonin secretion in saliva, of men with PCa and healthy men, and its association with PCa.

To carry out this study, men with and without PCa were selected from the Virgen de las Nieves and San Cecilio University Hospital (Granada). The following selection criteria were used: i) age 40-80 years; ii) residence for at least 6 months in the coverage area of the aforementioned hospitals; and iii) histologically confirmed diagnosis of PCa (only for cases). All cases were incident and selected before treatment.

The sources of information used were: personal interview, medical history and biological samples of blood and saliva. This allowed the availability of sociodemographic information, lifestyle, Body Mass Index, occupational history, personal and family medical history, including the presence of a primary history of PCa, as well as dietary information. For the group of cases, information was also collected on urinary symptoms, aggressiveness and tumor extension.

The main exposure variables were: i) duration of sleep; ii) chronotype; iii) work shifts (daytime, permanent at night or rotating) and their indicators (accumulated duration and intensity); and iv) melatonin rhythm measured through six determinations in 24 hours in saliva, and its amplitude and acrophase.

Adjusted Odds Ratios and their 95% CIs were calculated using multivariate logistic regression models to estimate the association between sleep duration, chronotype, work shifts and PCa. The role of melatonin and CaP levels was analyzed using generalized estimation equations (GEE).

Sleep duration and chronotype were not associated with PCa risk. Night shift occupation, specifically rotating shift, increased the risk of CaP. An interaction was

observed between chronotype and years with night shift on PCa risk. When analyzing the rhythm of melatonin in saliva, the cases presented lower levels than the controls. This finding was independent of the urinary symptoms, aggressiveness and extension of the tumor. Furthermore, the greater the amplitude of the melatonin levels, the lower the risk of PCa. A late acrophase could be associated with an increased risk of PCa.

The night shift, mainly rotating, the delay in acrophase and a low amplitude in the melatonin levels are associated with the risk of PCa, regardless of the urinary symptoms, aggressiveness and extension of the tumor. Sleep is a factor that should be considered in the etiology of PCa.

INTRODUCCIÓN

1 Magnitud y trascendencia del problema

El cáncer sigue siendo una de las enfermedades más incidentes y una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y por consiguiente, un gran desafío para la salud pública mundial (Bray *et al.*, 2018; Ferlay, 2019). En términos de incidencia, en 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de casos nuevos de cáncer y se estima que en las próximas décadas se producirá un incremento de la incidencia (*Global Cancer Observatory*, no date; Smittenaar *et al.*, 2016; Quante *et al.*, 2020). Junto con ello, cabe mencionar el impacto social que esta enfermedad implica, comenzando desde el inicio del proceso diagnóstico con repercusiones sobre la calidad de vida, y extendiéndose hasta la resolución de la enfermedad, conllevando en multitud de ocasiones la pérdida de años de vida y años de vida vividos con discapacidad (Review, 2020).

Más específicamente, el cáncer de próstata (CaP), es un cáncer de crecimiento lento y aparición en varones de edad avanzada (Bray *et al.*, 2018). Este hecho justifica la importancia de conocer los factores etiológicos que lo ocasionan, resultando de especial interés la búsqueda de factores de riesgo potencialmente modificables (Rawla, 2019).

1.1 Magnitud a nivel mundial

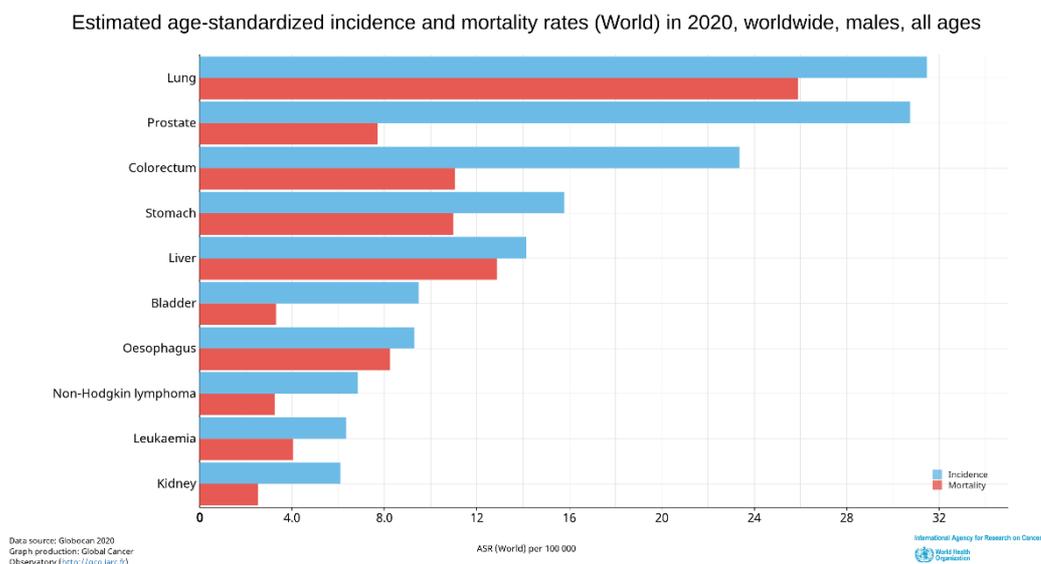
Como comentábamos anteriormente, en el año 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de casos nuevos de cáncer, de los que el 7,3% (1,4 millones) fueron CaP (*Global Cancer Observatory*, no date). Esto sitúa al CaP el segundo en incidencia en varones a nivel mundial, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 30,7 casos nuevos por cada 100000 personas-año, posicionándose detrás el

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

cáncer de pulmón y seguido por el cáncer colorrectal (*Global Cancer Observatory*, no date).

En términos de mortalidad, se estima que en el año 2020 se produjeron 375 mil muertes por CaP, lo que constituye un 6,8% del total de muertes producidas en varones por cáncer. De esta forma, el CaP se situaría el sexto en mortalidad a nivel mundial, con una tasa estimada de mortalidad estandarizada por edad de 7,7 muertes por cada 100000 personas-año (*Global Cancer Observatory*, no date). En la Figura 1 se presentan las tasas estimadas mundiales de incidencia y mortalidad para el año 2020 de los diez tumores más frecuentes entre varones.

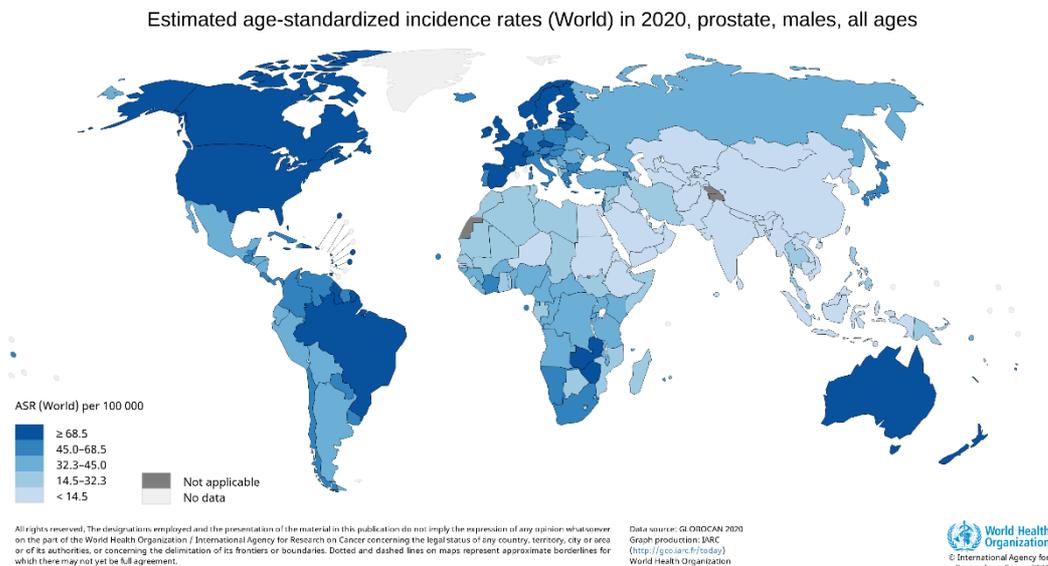
Figura 1: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de cáncer a nivel mundial en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.



Fuente: GLOBOCAN, 2020

Cabe destacar que éste tumor fue el más diagnosticado en 105 de los 185 países del mundo en el año 2018, seguido del cáncer de pulmón e hígado, tumores más diagnosticados en 37 y 13 países, respectivamente (Bray *et al.*, 2018). Sin embargo, la tasa de incidencia del CaP no es común en todos los países, oscilando en gran medida entre poblaciones o regiones. De tal forma que países de América, norte y oeste de Europa y Australia/Nueva Zelanda alcanzan las tasas de incidencia más elevadas. En contraposición, países de Asia oriental y África presentan las tasas de incidencia más bajas a nivel mundial (*Global Cancer Observatory*, no date) (Figura 2).

Figura 2: Mapa de tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad de CaP en todo el mundo en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.



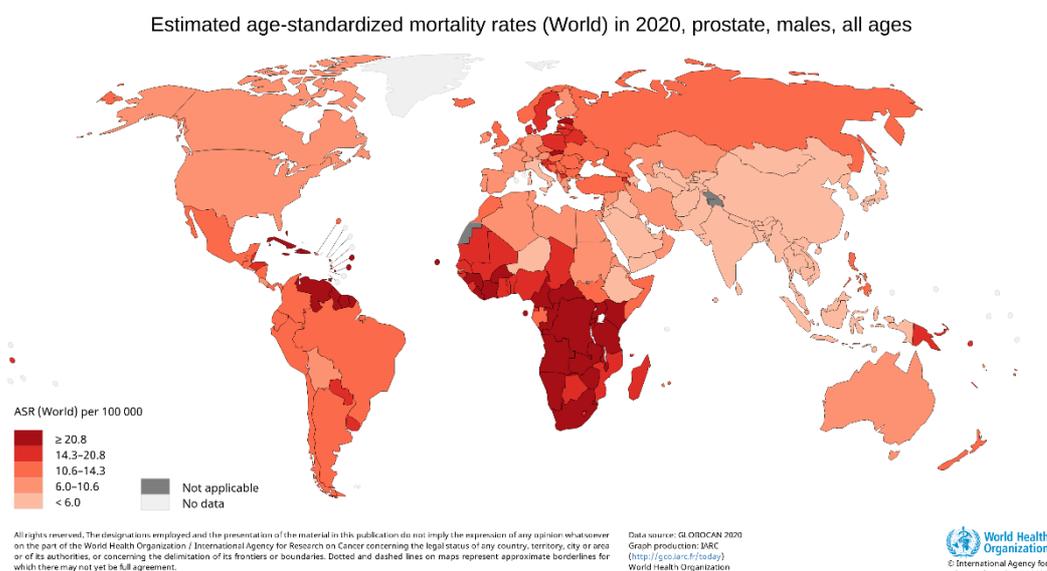
Fuente: GLOBOCAN, 2020

En relación a la mortalidad, en el año 2018, el CaP fue la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres de 46 países. Ahora bien, las tasas de

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

mortalidad no siguen la misma distribución que las de incidencia (Taitt, 2018), registrándose tasas de mortalidad más elevadas en países de África subsahariana y Caribe (*Global Cancer Observatory*, no date) (Figura 3).

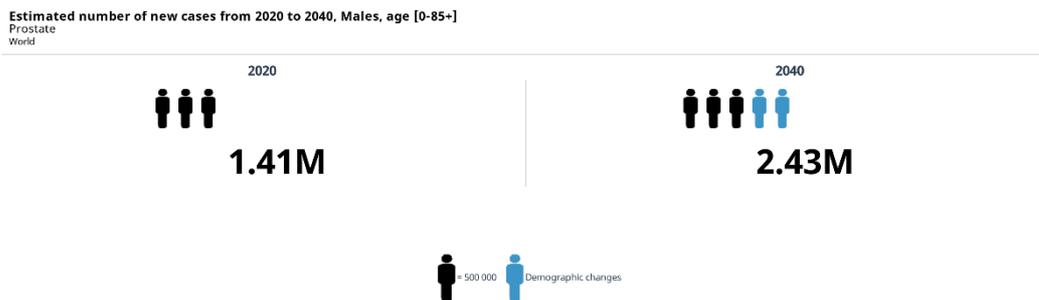
Figura 3: Mapa de tasas estimadas de mortalidad estandarizadas por edad de CaP en todo el mundo en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.



Fuente: GLOBOCAN, 2020

Las proyecciones mundiales futuras indican que en las próximas décadas se producirá un incremento en el número de casos nuevos diagnosticados por este tumor. De esta forma, se estima que la tasa de incidencia para 2040 sea superior a los 2,4 millones de casos nuevos por cada 100000 personas-año (Figura 4) (*Global Cancer Observatory*, no date).

Figura 4: Número estimado de casos incidentes de CaP en 2020 y 2040, en todo el mundo, en hombres, incluidas todas las edades.



Fuente: GLOBOCAN, 2020

1.2 Magnitud a nivel europeo

A nivel continental, en el año 2020, se estima que se produjeron 4,4 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales 473 mil correspondían a CaP. Esta cifra corresponde con el 20,2% del total de casos de cáncer diagnosticados entre varones (*Global Cancer Observatory*, no date). En cuanto a la mortalidad en este mismo año, se estima que se produjeron 2,0 millones de muertes por cáncer, de las cuales 108 mil fueron por CaP, cifra correspondiente al 10,0% de los fallecimientos por cáncer entre los varones (*Global Cancer Observatory*, no date). Esto sitúa al CaP como el primero en incidencia y el tercero en mortalidad entre varones europeos.

Dentro del territorio europeo existen notables diferencias en términos de incidencia, encontrándose tasas más elevadas en la zona del norte y oeste de Europa, contrastando con tasas más bajas en el centro y este de Europa (*Global Cancer Observatory*, no date)...

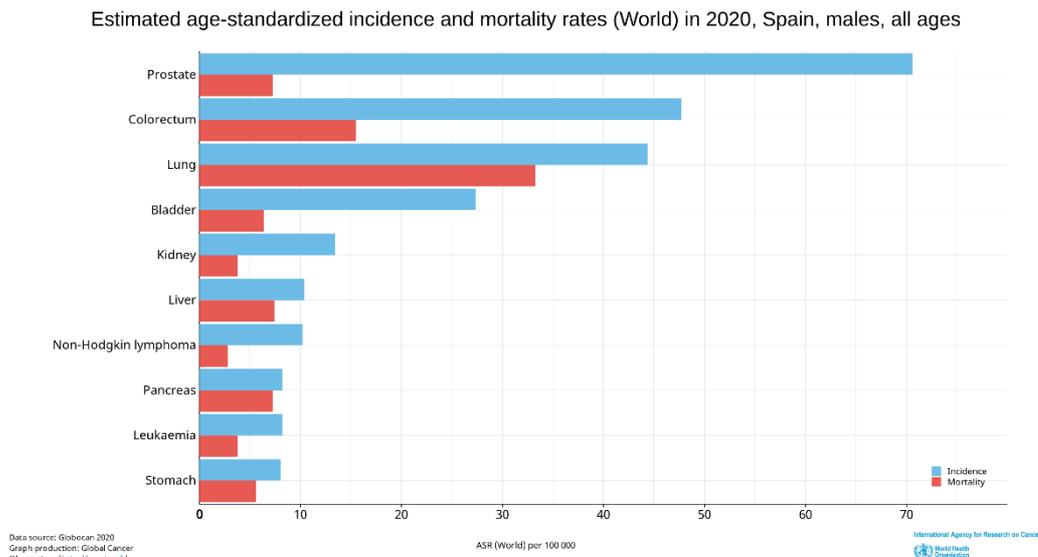
En relación a las tasas mortalidad, no existen diferencias tan acusadas dentro del territorio europeo como ocurre con las tasas de incidencia. Países como Estonia y Letonia presentan las tasas de mortalidad más elevadas, mientras que países del sur de Europa como es el caso de España e Italia presentan cifras relativamente bajas (*Global Cancer Observatory, no date*).

Cabe señalar la tendencia al descenso en las tasas de mortalidad en la mayor parte de los países europeos, a excepción de algunos países situados al este de Europa como son Bulgaria, Polonia o Eslovaquia (*Bertuccio et al., 2019*).

1.3 Magnitud en España

A nivel nacional, el CaP sigue la tendencia europea, aunque con tasas de incidencia ligeramente superiores y tasas de mortalidad inferiores a la media europea. De esta forma, el CaP se sitúa el primero en incidencia y el cuarto en mortalidad en varones españoles, tras el cáncer de pulmón, colorrectal e hígado, como se observa en la Figura 5.

Figura 5: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de cáncer en España en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.



Fuente: GLOBOCAN, 2020

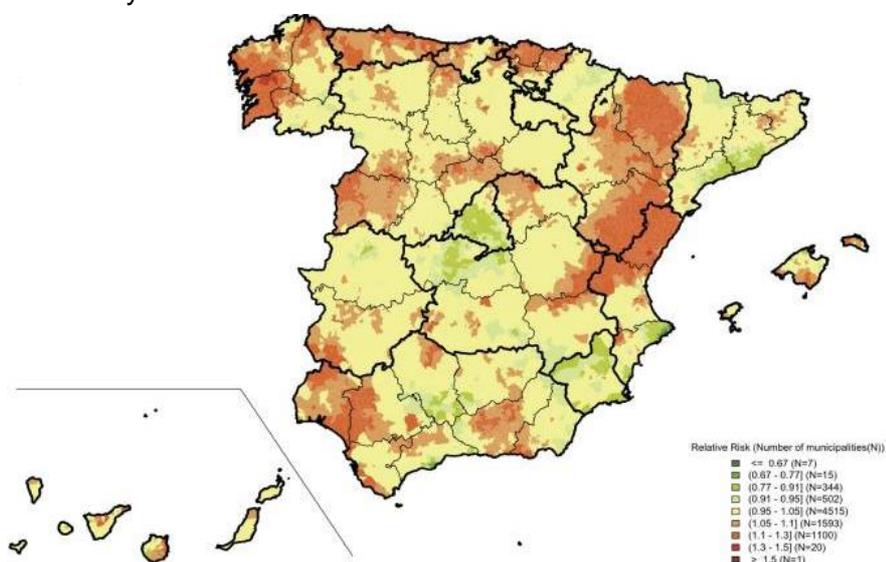
De acuerdo a los datos recogidos por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en el año 2019, se diagnosticaron en España 34394 nuevos casos de CaP, lo que corresponde a una tasa ajustada a la población europea de 101,5 nuevos casos por cada 100000 personas-año (SEOM, 2020).

En la Figura 6 se muestra el mapa de distribución del Riesgo Relativo (RR) de mortalidad por CaP en España para el periodo 2010-2014 (Rodríguez-Sánchez *et al.*, 2019). En éste se destacan las tres áreas geográficas con mayor riesgo de mortalidad por CaP:

- i. el noroeste de España, incluyendo las costas atlántica y cantábrica, principalmente Galicia, Asturias y el País Vasco
- ii. suroeste de Andalucía y Granada

- iii. la banda que se extiende desde los Pirineos, a través de Aragón, hasta Castellón y el norte de Valencia.

Figura 6: Distribución de Riesgos Relativos de mortalidad por CaP en España en el periodo 2010 y 2014.



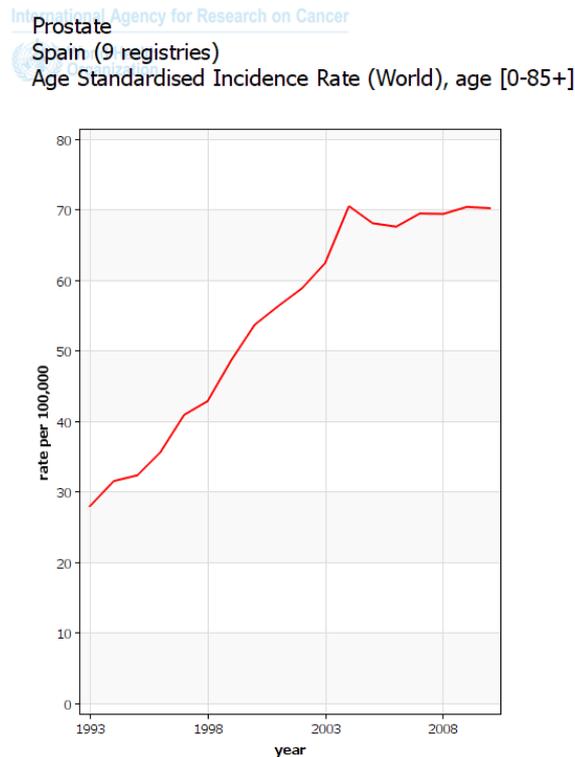
Fuente: Rodríguez-Sánchez *et al.*, 2019

A pesar de la elevada incidencia de este tumor, la supervivencia a los 5 años es muy superior a la de otros tumores, situándose en 89,8%, de acuerdo a los datos extraídos del informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), correspondientes al sexenio 2008-2013 (SEOM, 2020).

1.4 Sobrediagnóstico del CaP

En las últimas décadas se ha producido un aumento exponencial de las tasas de incidencia de este tumor a nivel mundial, tasas que se estabilizaron a principios del año 2000 (Zhou *et al.*, 2016). En la Figura 7 se observa la evolución en las últimas décadas de las tasas de incidencia de CaP en España.

Figura 7: Tasas de incidencia estandarizadas por edad para población española desde 1993 hasta 2012.



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 3.6.2020

Fuente: GLOBOCAN, 2018

En cuanto a los posibles factores que han contribuido a este incremento se encuentra la exposición a factores de riesgo conocidos, como el aumento de la esperanza de vida (Dicker *et al.*, 2018; Ho and Hendi, 2018), y también la mejora de los métodos de diagnóstico y uso de la determinación sanguínea del antígeno prostático específico (PSA). Desde que en 1980 se introdujo la prueba de detección sanguínea del PSA, el número de nuevos casos diagnosticados aumento exponencialmente (Kuriyama *et al.*, 1980). Así, Quinn y Babb estimaron

que entre el 23% y el 42% de los casos de CaP diagnosticados en Europa y los Estados Unidos podrían deberse a un diagnóstico excesivo debido a la aplicación masiva de esta prueba (Quinn and Babb, 2002).

En la actualidad, el uso generalizado del PSA es un tema muy controvertido, siendo debatida la evidencia del beneficio de la detección del PSA como prueba de diagnóstico en varones asintomáticos (Tabayoyong and Abouassaly, 2015). Así, dos revisiones sistemáticas publicadas en 2014 y 2018, ponen de manifiesto que el cribado mediante PSA se asocia con la detección del tumor en estadios más localizados y enfermedad menos avanzada, siendo pequeño el beneficio en términos de mortalidad (se estima que la detección del PSA evita aproximadamente una muerte por cada 1000 hombres examinados durante 10 años) (Hayes and Barry, 2014; Fenton *et al.*, 2018).

Además, su aplicación se ha asociado con la detección de falsos positivos, sobrediagnóstico, complicaciones derivadas de la realización de la biopsia y sobretratamiento (Hayes and Barry, 2014; Loeb *et al.*, 2014; Fenton *et al.*, 2018). En cuanto a la supervivencia, no existe evidencia de que ésta se vea incrementada tras aplicar un tratamiento activo, como es la prostatectomía radical o radioterapia, frente a la vigilancia activa, pero sí que la aplicación de un tratamiento activo puede conllevar complicaciones urinarias y sexuales como incontinencia urinaria y disfunción eréctil (Barry and Simmons, 2017; Fenton *et al.*, 2018).

En este sentido, el United States Preventive Services Task Force (USPSTF) establece diferentes grados de recomendación para las pruebas de cribado (Harris *et al.*, 2001) (Tabla 1).

Tabla 1: Grados de recomendación del *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF)

Grados de recomendación del USPSTF	
A	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).
B	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios).
C	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
D	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).
I	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

Fuente: Harris et al., 2001

La aplicación del PSA, según el United States Preventive Services Task Force, debe considerar la edad del sujeto (Grossman *et al.*, 2018). De esta forma, en sujetos con una edad comprendida entre los 55 y 69 años se recomienda llevar a cabo una decisión individual, incluyendo una conversación entre médico y paciente en la que se tenga en cuenta los posibles beneficios y perjuicios del cribado (Recomendación C). Mientras que para sujetos cuya edad sobrepasa los 70 años, no se recomienda realizar pruebas de detección de CaP basadas en la detección sanguínea de PSA (Recomendación D).

En Europa, tampoco está recomendado el cribado sistemático de CaP, como se indica en la guía de cribado de la *European Association of Urology* (EAU) -

European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) - International Society of Geriatric Oncology (SIOG), optando por una estrategia adaptada al riesgo después de una discusión detallada y teniendo en cuenta los deseos y la esperanza de vida del paciente (Mottet *et al.*, 2017).

2 Etiología del cáncer de próstata

La etiología del CaP es poco conocida. Hasta la fecha, únicamente factores no modificables como la edad, la raza o etnia y los antecedentes familiares o variantes genéticas han sido establecidos como factores de riesgo del CaP (Eeles *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2015; Tan, Petrovics and Srivastava, 2018; Rawla, 2019). A estos factores se le atribuye únicamente un 5% del total de casos que se producen (Jemal *et al.*, 2014). Por otro lado, diversos agentes ocupacionales o relacionados con los estilos de vida adoptados por los individuos y, por tanto, factores potencialmente modificables, se han postulado como posibles factores asociados a este tumor, sin que la evidencia hasta el momento sea concluyente.

2.1 Factores de riesgo no modificables

2.1.1 Edad

El CaP es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada entre varones de edad avanzada (Bray *et al.*, 2018). La incidencia de CaP aumenta exponencialmente con la edad, siendo ésta uno de los factores de riesgo más importantes y situándose la edad media del diagnóstico a los 66 años (Bray *et al.*, 2018). Raramente este tumor es diagnosticado con edad inferior a los 50 años. Así, el 56,0% de los casos nuevos diagnosticados en el año 2020 en Europa

correspondían a varones con una edad comprendida entre los 60 y los 74 años (*Global Cancer Observatory*, no date; Rawla, 2019).

2.1.2 Raza/grupo étnico

La etnia es otro factor de riesgo establecido para esta enfermedad. Aunque la incidencia de este tumor se ve afectada por la zona geográfica, y más concretamente por la aplicación de técnicas de diagnóstico, la evidencia pone de manifiesto que los hombres con descendencia africana, es decir, sujetos de África Subsahariana, afroamericanos, y afrocaribeños, presentan mayores tasas de incidencia que otros grupos raciales y étnicos (Rebbeck, 2017; Ferlay, 2019; Rawla, 2019). En contraposición, son los hombres asiáticos, los que presentan tasas de incidencia más bajas, hecho constatado a través de autopsia (Rebbeck and Haas, 2014; Rebbeck, 2017; Ferlay, 2019; Rawla, 2019).

Además, los hombres con descendencia africana, no solamente presentan tasas de incidencia más elevadas, sino que en estos sujetos la enfermedad tiene peor pronóstico y las tasas de mortalidad por CaP son más elevadas (Rebbeck, 2017).

A pesar de que estas diferencias en las tasas de incidencia pueden ser parcialmente explicadas por factores étnicos o de raza, el hecho de que los hombres asiáticos que viven en Estados Unidos tengan tasas de incidencia de CaP 3,5 veces más elevadas que los asiáticos que viven en tierras nativas (Lee *et al.*, 2007) parece indicar que existen otros factores que deben actuar conjuntamente, como factores ambientales y de estilos de vida.

2.1.3 Antecedentes familiares y variantes genéticas

La presencia de antecedentes familiares de primer grado de CaP, se ha asociado con un incremento del riesgo de CaP (Barber *et al.*, 2018; Abdel-Rahman, 2019; Xu *et al.*, 2019). Así, Barber y colaboradores informaron que los varones estadounidenses con antecedentes familiares de primer grado de CaP presentaban un incremento del 68% en el riesgo de desarrollar CaP y del 72% de enfermedad letal (Barber *et al.*, 2018). En este sentido, en el ensayo *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary* realizado en Canadá, la presencia de antecedentes de primer grado de CaP se asoció con un incremento del riesgo de CaP del 59% (Abdel-Rahman, 2019). Del mismo modo, Xu *et al.* y colaboradores etimaron que los varones chinos con antecedes familiares de primer grado de CaP tenían un riesgo 2,1 veces mayor de desarrollar este tumor (Xu *et al.*, 2019).

Por otro lado, la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado, también se han asociado con un incremento del riesgo de CaP, situándose éste en el 18% de acuerdo a los resultados obtenidos por un reciente metaanálisis (Ren *et al.*, 2019). Este hecho sugiere que debe existir cierta susceptibilidad genética que facilita o condiciona el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, la identificación de genes de susceptibilidad en el CaP ha sido difícil debido a la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad.

Hasta la fecha, se ha confirmado que numerosas alteraciones de un solo gen aumentan el riesgo de CaP, genes entre los que destacan: BRCA1 y BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, HOXB13, CHEK2, NBN y BRIP1 que interactúa con BRCA1 y ATM (Giri and Beebe-Dimmer, 2016; Zhen *et al.*, 2018; Nyberg *et al.*,

2019); aunque las estimaciones de incremento del riesgo son muy variables, la alteración de estos genes podrían aumentar el riesgo de CaP entre dos y cuatro veces (Zhen *et al.*, 2018). Más recientemente, se ha informado que la mutación en otros genes como el FOS, EFNA5, IL1B y TGFB1 también podrían aumentar el riesgo de CaP (Gerashchenko *et al.*, 2019).

Además, a partir del Consorcio internacional PRACTICAL, han identificado aproximadamente 100 polimorfismos puntuales (SNP) asociados significativamente con el riesgo de CaP, pero suponen una modificación del riesgo bastante pequeña, entre el 6 y el 15% dependiendo del polimorfismo en cuestión (Eeles *et al.*, 2013; Zhen *et al.*, 2018).

2.2 Factores de riesgo modificables

A pesar de la existencia de los factores de riesgo descritos anteriormente, estos no pueden explicar por sí mismos, las diferencias geográficas existentes y el incremento de las tasas de incidencia producido en las últimas décadas. Por ello, se sugiere que el CaP es una enfermedad multifactorial, en la que interactúan factores no modificables junto con factores modificables relacionados con los estilos de vida y medioambiente en los que está inmerso el individuo.

Hasta la fecha, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) no contempla ningún agente carcinogénico probado para el CaP (Grupo 1), al no existir evidencia suficiente para ninguno de los agentes carcinogénicos postulados como tales. Sin embargo, sí se han identificado una decena de agentes ocupacionales, medioambientales y relacionados con los estilos de vida

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

adoptados por los individuos como posibles agentes carcinogénicos con limitada evidencia (Grupos 2A y 2B) (*Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*, no date). Estos agentes son los siguientes:

- ✓ Esteroides anabólicos androgénicos
- ✓ Arsénico y compuestos de arsénico inorgánico
- ✓ Cadmio y compuestos de Cadmio
- ✓ Exposición ocupacional como bombero
- ✓ Malatión
- ✓ Trabajo en turnos de noche
- ✓ Consumo de carne roja
- ✓ Industria de producción de caucho
- ✓ Torio-232 y sus productos de descomposición
- ✓ Radiación X, radiación gamma

Por otro lado, múltiples estudios epidemiológicos han tratado de relacionar otros factores ocupacionales, medioambientales o estilos de vida y el riesgo de desarrollar CaP, arrojando resultados inconsistentes o no definitivos.

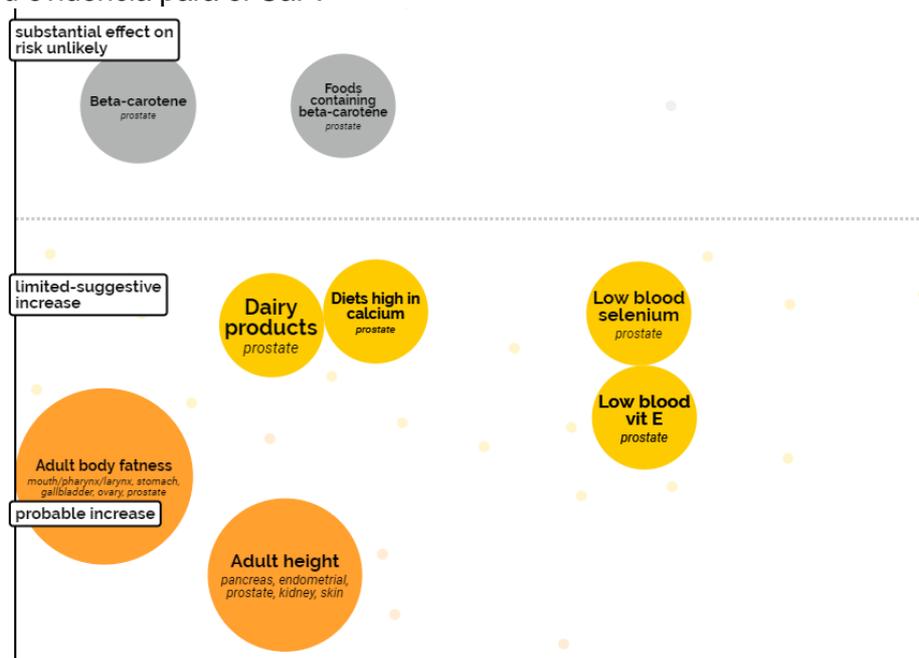
2.2.1 Estilos de vida y CaP

La *World Cancer Research Fund* (WCRF) ha elaborado una clasificación de los factores dietéticos, nutricionales y de actividad física, de acuerdo a su grado de evidencia de disminución o aumento del riesgo de cada tipo de tumor. De esta forma, los agentes son clasificados en:

- i. disminución convincente
- ii. probable disminución
- iii. sugerencia limitada de disminución
- iv. efecto sustancial poco probable
- v. sugerencia limitada de aumento
- vi. probable aumento
- vii. aumento convincente

En la Figura 8 se presentan los factores dietéticos, nutricionales y de actividad física clasificados para el CaP, encontrándose únicamente como agentes que probablemente incrementen el riesgo de CaP: la grasa corporal y la altura en la adultez. Por otro lado, el consumo de productos lácteos, la dietas rica en calcio, los bajos niveles en sangre de selenio y de vitamina E podrían aumentar el riesgo de CaP, siendo limitada la evidencia (World Cancer Research Fund, 2018).

Figura 8: Matriz de relación de factores dietéticos, nutricionales y de actividad física y su evidencia para el CaP.



Fuente: World Cancer Research Fund

2.2.1.1 Dieta y CaP

Entre los estilos de vida adoptados por el individuo se encuentra la dieta. Ésta ha sido evaluada desde diversas aproximaciones o niveles, entre los que cabe destacar los siguientes: i) a nivel de nutrientes; ii) a nivel de alimentos o grupos de alimentos; iii) a nivel de patrones dietéticos; y iv) potencial inflamatorio de la dieta.

A nivel de nutrientes: tradicionalmente se ha llevado a cabo una aproximación a través de los nutrientes ingeridos de forma aislada. De esta forma, el consumo de grasas saturadas, y más concretamente el ácido α -linolénico, se ha asociado con mayor riesgo de CaP (Pelser *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2018). Del mismo modo, la ingesta de altas cantidades de minerales como el Zinc o el Calcio se han asociado positivamente con el riesgo de CaP, específicamente la elevada ingesta

de Zinc se ha asociado con mayor riesgo de CaP localizado y de baja agresividad (Aune *et al.*, 2015; Gutierrez-Gonzalez *et al.*, 2018).

Por otro lado, la ingesta de elevadas cantidades de algunos nutrientes se ha asociado inversamente con el riesgo de CaP. Esta asociación protectora ha ido sugerida para el consumo de α -caroteno y licopeno, pero no para el β -caroteno (Umesawa *et al.*, 2014; Rowles *et al.*, 2017).

Estos resultados contrastan con la ausencia de asociación hallada para los 37 componentes dietéticos, analizados en el consorcio británico que engloba los siguientes estudios: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk* (EPIC-Norfolk), *EPIC-Oxford*, *Medical Research Council National Survey of Health and Development* (NSHD), *Prostate testing for cancer and Treatment study* (ProtecT) and *Whitehall II* (Lane *et al.*, 2017).

A nivel de alimentos o grupos de alimentos: como se ha comentado anteriormente, el único alimento contemplado por la IARC como posible agente carcinogénico para el CaP es el consumo de carne roja (Grupo 2A) (*Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*, no date; Sinha *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2016).

Otros alimentos o grupos alimentarios que se han relacionado con el riesgo de CaP, como es el consumo de productos lácteos enteros (Aune *et al.*, 2015; Steck *et al.*, 2018), la ingesta de bebidas azucaradas (Drake *et al.*, 2012; Miles, Neuhouser and Zhang, 2018) y el consumo de alcohol (Barbra A. Dickerman *et*

al., 2016; N P Papa *et al.*, 2017), siendo propuestos como posibles factores de riesgo de CaP. En contraposición, se ha sugerido el papel protector del consumo de verduras en el riesgo de desarrollar CaP (Perez-Cornago, Travis, *et al.*, 2017).

Sin embargo, los resultados son inconsistentes, no encontrándose asociación para ninguno de los grupos alimentarios explorados en la gran cohorte europea EPIC y *Netherlands Cohort Study* (NLCS), ni tampoco en el gran consorcio británico mencionado anteriormente (Lane *et al.*, 2017; Papadimitriou *et al.*, 2019).

A nivel de patrones dietéticos: tanto el abordaje a nivel de nutrientes como a nivel de alimentos o grupos de alimentos no permiten capturar la variabilidad en la dieta de la población, emergiendo recientemente un enfoque a través de patrones dietéticos (Barkoukis, 2007).

En este sentido, la adopción de un patrón de dieta mediterránea, caracterizada por la abundante ingesta de frutas, verduras y legumbres, el uso del aceite de oliva como principal fuente de grasas, consumo moderado de carne, pescado y alcohol, principalmente vino, y bajo consumo de carne roja y huevos (Willett *et al.*, 1995), se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, específicamente cáncer de mama, colorrectal y gástrico (Toledo *et al.*, 2015; Castelló *et al.*, 2017, 2018, 2019; Jones *et al.*, 2017; Turati *et al.*, 2018).

Para el CaP, los resultados son inconsistentes. Mientras que el estudio MCC-Spain no encontró asociación entre la adherencia a un patrón de dieta mediterránea y el riesgo de CaP total (Castelló *et al.*, 2019), un estudio de casos

y controles italiano sugiere el efecto protector de la dieta mediterránea sobre el riesgo de CaP [ORa=0,86 (IC 95% 0,77-0,96) por cada unidad de incremento en el índice de adherencia un patrón de dieta mediterránea] (Russo *et al.*, 2019). En contraposición, el estudio de Schulpen y colaboradores, realizado en los Países Bajos, sugiere la posible existencia de una ligera asociación de riesgo entre la dieta mediterránea y el CaP [ORa=1,09 (IC 95% 1,01-1,17) por cada dos unidades de incremento en el índice de adherencia un patrón de dieta mediterránea) (Schulpen and van den Brandt, 2019).

Entre aquellos estudios que realizan un análisis estratificado por agresividad, los resultados tampoco permiten establecer el papel de la dieta mediterránea sobre el riesgo de CaP en función de la agresividad, aunque el posible papel protector de la dieta ha sido observado especialmente para tumores de alta agresividad o estadio avanzado (Castello *et al.*, 2018; Russo *et al.*, 2019; Schneider *et al.*, 2019).

Junto con el patrón de dieta mediterránea, otros patrones han sido evaluados. En este sentido, un reciente estudio canadiense pone de manifiesto que la adherencia a un patrón dietético saludable podría reducir el riesgo de CaP total, especialmente para tumores de alto grado para los que la reducción del riesgo sería del 34% [ORa=0,66 (IC 95% 0,48-0,89) para sujetos en el Q4 vs. Q1] (Trudeau *et al.*, 2020). Mientras que un patrón basado en el consumo de bebidas comerciales y dulces incrementaría el riesgo de CaP en un 35% [ORa=1,35 (IC 95% 1,10-1,66) para sujetos en el Q4 vs. Q1] (Trudeau *et al.*, 2020). Potencial inflamatorio de la dieta: medido a través del Índice Inflamatorio de la Dieta.

Cuantifica el potencial inflamatorio de la dieta en un continuo desde máximo antiinflamatorio hasta máximo proinflamatorio, considerando su influencia sobre seis biomarcadores inflamatorios (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α and CRP) (Shivappa *et al.*, 2014).

Recientes estudios sugieren una asociación positiva entre una alta puntuación en este índice, es decir, una dieta proinflamatoria, y un mayor riesgo de CaP (Shivappa *et al.*, 2015, 2016, 2017; Vázquez-Salas *et al.*, 2016; N Shivappa *et al.*, 2018; Nitin Shivappa *et al.*, 2018; Hoang *et al.*, 2019; McMahon *et al.*, 2019; Vidal *et al.*, 2019).

A pesar de los múltiples enfoques o abordajes emprendidos, el rol de la dieta en el desarrollo del CaP permanece incierto, aunque su exploración sigue siendo prometedora (Lin, Aronson and Freedland, 2019).

2.2.1.2 Obesidad y CaP

En relación a la obesidad, la WCRF clasifica la grasa corporal en la edad adulta como factor que probablemente incremente el riesgo de CaP avanzado, pero no el riesgo de tumores localizados (World Cancer Research Fund, 2018).

Varios estudios han analizado la relación entre la adiposidad y el riesgo de CaP en función del grado de agresividad y/o progresión de la enfermedad. Así, tanto en el estudio de casos y controles australiano como en la cohorte europea EPIC, se ha observado una asociación positiva entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo de CaP avanzado, así como también entre la circunferencia de cintura y este tipo de tumor (Perez-Cornago, Appleby, *et al.*, 2017; Pal *et al.*, 2019).

En contraposición, recientes estudios han sugerido que los hombres con obesidad presentarían menor riesgo de desarrollar un tumor localizado o de bajo grado. Concretamente, una reducción del 11% el riesgo de CaP localizado por cada incremento de 5 kg/m² en el IMC y del 5% por cada incremento de 10 cm en la circunferencia de cintura (Vidal *et al.*, 2014; Moller *et al.*, 2016; Perez-Cornago, Appleby, *et al.*, 2017). Las razones por las que la grasa corporal podría comportarse de forma diferencial para los tumores localizados y avanzados no están claras.

2.2.1.3 Actividad física, sedentarismo y CaP

El Código Europeo Contra el Cáncer establece 12 formas para la prevención del cáncer. Entre estas se encuentra la recomendación de practicar ejercicio a diario y limitar el tiempo sentado como medida para la prevención del cáncer en general (International Agency for Research on Cancer, 2016).

Del mismo modo, el Tercer Informe de Expertos (Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective) elaborado por la WCRF and American Institute for Cancer Research (AICR), publicado en 2018 (Aicr and WCRF, no date a), contempla entre sus 10 recomendaciones para la prevención del cáncer, la de mantenerse físicamente activo. Esta recomendación contiene a su vez dos subítems:

- i. ser moderadamente activo físicamente, estableciéndose un mínimo de 150 minutos de actividad moderada-vigorosa para cumplir totalmente con la recomendación (Shams-White *et al.*, 2019).
- ii. limitar el hábito sedentario.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

En línea con esta recomendación, la realización de la actividad física ha sido medida con diferentes aproximaciones: i) tiempo dedicado a la realización de actividad física; ii) MET-horas/semana, siendo un MET la unidad de medida del índice metabólico, correspondiente a 3,5 ml O₂/kg x min, que es el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales. Al mismo tiempo, estas mediciones de la actividad física se han llevado a cabo en diversas esferas o ámbitos: i) ocupacional; ii) recreacional; y iii) global, incluyendo la actividad física que se realiza en el tiempo libre y ocupacional.

Un estudio de casos y controles realizado en China por Reulen y colaboradores, observó una asociación protectora entre la realización de actividad física y el riesgo de CaP, presentando una reducción del riesgo de casi el 50% aquellos hombres que realizaban niveles de actividad física superiores a 200 MET-horas/semana (Reulen *et al.*, 2017). En este mismo sentido, los investigadores del estudio de cohortes realizado en Reykjavik (Islandia), proponen que la combinación de actividad física recreacional y ocupacional podría ser un factor protector de CaP avanzado, reduciendo en un 33% el riesgo de este tumor (Hrafnkelsdottir *et al.*, 2015).

Junto con el nivel de actividad física, es necesario considerar el nivel de sedentarismo. Tradicionalmente el comportamiento sedentario se ha definido como cualquier actividad de vigilia caracterizada por un gasto de energía $\leq 1,5$ METs, desarrollada en posición sentada o reclinada (Sedentary Behaviour Research Networ, 2012). Así, la “Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en Atención Primaria” contempla la existencia

de «conducta sedentaria» cuando se permanece más de 6 horas diarias sentado (Crespo-Salgado *et al.*, 2015).

En este sentido, la cohorte noruega Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) sugiere que aquellos hombres que pasan 8 o más horas al día sentados presentarían un incremento del 22% en el riesgo de desarrollar CaP, comparado a aquellos que pasan menos de 8 horas al día sentados [ORa=1,22 (IC 95% 1,05-1,42)] (Rangul *et al.*, 2018). Sin embargo, todos los estudios no apuntan hacia la misma dirección, contrastando con la ausencia de asociación hallada para el sedentarismo en el estudio de cohortes NIH-AARP Diet and Health Study (Lynch *et al.*, 2014).

Tradicionalmente el término sedentarismo e inactividad física han sido dos términos usados para considerar la falta de actividad física, sin embargo estos conceptos difieren entre sí, pudiendo no coincidir simultáneamente en un mismo individuo (Thivel *et al.*, 2018). De esta forma, el estudio de casos y controles vietnamita combina ambas variables, actividad física y sedentarismo, sugiriendo que son los sujetos con altos niveles de actividad física los que presenta menor riesgo de CaP, indistintamente de su nivel de sedentarismo (Van Hoang *et al.*, 2018).

2.2.1.4 Abordaje global de la dieta, obesidad, actividad física y CaP

Desde la publicación en el año 2007 del Segundo Informe de Expertos de la WCRF/AICR, conjunto de 10 recomendaciones basadas en dieta, nutrición y actividad física, diversos estudios han evaluado la asociación entre su

cumplimiento y el riesgo de CaP (Romaguera *et al.*, 2012, 2017; Arab *et al.*, 2013; Er *et al.*, 2014; Schulpen and van den Brandt, 2019).

Los resultados arrojados por estos estudios no siempre apuntan hacia la misma dirección. Por un lado, Arab y colaboradores y el estudio MCC-Spain sugieren que el cumplimiento de estas recomendaciones supondría una reducción en el riesgo de desarrollar CaP avanzado (Arab *et al.*, 2013; Romaguera *et al.*, 2017). Por otro lado, diversos estudios no encontraron asociación entre el cumplimiento de estas recomendaciones y el riesgo de CaP (Romaguera *et al.*, 2012; Er *et al.*, 2014; Schulpen and van den Brandt, 2019).

Sin embargo, los puntos de corte empleados para cada recomendación contemplada por la WCRF/AICR difieren entre los estudios anteriormente mencionados. No ha sido hasta el año 2019, tras la publicación del Tercer Informe de Expertos, cuando se establecen los puntos de corte para la operativización de este score, lo que permite conocer objetivamente si un sujeto cumple total, parcial o no cumple con cada una de las recomendaciones (Shams-White *et al.*, 2019).

2.2.1.5 Hábito tabáquico y CaP

La asociación del hábito tabáquico con el CaP no está clara. Por un lado, un estudio realizado en China sugiere que los fumadores activos presentaban un 46% más de riesgo de CaP, asociación más acusada para los tumores de alta agresividad (Tang *et al.*, 2017). Estos resultados contrastan con la asociación observada entre fumadores activos y riesgo de CaP en el estudio EPIC, sugiriendo una reducción del 10% del riesgo entre los fumadores activos, comparado a los

nunca fumadores, asociación que se mantiene para los CaP localizados y de bajo grado pero no para tumores avanzados (Rohrmann *et al.*, 2013).

Otros aspectos del hábito tabáquico de especial interés son: i) el tiempo de duración del hábito tabáquico; ii) el tiempo de cese del hábito tabáquico; o iii) el patrón de consumo. En este sentido, el estudio de Tang y colaboradores sugiere una asociación positiva entre el tiempo transcurrido siendo fumador y el riesgo de CaP, así como entre la cantidad de tabaco fumado a diario y el riesgo de CaP de alta agresividad (Tang *et al.*, 2017). Por otro lado, se ha sugerido que los exfumadores con un tiempo de duración del hábito tabáquico de al menos 40 años tenían un incremento del riesgo de CaP avanzado del 45% frente a los nunca fumadores (Rohrmann *et al.*, 2013).

2.2.2 Actividad sexual y CaP

La actividad sexual, más específicamente, la frecuencia de eyaculación, el número de parejas sexuales y la edad de la primera relación sexual han sido relacionados con el riesgo de CaP.

Una elevada frecuencia de eyaculación ha sido propuesta como un factor protector de CaP (Nathan P Papa *et al.*, 2017; Rider *et al.*, 2017). Más concretamente, el estudio de cohortes estadounidense desarrollado por Rider y colaboradores sugiere que una elevada frecuencia de eyaculación (>13 eyaculaciones al mes) en la década de los 40-49 años podría reducir el riesgo de CaP total en un 19%, frente a sujetos con baja frecuencia de eyaculación (4-7 eyaculaciones al mes) (Rider *et al.*, 2017). Esta asociación protectora es mantenida para tumores de bajo riesgo, bajo grado y órgano-confinados, pero no

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

para tumores de riesgo intermedio u alto, metastásicos, de alto grado o en casos de enfermedad avanzada o letal. (Rider *et al.*, 2017). En el estudio de casos y controles australiano en el que se incluyeron exclusivamente casos agresivos, esta asociación protectora es observada para la frecuencia de eyaculación en la tercera década de la vida, y a partir de una frecuencia de eyaculación igual o superior a 4 eyaculaciones a la semana (16 eyaculaciones al mes) (Nathan P Papa *et al.*, 2017). Estos resultados contrastan con los hallazgos del estudio Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR), llevado a cabo en Reino Unido, en el que se estimó que aquellos hombres con 6 o más orgasmos al mes tenían un 59% más de riesgo de desarrollar CaP frente a aquellos con una baja frecuencia orgásmica (0 a 3 orgasmos al mes) (Nair-Shalliker *et al.*, 2017).

Por otro lado, un elevado número de parejas sexuales (>7 parejas sexuales) y una edad temprana para la primera relación sexual (≤ 19 años) se han asociado con un incremento en el riesgo de CaP (Nair-Shalliker *et al.*, 2017).

Otro aspecto, íntimamente ligado a la actividad sexual, es el hecho de haber sido vasectomizado. En este sentido, la vasectomía ha sido propuesta como un factor de riesgo de desarrollar CaP. Dos recientes cohortes europeas sugieren que los sujetos vasectomizados presentarían un incremento en el riesgo de desarrollar este tumor del 15% frente a los sujetos no vasectomizados, sin hallar diferencias en función del estadio del tumor (Husby, Wohlfahrt and Melbye, 2020; Seikkula *et al.*, 2020). Esta asociación de riesgo es también observada en la cohorte europea EPIC y la cohorte estadounidense NIH-AARP Diet and Health Study, cuyos resultados sugieren que la vasectomía podría actuar como factor de

riesgo de CaP de grado bajo-intermedio pero no para tumores de alto grado (Byrne *et al.*, 2017; Davenport *et al.*, 2019).

Por otro lado, el tiempo transcurrido entre la vasectomía y el diagnóstico de CaP ha sido explorado, encontrándose resultados contradictorios (Husby, Wohlfahrt and Melbye, 2020; Seikkula *et al.*, 2020). Mientras que la cohorte finlandesa propone un incremento del riesgo para sujetos vasectomizados en un periodo inferior a 10 años, la cohorte danesa sugiere que son los hombres vasectomizados en un periodo superior a los 10 años presentarían un mayor riesgo de CaP (Husby, Wohlfahrt and Melbye, 2020; Seikkula *et al.*, 2020).

2.2.3 Otros posibles factores de riesgo modificables de CaP

Es conocido que todos los seres vivos, incluidos los humanos, requieren pequeñas cantidades de metales pesados, entre los que se encuentran el cobre, el zinc, el hierro o el cadmio, para sus funciones biológicas. Sin embargo, una escasa o excesiva concentración de éstos puede alterar procesos bioquímicos y/o fisiológicos en el organismo, dando lugar a la aparición de enfermedades entre las que se incluyen trastornos cardiovasculares, daño neuronal, lesiones renales, diabetes y riesgo de cáncer (Rehman *et al.*, 2018).

Hasta la fecha, la IARC incluye como posibles agentes carcinogénicos para el CaP el arsénico, el cadmio y los componentes inorgánicos de estos (*Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*, no date). La acción carcinogénica del cadmio ha sido ampliamente estudiada, siendo publicada en 2018 una revisión sistemática sobre la exposición al cadmio y el riesgo de CaP,

concluyendo la existencia de una asociación positiva pero con una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos (Rapisarda *et al.*, 2018). En relación a la exposición a arsénico, el estudio de casos y controles de Hsueh y colaboradores sugiere que el arsénico y selenio interactúan en el riesgo de CaP, de tal forma que la combinación de altos niveles de arsénico en orina ($>29,28 \mu\text{g/L}$) y bajos niveles de selenio en plasma ($\leq 28,06 \mu\text{g/dL}$) incrementarían el riesgo de CaP de forma sustancial (Hsueh *et al.*, 2017).

Otros metales pesados se han postulado como posibles factores de riesgo de esta enfermedad, como es el caso del cromo y/o el zinc (Krstev and Knutsson, 2019; Lim *et al.*, 2019). Esto lleva a plantear la necesidad de llevar un abordaje que englobe el conjunto de todos los metales pesados, dada la posible existencia de interacciones y efectos sinérgicos entre ellos.

Por otro lado, los pesticidas han sido postulados como agentes que pudieran incrementar el riesgo de CaP. En este sentido, una revisión sistemática y un metaanálisis publicados en 2016 sugieren que las personas expuestas a pesticidas o que han desempeñado labores agrícolas presentarían un mayor riesgo de desarrollar CaP (Lewis-Mikhael *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2016). En línea con estos estudios, un metaanálisis publicado en 2019, sobre exposición ocupacional y riesgo de CaP, concluyó que la exposición a pesticidas podría incrementar el riesgo de CaP en un 15%, siendo los pesticidas organoclorados los que inducirían en mayor medida a este incremento del riesgo (Krstev and Knutsson, 2019).

3 Hábitos de sueño y CaP

Dentro de los estilos de vida modificables, debemos considerar también los hábitos de sueño. Los seres humanos pasan aproximadamente un tercio de su vida dormidos, oscilando el número de horas de sueño al día durante el transcurso de la vida, con una mayor duración en la infancia y la niñez. Sin embargo, a pesar del elevado tiempo que pasamos durmiendo, poca atención ha sido prestada a este hábito de vida y su relación con el cáncer, concretamente con el CaP.

El sueño puede ser abordado considerando diferentes estrategias: cuantificando la duración, valorando la calidad del mismo, analizando el cronotipo que sincroniza el ritmo biológico del individuo, o las alteraciones que pudieran producirse en el ritmo circadiano como son los turnos de trabajo, entre otras. Estas características propias del sueño están reguladas por la producción de melatonina, hormona encargada de acompasar nuestro reloj biológico interno y, por consiguiente, nuestro ciclo sueño-vigilia.

3.1 Duración del sueño

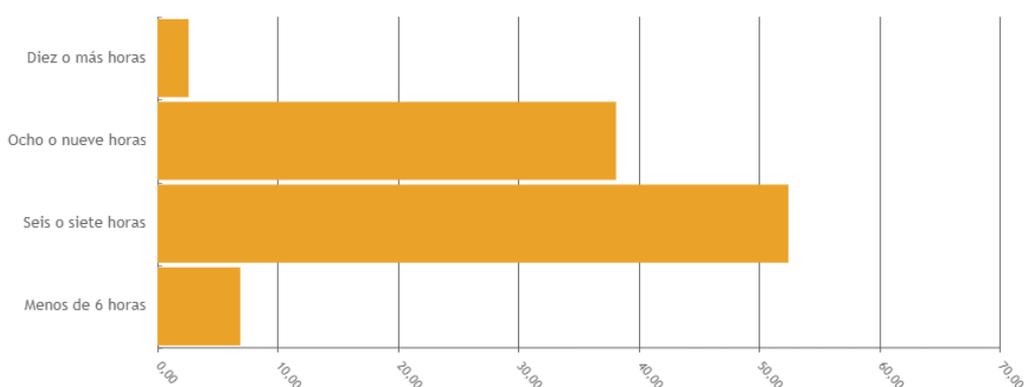
Como se mencionaba anteriormente, los hábitos del sueño han sido explorados mediante diversas estrategias, siendo la duración del sueño una de ellas. En este sentido, la National Sleep Foundation (NSF) recomienda dormir entre 7 y 9 horas diarias durante la etapa de la adultez para un funcionamiento, un rendimiento y un bienestar óptimo durante el día (Hirshkowitz *et al.*, 2015).

A pesar de la existencia de esta recomendación, la cantidad de horas de sueño diarias en la edad adulta oscilan en gran medida entre individuos. Así, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el 6,88% de los varones con una edad comprendida entre los 35 y 44 años duerme (incluyendo las horas

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

de siesta) una cantidad deficitaria de horas (menos de 6 horas al día) y el 2,59% duerme una cantidad excesiva (10 o más horas al día), por consiguiente, el 9,47% duerme una cantidad de sueño no recomendada (Figura 9). En la década posterior, de los 45 a los 54 años, las cifras son muy similares.

Figura 9: Distribución de horas de sueño de población española masculina con una edad comprendida entre los 34 y 44 años.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística

La importancia de dormir una cantidad de horas apropiada ha sido previamente documentada. Así, un metaanálisis publicado en el año 2017 concluyó que una duración deficitaria del sueño se asociaba con diversos efectos sobre la salud, entre los que se encuentran: mayor mortalidad por todas las causas y mayor riesgo de Diabetes Mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, accidente cardiovascular, enfermedad coronaria, obesidad y dislipemia (Itani *et al.*, 2017). Del mismo modo, una excesiva duración del sueño se ha asociado con todos estos resultados en salud, a excepción del riesgo de hipertensión y dislipemia (Jike *et al.*, 2018).

Sin embargo, la evidencia epidemiológica de la falta de horas de sueño y la incidencia de cáncer aún no es concluyente, pues los resultados son todavía inciertos. Así, tras realizar un estudio con 1.500.000 individuos en 13 países, las asociaciones entre la duración del sueño, siesta o "falta de sueño" y el riesgo de cáncer mostraron resultados no concluyentes (Erren *et al.*, 2016). Aunque cabe destacar que recientes estudios epidemiológicos sugieren la existencia de una asociación positiva entre un déficit de horas de sueño y el riesgo de algunos tipos de cáncer, como el cáncer de mama y colorrectal (Cao *et al.*, 2019; Shen *et al.*, 2019).

Para el CaP, los resultados de los estudios que evalúan la relación entre la duración del sueño y este tumor son inconsistentes. Por un lado, tres estudios de cohortes, dos de ellos realizados con población europea con un total de 15673 y 32141 participantes, respectivamente, y uno desarrollado con 11370 estadounidenses, no observaron asociación entre el déficit de horas de sueño y el riesgo de CaP [RR_{≤5h vs 8h}=0,92 (IC 95% 0,66-1,28), RR_{≤5h vs 8h}=0,85 (IC 95% 0,69-1,05), y RR_{<7h vs >8h}=1,0 (IC 95% 0,7-1,3)] (Markt *et al.*, 2015, 2016; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016). Por otro lado, los resultados de un reciente metaanálisis postulan la duración prolongada del sueño como un posible factor protector para el CaP (Liu *et al.*, 2020).

Pero no sólo la duración del sueño puede jugar un papel en la patogénesis del CaP, debiéndose considerar también la calidad del sueño, como así lo sugiere un reciente estudio donde se analizó la asociación entre la calidad del sueño global y el riesgo de CaP, sin hallar asociación, independientemente de la agresividad

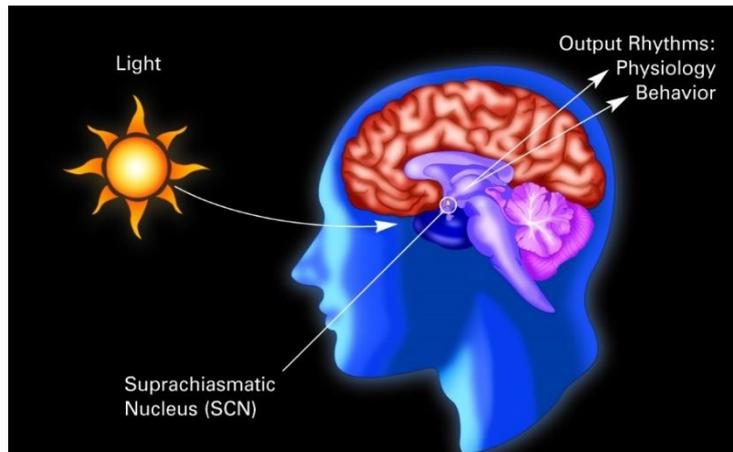
(Wiggins *et al.*, 2020). Al mismo tiempo, se ha observado que aquellos hombres que nunca se sienten descansados al despertarse tienen un mayor riesgo de desarrollar CaP en comparación a aquellos que informaron sentirse siempre descansados al despertar (Markt *et al.*, 2016).

3.2 Ritmos circadianos y cronotipo

Las funciones fisiológicas de los seres humanos respiración, metabolismo, sistema cardiovascular, digestivo y sistema inmune, junto con las actividades biológicas, mentales y conductuales muestran ritmos o ciclos con un período de aproximadamente 24 horas, que responden, principalmente, a la luz y la oscuridad del ambiente (Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, no date).

Estos ritmos están controlados por un reloj central en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que se encarga de controlar la producción de melatonina, así como relojes periféricos en otras regiones del cerebro y la mayoría de los tejidos periféricos (Roenneberg *et al.*, 2007; Welsh, Takahashi and Kay, 2010). Dado que el NSQ está ubicado justo sobre los nervios ópticos, que transmiten la información de los ojos al cerebro, el NSQ recibe información sobre la luz entrante. Cuando hay menos luz, como en la noche, el NSQ manda la señal a la Glándula Pineal para activar la producción de melatonina, hormona inductora del sueño (Figura 10). Así, la elevación de los niveles de melatonina en la oscuridad contribuye significativamente al descenso de la temperatura corporal, al descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica y a la propensión a dormir (Akerstedt *et al.*, 1979).

Figura 10: Proceso de activación del núcleo supraquiasmático en ausencia de luz.



Fuente: National Institute of General Medical Sciences (NIGMS)

Hasta la fecha, se han identificado los siguientes genes del núcleo circadiano directamente involucrados en la regulación de la proliferación tumoral del CaP: RELOJ, proteína de dominio PAS neuronal 2 (NPAS2), receptor de hidrocarburo de arilo similar al translocador nuclear (ARNTL), criptocromo 1 y 2 (CRY1, CRY2), período 1, 2 y 3 (PER1, PER2, PER3), caseína quinasa 1-E (CSNK1 ϵ), TIMELESS, MTNR1A y MTNR1B (Cao *et al.*, 2009; Zhu *et al.*, 2009; Kiss and Ghosh, 2016; Truong *et al.*, 2016; Valenzuela *et al.*, 2016).

Los ritmos circadianos anormales se han relacionado con diversos efectos en salud como son dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad (Engin, 2017), enfermedades psiquiátricas como depresión (Bielen, Melada and Markelic, 2015), trastorno bipolar (Melo *et al.*, 2017) y esquizofrenia (Wulff *et al.*, 2010; Jagannath, Peirson and Foster, 2013), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva, apnea obstructiva del sueño (Truong *et al.*, 2016) y pérdida de la capacidad para mejorar

los factores de estrés celular, favoreciendo el desarrollo de crecimientos neoplásicos (Gutierrez and Arbesman, 2016; Truong *et al.*, 2016).

Cabe destacar que los cambios circadianos en los neurotransmisores y la actividad cerebral se reflejan en la capacidad de adaptación de los seres vivos al medio ambiente. Este tipo de adaptación se refleja a su vez en lo que denominamos cronotipo. Este término ha sido tradicionalmente conceptualizado como una preferencia por desarrollar la actividad a ciertas horas del día (Horne and Östberg, 1977). Sin embargo, en la actualidad, se conoce que el cronotipo está determinado por factores internos (p. ej. genes reloj, cortisol, niveles de melatonina) y factores ambientales (p. ej. compromisos sociales, ciclo de luz/oscuridad y estación del año) (Adan *et al.*, 2012; Bonaconsa *et al.*, 2014).

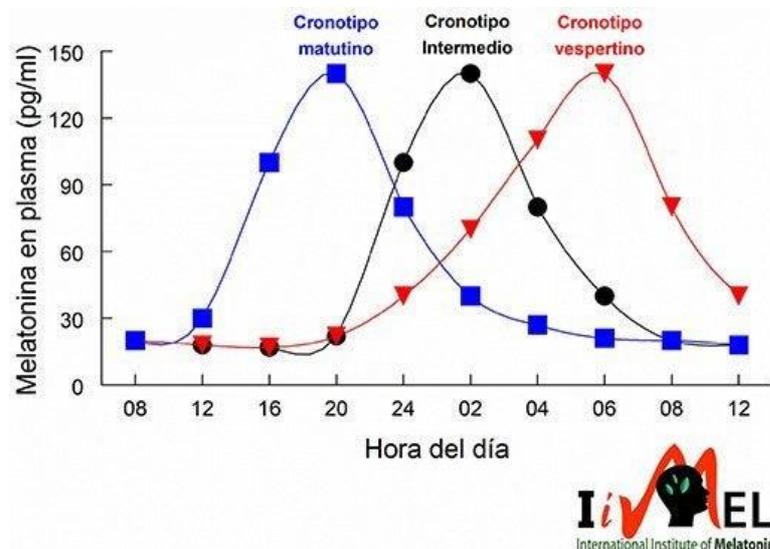
Para la distinción entre tipologías de cronotipo se ha empleado como biomarcador el inicio de la producción de melatonina en ausencia de luz (Pandi-Perumal *et al.*, 2007). De esta forma, en función del tiempo que transcurre desde la estimulación de la glándula pineal por la ausencia de luz hasta la acrofase (hora a la que tiene lugar el pico máximo de producción de melatonina), se diferencian tres cronotipos principales (Figura 11) (*Instituto Internacional de la Melatonina*, no date):

- i. matutinos (aproximadamente el 25% de la población), son personas que tienden a madrugar y a acostarse temprano, generalmente necesitan dormir entre las 10 de la noche y las 6 de la mañana y sus funciones cognitivas superiores están en su máxima magnitud por la mañana. Esto se debe a que

segregan la melatonina muy rápidamente, en cuanto la luz deja de inhibir el NSQ;

- ii. vespertinos o nocturnos (otro 25%): tienden a levantarse tarde y acostarse más tarde. Su horario de sueño acostumbra a ser entre las 3 y las 11 de la mañana. Esto se debe a que la secreción de melatonina se produce varias horas después de cesar la inhibición lumínica del NSQ (unas 6 horas más tarde que los matutinos). Las funciones cognitivas superiores están en su máximo apogeo en la tarde y noche;
- iii. intermedios (el 50% restante), secretarían la melatonina 3 horas después que los matutinos y 3 antes que los vespertinos. Suelen dormir entre las 12 de la noche y 8 de la mañana. Su actividad fundamental es diurna, pero pueden adaptarse a madrugar o traspasar. Aunque la cantidad de horas de descanso sean similares, los ritmos naturales pueden ser distintos.

Figura 11: Cronotipos en función del momento de inicio de la producción de melatonina.



Fuente: Instituto Internacional de Melatonina

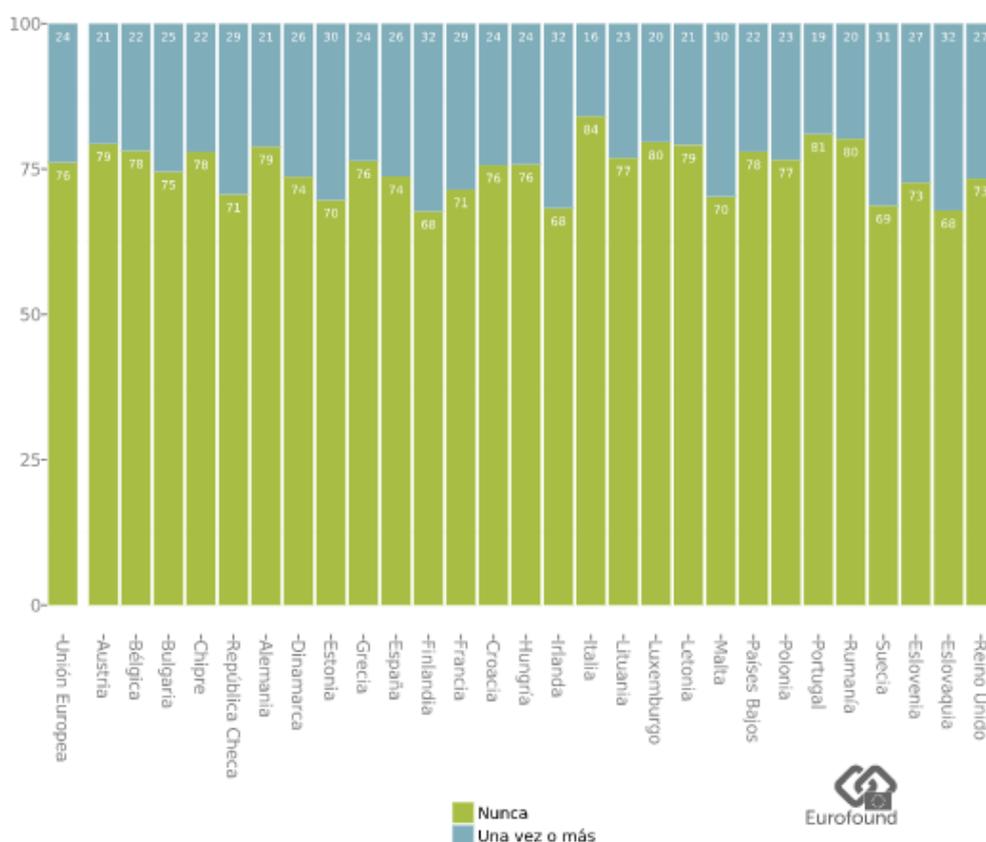
Así, aunque un individuo duerma la misma cantidad de horas que otro, es posible que su cronotipo sea muy diferente. Mientras que el cronotipo intermedio corresponde a individuos con un ritmo circadiano de melatonina caracterizado por una acrofase hacia las 3 de la madrugada, el matutino tiene la acrofase 2-3 horas antes, y el vespertino 2-3 horas después. Así, un sujeto que tiene un cronotipo matutino (o madrugador), presenta una acrofase de melatonina adelantada, mientras que el vespertino (o trasnochador), la tiene retrasada. (Figura 11). Eso explicaría que el matutino tenga preferencia por dormir antes, ya que la señal de melatonina para inducir el sueño empieza unas horas antes. De igual modo, explicaría la preferencia de los vespertinos a dormir más tarde, dado que su señal de producción de melatonina se encuentra retrasada.

En términos de salud, recientemente, se ha sugerido que el cronotipo puede modificar el riesgo de desarrollar cáncer de mama. De esta forma, las mujeres con un cronotipo vespertino tendrían más riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas con un cronotipo matutino (Hurley *et al.*, 2019; Richmond *et al.*, 2019). Para el CaP, el cronotipo nocturno ha sido propuesto como un posible factor de riesgo de este tumor (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016). Sin embargo, la evidencia del papel de la interrupción circadiana y cronotipo sobre el riesgo de CaP es escasa y no definitiva, requiriéndose más estudios donde se consideren los patrones de sueño y cronotipo (Barbra A Dickerman *et al.*, 2016).

3.3 Turnos de trabajo

Además de la duración del sueño, la calidad del mismo, el ritmo circadiano y el cronotipo por el que un sujeto sincroniza su ritmo biológico, el sueño puede verse modificado por alteraciones del ciclo circadiano como puede ser el consumo de fármacos, compromisos sociales o el trabajo a turnos, entre otros. Este último es una de las exposiciones ocupacionales más comúnmente extendidas en los países industrializados. De acuerdo a los datos arrojados por la Sexta Encuesta Europea sobre las Condiciones de Trabajo 2015 del *European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions* (EUROFOUND), el 24% de los hombres de la Unión Europea reconocían trabajar una o más noches al mes, porcentaje ligeramente superior en España (26%) (Figura 12) (*Datos y recursos | Eurofound, no date*).

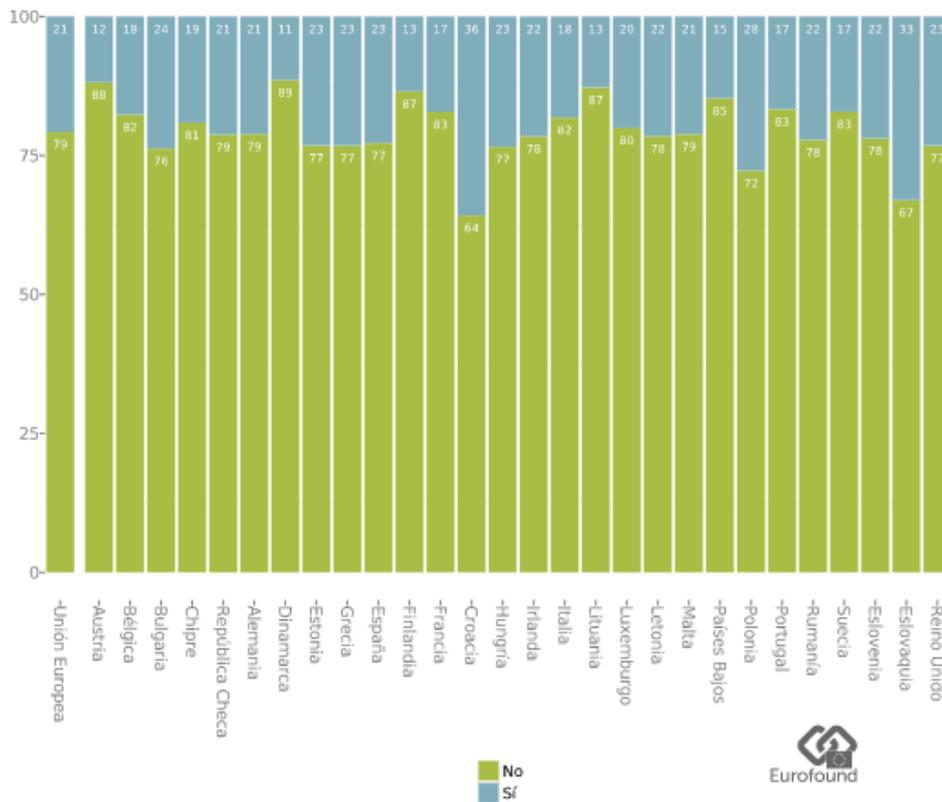
Figura 12: Distribución de la población europea masculina de acuerdo a la pregunta “¿Cuántas veces al mes trabaja usted por la noche?”



Fuente: *European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (EUROFOUND)*

En la siguiente figura, puede observarse la distribución de los hombres respecto al trabajo a turnos. Concretamente, el 21% de la población masculina europea y el 23% de la población masculina española reconocen tener un trabajo que implica turnos, lo que supone aproximadamente una quinta parte de la población masculina.

Figura 13: Distribución de la población europea masculina de acuerdo a la pregunta: ¿Tiene que hacer turnos?



Fuente: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (EUROFOUND)

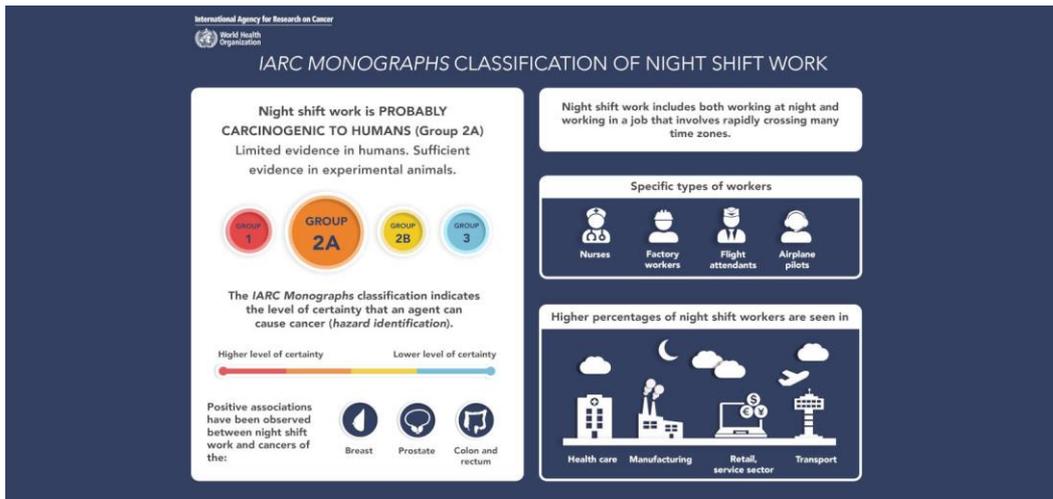
A nivel nacional, el 15,7% de los hombres empleados declaraban trabajar en turno nocturno, según datos provenientes de la Encuesta de Población Activa del INE del año 2019; el 8,4% lo hacían de forma ocasional, mientras que el 7,3% trabajaba de noche más de la mitad de los días (Figura 14) (*Ocupados por frecuencia con la que trabajan por la noche, sexo y grupo de edad. Valores absolutos y porcentajes respecto al total de cada grupo de edad(5123), no date*).

Figura 14: Distribución de los días trabajados por la noche de la población española masculina, 2019.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Es conocido que el trabajo a turnos produce la desincronización del sistema circadiano, o también llamado en cronobiología "crononodisrupción" o "disrupción circadiana" (Vetter, 2018). En este sentido, en junio del año 2019, la IARC reevaluó la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer, previamente ya evaluada en el año 2007, reiterando su clasificación como "probablemente cancerígeno para los humanos", especialmente para el cáncer de mama, próstata y colorrectal (Grupo 2A) (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., International Agency for Research on Cancer. and World Health Organization., 2010; IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019) (Figura 15). Esta clasificación ha sido realizada en base a suficiente evidencia en modelos experimentales con animales, pero limitada evidencia de estudios epidemiológicos en humanos como comentan los propios autores (IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019).

Figura 15: Clasificación de la IARC del turno de trabajo nocturno.

Fuente: Instituto de Salud Global de Barcelona

En relación a los turnos de trabajo y el CaP, algunos estudios han explorado la asociación entre trabajar a turnos y los niveles de PSA, siendo inconsistentes los resultados encontrados (Flynn-Evans *et al.*, 2013; Cho *et al.*, 2019). Mientras que Flynn-Evans y colaboradores sugiere una asociación positiva entre el trabajo por turnos y un nivel de PSA superior a 4,0 ng/mL, Cho y colaboradores encontró niveles inferiores de PSA entre los trabajadores en turno de noche en comparación con los trabajadores diurnos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Flynn-Evans *et al.*, 2013; Cho *et al.*, 2019).

A comienzos del siglo XXI varios estudios analizaron la asociación entre los turnos de trabajo y riesgo de CaP, sugiriendo la existencia de una asociación positiva (Pukkala *et al.*, 2003; Kubo *et al.*, 2006; Conlon, Lightfoot and Kreiger, 2007; Schwartzbaum, Ahlbom and Feychting, 2007), pero estos estudios son considerados, en su amplia mayoría, estudios de calidad baja de acuerdo a The

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) debido a problemas relacionados con la selección de la muestra, con la exposición o de comparabilidad (Rivera-izquierdo *et al.*, 2020).

Fue a partir de 2007, fecha en la que la IARC clasifica por primera vez los turnos de trabajo como agente carcinógeno con evidencia limitada en humanos, cuando se produce un aumento significativo de la publicación de estudios que analizan la asociación entre los turnos de trabajo y el CaP, siendo estos de mayor calidad que los previos, pero sus resultados no siempre apuntan en la misma dirección. (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Åkerstedt *et al.*, 2017; Behrens *et al.*, 2017; Tse *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018; Barul, Richard and Parent, 2019). Mientras que un estudio de cohortes y dos estudios de casos y controles observan una asociación positiva entre el trabajo a turnos y el riesgo de CaP (Papantoniou *et al.*, 2015; Behrens *et al.*, 2017; Tse *et al.*, 2017), otras dos estudios de cohortes y dos estudios de casos y controles sugieren una asociación nula entre los turnos de trabajo y el CaP (Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Åkerstedt *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018; Barul, Richard and Parent, 2019).

Además, las discrepancias entre estos estudios podrían ser debidas parcialmente a la falta de consideración del cronotipo en la asociación entre el turno de trabajo nocturno y el CaP. Recientemente se ha sugerido que el cronotipo podría actuar como modificador de efecto en la relación entre el turno de trabajo y el riesgo de cáncer (Morfeld and Erren, 2019). En este sentido, se ha propuesto que una mejor alineación entre el cronotipo y el turno de trabajo podría conllevar

una menor interrupción circadiana, es decir, los sujetos con cronotipo matutino presentan una reducción de la duración del sueño durante los turnos de noche, un alto desfase horario o *jet lag* y mayor alteración del sueño; un patrón similar fue observado para los sujetos con cronotipo nocturno durante los turnos diurnos (Juda, Vetter and Roenneberg, 2013; Razavi *et al.*, 2019). Estos hallazgos resaltan la importancia de analizar más allá de la asociación aislada entre el turno de trabajo u horas de sueño y el riesgo de CaP, siendo necesario considerar el cronotipo en dicha asociación. Aunque varios estudios han evaluado el rol del cronotipo en la asociación turnos de trabajo-CaP, su papel sigue siendo incierto (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Behrens *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018).

Además, si consideramos que el CaP no es un tumor único, sino que histológicamente puede clasificarse según su agresividad, se hace necesario examinar la asociación entre turnos de trabajo y riesgo de CaP de acuerdo a la agresividad tumoral. En este sentido, son escasos los estudios que han considerado este factor, sugiriendo que el turno de trabajo nocturno podría incrementar el riesgo de CaP, especialmente para tumores de alta agresividad (Papantoniou *et al.*, 2015; Wendeu-Foyet and Menegaux, 2017).

Finalmente, cabe destacar que en el año 2009 la IARC convocó un taller en el que se identificaron qué dominios de la historia ocupacional necesitaban ser cuantificados en estudios futuros para una mejor caracterización del trabajo a turnos, resumiéndose a los siguiente tres dominios principales (Stevens *et al.*, 2011):

- i. sistema de turnos (hora de inicio del turno, número de horas por día, rotativo o permanente, velocidad y dirección del sistema rotativo, regular o irregular)
- ii. años en un horario concreto de turno nocturno (y exposición acumulada en la vida laboral)
- iii. intensidad del turno (tiempo libre entre días sucesivos de trabajo)

Junto con ello, la IARC en su último reporte de 2019, informa acerca de la considerable variabilidad en los detalles sobre turnos de trabajo, concluyendo que los estudios al respecto son escasos y los resultados carecen de consistencia, siendo necesarios más estudios (Erren *et al.*, 2019; IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019).

Aunque el trabajo a turnos quizás no sea un factor totalmente modificable o dependiente del sujeto, pues las circunstancias personales marcan el tipo de trabajo, si permite la adopción de recomendaciones, en la medida que sea posible, en relación al número de turnos nocturnos consecutivos, intervalo entre turnos o duración del turno; aspectos que podrían conllevar una disminución de la alteración circadiana y fatiga, y con ello, una reducción del riesgo de cáncer (Garde *et al.*, 2020).

3.4 Niveles de melatonina

La melatonina, como se ha comentado anteriormente, es la hormona inductora del sueño y ha demostrado tener un potencial anticanceroso significativo. Son diversos los mecanismos moleculares directos e indirectos que contribuyen con su potencial anticanceroso como su acción antioxidante, su efecto

antioexcitotóxico mediado por su unión a receptores, regulación de la apoptosis, inhibición de la angiogénesis, de la invasión y metástasis y de la inducción de alteración epigenética (Li *et al.*, 2017).

La producción de melatonina, como la de otras muchas hormonas desciende con la edad, siendo más elevados los niveles de esta hormona en personas jóvenes y comenzando a descender a partir de los 40 años, aunque el descenso más pronunciado se produce a partir de los 60 años (Reiter, 1991). Por otro lado, la exposición a luz artificial durante la noche inhibe la secreción de melatonina. Dado que aproximadamente una quinta parte de la población mundial trabaja durante la noche y, además, en los países occidentales existe un exceso de iluminación nocturna (contaminación lumínica), la secreción de esta hormona puede verse afectada, dando lugar a alteraciones en el reloj biológico, regulado casi exclusivamente por los ciclos de luz generados por la salida y puesta del sol (Stevens *et al.*, 2007). También la estacionalidad puede alterar la secreción de esta hormona dependiente del ciclo luz-oscuridad, alcanzándose niveles superiores en los meses de invierno que en los de verano.

Diversos estudios han analizado el patrón de melatonina en trabajadores hospitalarios. En este sentido, Leung y colaboradores sugieren que aquellos sujetos con turno rotativo nocturno presentarían un mesor más bajo de melatonina (concentración media en 24 horas) y un adelanto en la acrofase comparado a trabajadores diurnos, siendo este efecto especialmente observado entre sujetos con cronotipo nocturno (Leung *et al.*, 2016). Por otro lado, Ravazi y colaboradores observaron que aquellos sujetos con un trabajo rotativo en turno de noche estaban

más expuestos a la luz, presentaban picos máximos de producción de melatonina descendidos y un retraso en la acrofase que los trabajadores diurnos (Razavi *et al.*, 2019).

Los estudios epidemiológicos que han analizado los niveles de melatonina y su relación con diversas tipologías de cáncer sugieren que las mujeres con cáncer de mama y los sujetos con cáncer de pulmón presentarían niveles inferiores de melatonina que la población sana (Chang and Lin, 2017; Angel T.Y. Wong *et al.*, 2020).

Sin embargo, hay pocos estudios que investiguen el papel de la melatonina en sujetos con CaP. Estos estudios se basaron en una única determinación en orina, mostrando que los sujetos con CaP presentaban niveles inferiores de esta hormona que los sujetos sin CaP y aquellos con Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) (Sigurdardottir *et al.*, 2015; Tai *et al.*, 2016; Farahani *et al.*, 2020), postulándose a esta hormona como un posible factor protector frente al CaP (Sigurdardottir *et al.*, 2015; Tai *et al.*, 2016). Sin embargo, una única determinación no nos permite considerar las diferencias en el reloj biológico, determinar el ciclo circadiano ni sus principales características como son la acrofase y amplitud (Middleton, 2013).

JUSTIFICACIÓN

Los hechos que justifican la necesidad de llevar a cabo esta investigación pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Magnitud del CaP. El un tumor con una elevada incidencia a nivel mundial, siendo el primero en incidencia y el cuarto en mortalidad en varones españoles y estimándose un incremento en el número de casos en las próximas décadas (Bray *et al.*, 2018).

2. Desconocimiento de factores de riesgo potencialmente modificables.

A pesar de su elevada incidencia, la etiología del CaP sigue siendo en gran medida desconocida. Únicamente la edad, la raza y los antecedentes familiares son considerados como factores de riesgo conocidos, todos ellos siendo no modificables. Hecho que pone de manifiesto la necesidad de identificad factores de riesgo potencialmente modificables (Rawla, 2019).

3. Hábitos de sueño. A pesar de que pasamos un tercio de nuestra vida durmiendo, poca atención ha sido prestada a este hábito de vida y su relación con el CaP, empleándose abordajes diversos: duración y calidad del sueño, cronotipo o alteraciones del ritmo circadiano como son los turnos de trabajo nocturnos.

4. Inconsistencia entre los estudios previos que evalúan la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de CaP. En el año 2019 la IARC reevaluó el turno de trabajo como posible agente carcinógeno (IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019), confirmando su clasificación en el Grupo 2A: "probablemente cancerígeno para los seres humanos",

especialmente para cáncer de mama, próstata y colorrectal. Aunque son diversos los estudios que evalúan la asociación entre el turno de trabajo nocturno y el riesgo de CaP (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Åkerstedt *et al.*, 2017; Behrens *et al.*, 2017; Tse *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018; Barul, Richard and Parent, 2019), los resultados no apuntan siempre hacia la misma dirección, no todos ellos llevaron a cabo la distinción entre turno de noche permanente y rotativo, y existe una variabilidad considerable en las características recogidas sobre el turno de trabajo (Erren *et al.*, 2019; IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019).

5. Falta de consideración del cronotipo en la relación entre el turno de trabajo y el riesgo de CaP. Recientes estudios sugieren que el turno de trabajo podría modificar los hábitos de sueño y el cronotipo (Brum *et al.*, 2020; Vanttola *et al.*, 2020). Se hace esencial considerar el cronotipo en la asociación entre el turno nocturno y el riesgo de CaP. En este sentido, se ha sugerido que el cronotipo podría comportarse como un modificador de efecto en esta relación (Morfeld and Erren, 2019), siendo escasos y no definitivos los estudios que evalúan este rol (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Behrens *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018).

6. Ausencia de estudios que evalúen el patrón de secreción de melatonina en relación al CaP. Los estudios que han medido los niveles de melatonina en sujetos con CaP son escasos, sugiriendo que los sujetos con CaP podrían presentar niveles inferiores de melatonina, pudiendo ser

esta hormona un factor protector frente al CaP c Sin embargo, ninguno de estos estudios llevó a cabo una medición del patrón de secreción de melatonina, basándose todos en una única determinación de los niveles de esta hormona.

JUSTIFICATION

The facts that justify the need to carry out this investigation can be summarized in the following points:

1. Magnitude of PCa. It is a tumor with a high incidence worldwide, being the first in incidence and the fourth in mortality in Spanish men and estimating an increase in the number of cases in the coming decades (Bray *et al.*, 2018).

2. Lack of knowledge of potentially modifiable risk factors. Despite its high incidence, the etiology of PCa remains largely unknown. Only age, race, and family history are considered known risk factors, all of which are non-modifiable. Fact that highlights the need to identify potentially modifiable risk factors (Rawla, 2019).

3. Sleeping habits. Although we spend a third of our lives sleeping, little attention has been paid to this life habit and its relationship with PCa, using different approaches: duration and quality of sleep, chronotype or alterations of the circadian rhythm such as night work shifts.

4. Inconsistency between previous studies evaluating the association between night work and PCa risk. In 2019 the IARC re-evaluated the work shift as a possible carcinogen (IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019), confirming its classification in Group 2A: "probably carcinogenic to humans", especially for breast cancer, prostate and colorectal. Although there are several studies that evaluate the association between the night shift and the risk of PCa (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Åkerstedt *et al.*, 2017; Behrens *et al.*, 2017; Tse *et al.*, 2017; Wendeu-

Foyet *et al.*, 2018; Barul, Richard and Parent, 2019), the results do not always point in the same direction, not all of them carried out the distinction between permanent and rotating night shift, and there is considerable variability in the characteristics collected on the work shift (Erren *et al.*, 2019; IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019).

5. Lack of consideration of the chronotype in the relationship between the work shift and the risk of CaP. Recent studies suggest that the work shift could modify sleep habits and chronotype (Brum *et al.*, 2020; Vanttola *et al.*, 2020). It is essential to consider the chronotype in the association between the night shift and the risk of PCa. In this sense, it has been suggested that the chronotype could behave as an effect modifier in this relationship (Morfeld and Erren, 2019), with few and not definitive studies evaluating this role (Papantoniou *et al.*, 2015; Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Behrens *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018).

6. Absence of studies evaluating the pattern of melatonin secretion in relation to CaP. Studies that have measured melatonin levels in subjects with PCa are scarce, suggesting that subjects with PCa may have lower levels of melatonin, this hormone being a protective factor against PCa (Sigurdardottir *et al.*, 2015; Tai *et al.*, 2016). However, none of these studies carried out a measurement of the pattern of melatonin secretion, all based on a single determination of the levels of this hormone.

HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta que el 95% de las causas del CaP aún se desconocen, junto con el aumento en el número de casos, resulta necesaria la identificación de factores de riesgo potencialmente modificables para este tumor.

Diferentes estudios indican que el turno de trabajo, la duración del sueño, el cronotipo, así como la síntesis y los niveles de melatonina, pueden influir positiva o negativamente en el estado de salud según el tipo y los niveles de exposición. Por lo tanto, un cronotipo nocturno, turnos de trabajo sin horario fijo, trabajo nocturno rotatorio, una reducción de las horas de sueño y una privación de los niveles de melatonina se han asociado con un mayor riesgo de CaP. Todo esto posiblemente esté motivado por la regularización no circadiana, aunque el papel de cada uno de los factores descritos no está del todo claro. Los resultados sobre su asociación con el CaP son escasos y no siempre consistentes, no habiéndose explorado su papel individual y conjunto sobre el riesgo de CaP

Por lo tanto, las hipótesis a priori que subyacen la presente investigación pueden resumirse en los siguientes supuestos:

1. El cronotipo vespertino, el trabajo en turnos rotatorios incluyendo el trabajo de noche, y una disminución acumulada de las horas de sueño por debajo de lo recomendado se asocian a un mayor riesgo de CaP.
2. El turno de trabajo rotatorio y la disminución de las horas de sueño en sujetos con cronotipo vespertino puede potenciar el efecto de estos factores sobre el riesgo de CaP, en comparación con sujetos que presentan sólo uno de los factores o ninguno. Comportándose así el

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

cronotipo como un modificador de efecto en la relación entre el trabajo nocturno y el riesgo de CaP.

- 3.** La asociación entre el turno de noche y el CaP podría diferir en función de la agresividad del tumor, siendo de mayor magnitud para los tumores de alta agresividad.
- 4.** Los niveles de melatonina medidos en saliva podrían ser inferiores en sujetos con CaP frente a varones sanos.

HYPOTHESIS

Taking into account that 95% of the causes of PCa are still unknown, together with the increase in the number of cases, it is necessary to identify potentially modifiable risk factors for this tumor.

Different studies indicate that the work shift, the duration of sleep, the chronotype, as well as the synthesis and levels of melatonin, can positively or negatively influence the state of health depending on the type and levels of exposure. Therefore, a night chronotype, work shifts without fixed hours, rotating night work, reduced hours of sleep, and deprivation of melatonin levels have been associated with an increased risk of PCa. All this is possibly motivated by non-circadian regularization, although the role of each of the factors described is not entirely clear. The results on its association with PCa are scarce and not always consistent, and its individual and joint role on the risk of PCa has not been explored.

Therefore, the a priori hypotheses underlying this research can be summarized in the following assumptions:

1. The evening chronotype, rotating shift work including night work, and a cumulative decrease in sleep hours below recommended are associated with an increased risk of PCa.
2. The rotating work shift and the decrease in sleep hours in subjects with an evening chronotype may potentiate the effect of these factors on the risk of PCa, compared to subjects with only one of the factors or none. So, the

chronotype could behave as an effect modifier in the relationship between night work and PCa risk.

- 3.** The association between night shift and PCa could differ depending on the aggressiveness of the tumor, being of greater magnitude for highly aggressive tumors.
- 4.** The levels of melatonin measured in saliva could be lower in subjects with PCa compared to healthy men.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el rol de los hábitos de sueño sobre el riesgo de CaP; así como la relación entre estas variables de exposición y los niveles de melatonina encontrados en sujetos con CaP y población sana caucásica.

Objetivos específicos

1. Estimar el número de horas de sueño medias en población sana y población con CaP y analizar su relación con el CaP en función de la agresividad del tumor.
2. Analizar la asociación entre cronotipo de la persona –matutino, vespertino e intermedio– y el riesgo de CaP, considerando la agresividad tumoral.
3. Evaluar el impacto del turno de trabajo –diurno, permanente de noche y rotativo– sobre el riesgo de CaP en función de la agresividad del tumor.
4. Evaluar si el cronotipo se comporta como un modificador del efecto de los turnos de trabajo, así como los hábitos de sueño del individuo sobre el riesgo de CaP.
5. Valorar el ritmo de secreción de melatonina en muestras biológicas de varones con CaPy varones sanos y su asociación con el CaP.

OBJETIVES

1. Overall objective

Evaluate the role of sleep habits on PCa risk; as well as the relationship between these exposure variables and the melatonin levels found in subjects with PCa and a healthy Caucasian population.

2. Specific objectives

1. Estimate the number of mean hours of sleep in the healthy population and the population with PCa and analyze its relationship with PCa based on the aggressiveness of the tumor.
2. Analyze the association between the person's chronotype - morning, evening and intermediate - and the risk of PCa, considering tumor aggressiveness.
3. Evaluate the impact of the work shift - daytime, permanent at night and rotating - on the risk of PCa based on the aggressiveness of the tumor.
4. Evaluate whether the chronotype behaves as a modifier of the effect of work shifts, as well as the individual's sleep habits on the risk of PCa.
5. Assess the rate of melatonin secretion in biological samples from men with PCa and healthy men and its association with PCa.

METODOLOGÍA

1 Diseño del estudio

El presente trabajo se ha realizado a partir de la información recogida en el Proyecto de Investigación de la Consejería de Salud, Junta de Andalucía (PI-0514-2016), titulado “El cronotipo y el turno de trabajo como factores de riesgo de cáncer de próstata”, CAPLIFE.

CAPLIFE es un estudio caso-control de base poblacional desarrollado con el objetivo de explorar la asociación entre factores de riesgo potencialmente modificables, como son los estilos de vida y más concretamente, los hábitos de sueño, y el CaP.

2 Ámbito de estudio

Este estudio fue llevado a cabo en el área de cobertura de los dos principales hospitales de la provincia de Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) y Hospital Universitario Clínico San Cecilio (HUSC). Cada hospital consta de su propia Unidad de Gestión Clínica de Urología (*Urología - Hospital Universitario Virgen de las Nieves, no date; Urología - Hospital Universitario Clínico San Cecilio, no date*), prestando servicios sanitarios a los más de 660.000 habitantes ubicados en el área de cobertura del Distrito Sanitario Granada-Metropolitano.

Esta área tiene una superficie de 5067 Km², en la que se incluyen Granada capital y las poblaciones de las comarcas de Alhama, La Vega de Granada, Loja, Los Montes y Valle de Lecrín (*Distrito Sanitario Granada-Metropolitano - Distrito Sanitario Granada-Metropolitano, no date*).

3 Periodo de estudio

El reclutamiento de la población de estudio, tanto casos como controles, se inició en marzo de 2017 y finalizó en septiembre de 2020.

4 Población de estudio

4.1 Población diana

La población de referencia la constituyeron todos los varones de 40 a 80 años con residencia habitual en el área de cobertura de los dos principales hospitales de la provincia de Granada, HUVN y HUSC. Esta área corresponde con la población atendida por el Distrito Sanitario de Granada-Metropolitano. Se entiende por residencia habitual un tiempo de residencia igual o superior a 6 meses antes del reclutamiento.

4.2 Población elegible

La población elegible la constituyeron todos los hombres que pertenecían a la población diana o de referencia y cumplieron con los criterios de selección establecidos para casos o controles, según corresponda.

➤ **Criterios de inclusión para los casos de CaP:**

- 1) Nuevo diagnóstico de PCa confirmado histológicamente a partir de los listados de Anatomía Patológica, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión [CIE-10]:C61 (*Versión ICD-10: 2016, no date*). Estos casos incidentes fueron incluidos antes de iniciar cualquier tratamiento.
- 2) Edad comprendida entre los 40 y 80 años.

- 3) Residencia en el área de influencia de los dos hospitales colaboradores, por un tiempo mínimo de 6 meses antes del diagnóstico de CaP.
- 4) No haber sido diagnosticados previamente del tumor objeto de estudio.

➤ **Criterios de inclusión para los controles:**

- 1) Edad comprendida entre los 40 y 80 años.
- 2) Residencia en el área de influencia de los dos hospitales colaboradores, por un tiempo mínimo de 6 meses antes de la participación en el estudio.

➤ **Criterios de exclusión para los casos y controles:**

- 1) Impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitado, problemas de habla).
- 2) Físicamente incapacitado para participar en el estudio.
- 3) Diagnóstico previo de CaP.

4.3 Selección de la población de estudio y tamaño de muestra

Casos de CaP: Los casos incidentes fueron identificados a través de los listados de la Unidad de Anatomía Patológica. El Servicio de Anatomía Patológica enviaba periódicamente los listados con las biopsias prostáticas realizadas. Tras verificar, a través de la Historia Clínica, que se trataba de una biopsia positiva y que cumplían los criterios de selección, los sujetos eran invitados a participar en el estudio, preferentemente por el médico especialista en su visita a las consultas externas de Urología. En aquellos casos identificados en los listados y en los que no fue posible la invitación por el método anteriormente mencionado, se contactó vía telefónica.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Controles: La muestra de controles se seleccionó al azar a partir de las listas de población de los médicos de familia de los siguientes Centros de Salud pertenecientes al Distrito Sanitario Granada-Metropolitano: Peligros, Íllora, Maracena, Huétor Vega, Alfacar, Valle de Lecrín, Ogíjares, Las Gabias, Pinos Puente, Loja, Casería de Montijo, Las Flores y Fígares, La Chana, Zaidín Sur, Góngora y Realejo. Los controles fueron invitados a participar por su médico de familia en la consulta de Atención Primaria, y tras ello, se contactaba telefónicamente con el objetivo de comprobar el cumplimiento de los criterios de selección, así como concertar una cita.

Los participantes, tanto casos como controles, se podían retirar en cualquier momento del estudio, sin que esto repercutiera negativamente en sus cuidados y/o tratamientos.

El diseño del estudio de casos y controles fue 1:1 . La selección del grupo control se hizo apareando por edad esperada de los casos, con una diferencia máxima de 5 años. Para esto se empleó la información facilitada por el Registro de Cáncer de Granada, un registro de cáncer basado en la población con calidad de datos certificada por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (*RCG - Registro de Cáncer de Granada, no date*).

A lo largo del período de reclutamiento se estimó seleccionar un mínimo de 417 casos y 417 controles. Asumiendo que un 35% de la población duerme siete o menos horas de media, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y una potencia de 0,80 en un contraste bilateral, se precisaban 417 sujetos en cada grupo para detectar una OR mínima de 1,5. Para este cálculo se ha utilizado una aproximación de

Poisson y se ha estimado una tasa de pérdidas del 15%. Tamaño de muestra que permitiría detectar una OR mínima de 1,55 para el caso del trabajo en horario nocturno de acuerdo con la información de la Encuesta de Población Activa para las variables de submuestra del año 2015 (Nota de Prensa del Instituto Nacional de Estadística de 20 de mayo de 2016). El cálculo del tamaño de muestra fue realizado empleando el software de uso gratuito G*Power 3.1.

5 Fuentes de información

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía de la provincia de Granada en marzo del año 2017. Todos los participantes incluidos en el estudio fueron informados verbalmente sobre los objetivos del estudio y firmaron un consentimiento informado por escrito antes de su participación voluntaria. La confidencialidad de los datos se asegura eliminando los identificadores personales en el conjunto de datos.

Las fuentes de información empleadas para el desarrollo de este proyecto de investigación fueron: entrevista personal, la historia clínica y muestras biológicas.

5.1 Entrevista personal

Los participantes respondieron una entrevista personal, cara a cara, realizada por dos entrevistadores entrenados. Generalmente esta entrevista fue llevada a cabo en las consultas de urología. La duración media de cada entrevista fue aproximadamente de 60 minutos. Esta entrevista constaba de los siguientes apartados:

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

- 1) Cuestionario general: se recopiló información sobre datos sociodemográficos, de estilos de vida entre los que se incluyen el hábito tabáquico o el nivel de actividad física, hábitos de sueño, historia ocupacional y exposiciones ambientales, turnos de trabajo, calidad de vida, sintomatología urinaria (solamente para los casos de CaP), historia médica personal y familiar, hábitos alimentarios e historia sexual. Esta información fue recogida de manera estructurada e informatizada en una base de datos para los dos grupos, casos y controles. El cuestionario empleado puede ser consultado en el Anexo I.
- 2) Medidas antropométricas: la altura y peso en diferentes décadas, el año previo, y en el momento de la entrevista fueron autoreportados por el sujeto. Además, se tomaron las medidas del contorno de la cintura y la cadera con el empleo una cinta métrica y las medidas de la longitud del dedo índice y anular de cada mano mediante un pie de rey digital o calibre. Los instrumentos (calibre y cinta métrica) de medida fueron los mismos para ambos grupos.
- 3) Cuestionario de frecuencia alimentaria: junto con la realización de la entrevista personal y la toma de las medidas antropométricas, a los individuos se les proporcionaba un cuestionario de frecuencia alimentaria (CFC), cuestionario semicuantitativo validado y adaptado para población española a partir del cuestionario desarrollado por Willet en el Departamento de Nutrición de la Universidad de Harvard (Martin-Moreno *et al.*, 1993).

Este cuestionario contenía un total de 134 ítems, haciendo referencia al consumo alimentario un año anterior al momento de la entrevista o diagnóstico de CaP para los casos. A los participantes se les preguntó sobre la frecuencia

de consumo de cada alimento. Los tamaños de las porciones se especificaban para cada ítem e incluía 9 opciones de frecuencia para cada ítem: i) nunca o casi nunca; ii) 1 - 3 veces al mes; iii) 1 vez a la semana; iv) 2 - 4 veces a la semana; v) 5 - 6 veces a la semana; vi) 1 vez al día; vii) 2 - 3 veces al día; viii) 4 - 6 veces al día; ix) más de 6 veces al día (Figura 16). Este cuestionario puede ser consultado en su totalidad en el Anexo II.

Figura 16: Cuestionario de frecuencia alimentaria (CFC)

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (FFQ)

ID **029472** PÁGINA **1**

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo por término medio durante el año pasado. Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana sólo durante los 3 meses de verano, el consumo promedio al año es 1/semana

	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES			A LA SEMANA			AL DÍA			
		1-2	3	4-6	7-8	9	10-12	1-3	4-6	7+	
I. LÁCTEOS											
1. Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>										
2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>										
3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>										
4. Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>										
5. Nata o crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>										
6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>										
7. Yogurt entero (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>										
8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>										
9. Petit suisse (1, 55 gr.)	<input type="checkbox"/>										
10. Requesón o cuajada (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>										
11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 28 gr.)	<input type="checkbox"/>										
12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>										
13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>										
14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)	<input type="checkbox"/>										
15. Helados (1 cucurucho)	<input type="checkbox"/>										
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cantidad											
II. HUEVOS, CARNE, PESCADOS											
16. Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>										
17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>										
18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>										
19. Carne de ternera o vaca (1 ración)	<input type="checkbox"/>										
20. Carne de cerdo (1 ración)	<input type="checkbox"/>										
21. Carne de cordero (1 ración)	<input type="checkbox"/>										
22. Conejo o liebre (1 ración)	<input type="checkbox"/>										
23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración)	<input type="checkbox"/>										
24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>										
25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>										
26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>										
27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>										
28. Patés, foie-gras (25 gr.)	<input type="checkbox"/>										
29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>										
30. Tocino, bacon, panceta (50 gr.)	<input type="checkbox"/>										
31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla... (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>										
32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 gr.)	<input type="checkbox"/>										
33. Pescados salados: bacalao, salmónes (1 ración, 60 gr. en seco)	<input type="checkbox"/>										
34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>										
35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>										
36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>										
37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>										
38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>										

Fuente: Martin-Moreno et al., 1993

El empleo de este cuestionario permitió, valorar la información dietética en función del consumo por nutrientes, grupos de alimentos o incluso, por patrones dietéticos. Además, recogía información sobre la suplementación con vitaminas, suplementos minerales y/o productos dietéticos.

Los CFC fueron cumplimentados tras la entrevista. En aquellos casos que esto no era posible, los sujetos fueron instruidos por parte de los entrevistadores para poder llevar a cabo su cumplimentación, y posteriormente, se remitían vía correo postal, correo electrónico o se devolvían en las consultas donde se habían realizado las entrevistas.

Para los análisis realizados con variables dietéticas, se incluyeron sólo sujetos con ingestas energéticas plausibles (800 kcal/día - 4000 kcal/día), excluyendo aquellos sujetos con ingesta inferior a 800 kcal/día o superior a 4000 kcal/día, al tratarse de ingestas energéticas extremas o implausibles (Willett, 2013).

Finalmente, en caso de faltar algún dato concreto, se contactó telefónicamente con el sujeto tan pronto como se detectó su falta para su recuperación, siempre que fue posible.

5.2 Historia clínica

La información clínica y patológica básica acerca del tumor fue recogida de la historia clínica para los casos de CaP usando un formato predefinido (Anexo III). Mediante este modelo se recogió información acerca del nivel de PSA previo al diagnóstico y la fecha del mismo, el tipo de biopsia y la fecha de ésta, el tipo de tumor, la puntuación de Gleason primario, secundario y total, el estadio clínico del

tumor (cTNM), la clasificación D'Amico, así como información sobre la pieza quirúrgica tras prostatectomía radical, Gleason primario, secundario y total de la pieza, y estadio patológico (pTNM), en caso de ser la cirugía el tratamiento de primera línea seleccionado.

5.3 Muestras biológicas

Adicionalmente, a aquellos sujetos que aceptaron voluntariamente, se les recogió muestras de sangre, hisopado bucal y/o saliva.

5.3.1 Procedimiento metodológico para la obtención de las muestras de sangre

Los participantes se sometieron voluntariamente a una extracción sanguínea de 1 tubo EDTA y 1 tubo de bioquímica, muestras que se encuentran custodiadas en el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en su sede en Granada. Esta analítica fue llevada a cabo por el personal de enfermería de los distintos centros de salud participantes. Tras la extracción, las muestras eran derivadas al Biobanco para su tratamiento y custodia.

5.3.2 Procedimiento metodológico para la obtención de las muestras de saliva

Tras la entrevista, los participantes fueron preguntados acerca de la recogida de 2 hisopados bucales, uno de cada lateral, permitiendo la extracción indolora de una muestra de células del interior de la boca para su almacenamiento a temperatura ambiente.

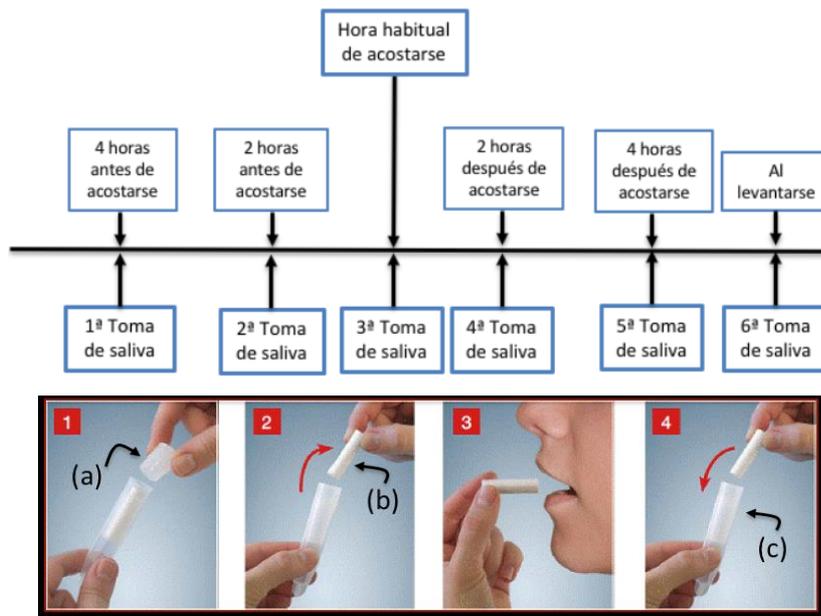
Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Adicionalmente, a una submuestra de los participantes del estudio se les realizó la determinación del ritmo circadiano de melatonina en saliva. Para ello, se les facilitaban 6 salivettes y el protocolo para la correcta obtención de las muestras de saliva (Figura 17).

Los entrevistadores llevaron a cabo el proceso de instrucción de los participantes. Las directrices facilitadas fueron:

- MUY IMPORTANTE: Al levantarse por la noche para recoger la saliva, hágalo siempre con una luz roja, nunca blanca, amarilla o azul.
- Recoja las muestras de saliva para cada salivette a las siguientes horas: 1º) 4 horas antes de acostarse; 2º) 2 horas antes de acostarse; 3º) al acostarse; 4º) 2 horas después de acostarse; 5º) 4 horas después de acostarse; y 6º) al levantarse.
- Recójalas antes de lavarse los dientes y/o 30 minutos después de la ingestión de alimentos sólidos o líquidos.
- Abra el salivette quitando el tapón doblándolo ligeramente, y extrayendo del interior la torunda.
- Mantenga la torunda durante 2-3 minutos en la boca, hasta que está completamente empapada en saliva.
- Coloque la torunda empapada de saliva en el tubo interior y cierre el salivette con el tapón.
- Guarde los salivettes en el frigorífico hasta su entrega al investigador, cubiertos con papel de aluminio.

Figura 17: Instrucciones para la recogida de muestras de saliva



Fuente: Centro de Investigación Biomédica

Tras proporcionar estas instrucciones, se citó nuevamente al participante la misma mañana que finalizaba la recogida del último o sexto salivete. Se procedía al centrifugado de estas muestras a 3500 rpm durante 10 min, pipeteado manual de cada muestra a un Eppendorf y almacenaje en el congelador a -80°C . Con una frecuencia trimestral, aproximadamente, estas muestras fueron trasladadas al Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada asegurando la cadena de frío.

5.3.3 Procedimiento metodológico para la extracción y medida de melatonina en saliva

En el Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada, las muestras se descongelaron y la melatonina se extrajo en cloroformo y se evaporó. Las muestras se reconstituyeron en fase móvil. Se inyectaron 25 μl en el sistema

UltiMate 3000 UHPLC (ThermoFisher Scientific, Madrid, España). La fase móvil utilizada consistió en ácido fórmico al 0,1%: acetonitrilo (B), con un flujo de 0,4 ml/min. La melatonina se detectó mediante un espectrómetro de masas Orbitrap Q-Exactive Focus (ThermoFisher Scientific, Madrid, España). La melatonina se registró en el modo de ionización por electropulverización positiva (ESI), utilizando un barrido de monitorización selectiva de iones (SIM). Se detectó melatonina protonada (m/z 233,12845) a un tiempo de retención (tR) de 3,98 min. Los sujetos sin valores de melatonina detectables fueron excluidos de este análisis.

6 Variables de estudio

6.1 Variables de filiación

En este apartado se incluyeron los siguientes datos:

- ✓ Nombre y apellidos
- ✓ Fecha y hora de la entrevista
- ✓ Número de historia clínica y/o Número único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA)
- ✓ Dirección postal
- ✓ Teléfono fijo y teléfonos móviles

6.2 Variables sociodemográficas

- ✓ Edad: fue calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de la entrevista y se recogió de forma continua. Posteriormente, se crearon las siguientes categorías:

- i. 40-54 años
- ii. 55-69 años

- iii. 70-80 años
- ✓ Nivel de estudios: entendido como el nivel máximo de estudios completado y recogido en las siguientes categorías:
- 1) No sabe leer ni escribir
 - 2) Estudios primarios completos o incompletos (EGB hasta 5º curso, ESO)
 - 3) Secundaria baja (EGB completa, ESO, graduado escolar)
 - 4) Secundaria alta (Bachillerato superior, BUP)
 - 5) Estudios postsecundaria no terciaria (FP de grado superior)
 - 6) Estudios terciaria (Diplomaturas)
 - 7) Licenciatura o equivalente
 - 8) Maestría o equivalente (Grado o Licenciatura)
 - 9) Doctorado o equivalente (Doctorado, Máster o estudios de posgrado)
 - 10) No clasificado en otra parte

Posteriormente se recategorizó en:

- i. Estudios primarios. Englobando las categorías “no saber leer ni escribir” y “estudios primarios completos o incompletos”
 - ii. Estudios secundarios. Incluyendo “secundaria baja”, “secundaria alta” y “postsecundaria no terciaria”
 - iii. Estudios universitarios. Comprendiendo “terciaria”, “licenciatura o equivalente”, “maestría o equivalente” y “doctorado o equivalente”
- ✓ Condición laboral actual (en el momento de la entrevista) fue recogida como:
- i. Empleado

- ii. Desempleado
- iii. Trabajos domésticos
- iv. Jubilado

Posteriormente se recategorizó, incluyendo estas tres categorías construidas a partir de las anteriores:

- i. Jubilado
- ii. Empleado
- iii. Desempleado o trabajos domésticos

✓ Estado civil: fue recogido en las siguientes categorías:

- i. Soltero o nunca casado
- ii. Casado o viviendo en pareja
- iii. Separado o divorciado
- iv. Viudo

Posteriormente se recategorizó en dos categorías construidas a partir de las anteriores:

- i. Casado o viviendo en pareja
- ii. No casado ni viviendo en pareja, categoría que englobó a todos aquellos que se definían como: “soltero o nunca casado”, “separado o divorciado” y “viudo”

6.3 Variables antropométricas y de estilos de vida

✓ Índice de Masa Corporal: el peso en el momento de la entrevista y la talla fue informada por los participantes. Esto permitió el cómputo del IMC como

peso(kg)/talla(m)². Posteriormente los sujetos fueron clasificados empleando el criterio de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad ('SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the assessment of obesity management', 2000):

- i. Normopeso (<25 Kg/m²)
 - ii. Sobrepeso (25-29.9 Kg/m²)
 - iii. Obesidad (≥30 Kg/m²)
- ✓ Hábito tabáquico actualmente (considerando actualmente como el mes anterior):
- i. Nunca fumador: no haber fumado ni 100 cigarrillos a lo largo de su vida
 - ii. Exfumador: no haber fumado 1 año antes de la entrevista
 - iii. Fumador actual: haber fumado 1 ó más cigarrillos diarios durante al menos 6 meses a lo largo de su vida y que continuase fumando hasta seis meses antes del diagnóstico
- ✓ Nivel de actividad física: la información sobre actividad física se recopiló a través del International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF), validado para la población española, cuya información hace referencia a una semana previa a la entrevista (Román Viñas *et al.*, 2013). Este cuestionario contiene un total de siete preguntas las cuales recogen tanto la actividad física realizada tanto durante el trabajo como durante el tiempo libre, contemplando aquellas actividades físicas que realizaba el sujeto durante por lo menos 10 minutos seguidos.

Este instrumento permite la diferenciación entre actividad física intensa, moderada, caminar y tiempo sentado, y el cálculo de MET-minutos/semana. En la Tabla 2 se detalla la clasificación de la actividad física de acuerdo a los criterios establecidos por el IPAQ-SF (Román Viñas *et al.*, 2013).

Tabla 2: Clasificación de los niveles de actividad física según los criterios establecidos por el IPAQ-SF.

Clasificación de los niveles de actividad física según los criterios establecidos por el IPAQ-SF	
Alta	<ul style="list-style-type: none">○ Actividades de intensidad vigorosa al menos 3 días a la semana, sumando un mínimo total de al menos 1500 MET-minutos/semana.○ 7 o más días de cualquier combinación de andar, intensidad moderada o actividades de intensidad vigorosa sumando un mínimo total de actividad física de al menos 3000 MET-minutos/semana.
Moderada	<ul style="list-style-type: none">○ 3 días o más de actividad física vigorosa con una duración de al menos 20 minutos por día.○ 5 o más días de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día.○ 5 o más días de cualquier combinación de andar, actividad de intensidad moderada y actividad de intensidad vigorosa sumando un mínimo total de actividad física de al menos 600 MET-minutos/semana.
Baja	<ul style="list-style-type: none">○ Sin actividad.○ Alguna actividad se presenta, pero no lo suficiente para introducirlo en las categorías de nivel de actividad física alta o moderada.

Fuente: Elaboración propia

- ✓ Sedentarismo: junto con el nivel de actividad física, el IPAQ-SF (Román Viñas *et al.*, 2013) permitió conocer número de horas que los participantes pasaban sentados al día (horas/día) durante la semana previa a la entrevista. Esto

incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre, junto con el tiempo que pasaban sentados ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, o sentado/recostado mirando la televisión.

De esta forma, los casos de CaP fueron clasificados en función de la distribución de sedentarismo en terciles de los controles aplicándoles los mismos puntos de corte a ambos grupos:

- i. Tercil 1 (T1): bajo nivel de sedentarismo (≤ 6 h/día)
 - ii. Tercil 2 (T2): nivel intermedio de sedentarismo ($> 6 - \leq 9$ h/día)
 - iii. Tercil 3 (T3): alto nivel de sedentarismo (> 9 h/día)
- ✓ Ingesta calórica diaria total: fue calculada en Kcal/día a partir del CFC y con el empleo de las tablas españolas de composición de alimentos (Moreiras *et al.*, 2003).
- ✓ Consumo de alcohol: éste fue recogido a partir de la información obtenida en el CFC –en g/día–, incluyendo todas las bebidas alcohólicas (vino, cerveza, licores y destilados). Posteriormente, el consumo de alcohol fue categorizado de acuerdo a las recomendaciones para la prevención del cáncer del WCRF/AICR (Aicr and WCRF, no date a; Shams-White *et al.*, 2019):
- i. Recomendado: no consumir (0 g/día)
 - ii. Parcialmente recomendado: consumir de forma moderada ($> 0 - \leq 28$ g/día, equivalente al consumo de 0 - 2 bebidas alcohólicas diarias)
 - iii. No recomendado: consumir cantidades elevadas (> 28 g/día, equivalente al consumo de más de 2 bebidas alcohólicas diarias)

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

- ✓ Adherencia al patrón de dieta mediterránea: la adherencia a este patrón de se midió mediante el índice propuesto por Panagiotakos, *Mediterranean Diet Score (MDS)* (Panagiotakos, Pitsavos and Stefanadis, 2006). Este índice incluye los siguientes 11 grupos de alimentos: 1) Cereales no refinados; 2) Patatas; 3) Frutas; 4) Verduras; 5) Legumbres; 6) Pescado; 7) Carne roja; 8) Aves de corral; 9) Productos lácteos con grasa; 10) Aceite de oliva; 11) Bebidas alcohólicas. En la Tabla 3 se detallan los alimentos incluidos en cada grupo.

Tabla 3: Alimentos incluidos en cada grupo del *Mediterranean Diet Score*.

Grupos de alimentos	Alimentos contemplados en cada grupo del <i>Mediterranean Diet Score (MDS)</i>
Cereales no refinados	Pan integral
Patatas	Patatas fritas caseras, patatas fritas comerciales, patatas asadas o cocidas
Frutas	Naranja, pomelo, mandarinas, plátano, manzana, pera, fresas o fresones, melocotón, albaricoque, nectarina, cerezas, picotas, ciruelas, sandía, melón, uvas, kiwi, zumos de frutas naturales
Verduras	Acelgas, espinacas, col, coliflor, brócolis, lechuga, endivias, escarola tomate crudo, zanahoria, calabaza, judías verdes, berenjenas, calabacines, pepinos, pimientos, espárragos, gazpacho andaluz, alcachofa, puerro, cardo, apio, cebolla
Legumbres	Lentejas, garbanzos, alubias, guisantes, habas
Pescado	Pescado blanco, pescado azul, pescados salados, ostras, almejas, mejillones y similares, crustáceos (gambas, langostinos, cigalas), calamares, pulpo, chipirones, jibia.
Aceite de oliva	Aceite de oliva, aceite de oliva virgen
Aves de corral	Pollo o pavo con o sin piel
Productos lácteos con grasa	Leche entera, leche condensada, nata o crema de leche, batidos de leche, yogur entero, petit suisse, requesón o cuajada, queso en porciones o cremoso, otros quesos (curados, semicurados), queso blanco o fresco, natillas, flan, puding, helados
Carne roja	Carne de ternera o vaca, cerdo, cordero, hígado, otras vísceras, jamón serrano o paletilla, jamón york, jamón cocido, carnes procesadas, patés, foie-gras, hamburguesa, tocino, bacon, panceta
Bebidas alcohólicas	Vino rosado, vino tinto, vino blanco, cerveza, licores, anís o anisetes, destilados (whisky, vodka, ginebra, coñac)

Fuente: Elaboración propia

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

A cada grupo de alimentos se le asignó una puntuación que osciló entre 0 y 5 puntos en base a las recomendaciones de la pirámide de alimentos (Willett *et al.*, 1995).

Para los grupos de alimentos beneficiosos (cereales no refinados, patatas, frutas, verduras, legumbres, pescado, aceite de oliva) se asignó 0 puntos cuando el alimento no se consumía en absoluto, 1 punto cuando se consumían de 1-4 raciones/mes, 2 puntos para el consumo de 5-8 raciones/mes, 3 puntos para 9-12 raciones/mes, 4 puntos para 13-18 raciones/mes, 5 puntos cuando el consumo superaba las 18 raciones/mes. Para los grupos de alimentos restantes (aves de corral, productos lácteos con grasa, carne roja y bebidas alcohólicas) la asignación de la puntuación de 0 a 5 puntos se realizó a la inversa, puntuando con 0 puntos cuando el consumo superaba las 18 raciones/mes.

Todos los grupos de alimentos se midieron en raciones/mes a excepción de las bebidas alcohólicas, que se midió en ml/día. Para las bebidas alcohólicas se asignó desde 5 puntos para un consumo inferior a 300 ml, hasta 0 puntos, para ingestas alcohólicas superiores a 700 ml (Tabla 4).

Tabla 4: Puntuación asignada a cada grupo de alimentos según frecuencia de consumo

Grupos de alimentos	Frecuencia de consumo (raciones/mes)					
	Nunca	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Cereales no refinados	0	1	2	3	4	5
Patatas	0	1	2	3	4	5
Frutas	0	1	2	3	4	5
Verduras	0	1	2	3	4	5
Legumbres	0	1	2	3	4	5
Pescado	0	1	2	3	4	5
Aceite de oliva (raciones/día)	0	1	2	3	4	5
Aves de corral	5	4	3	2	1	0
Productos lácteos con grasa	5	4	3	2	1	0
Carne roja	5	4	3	2	1	0
Bebidas alcohólicas (ml/día)	<300	≥300- <400	≥400- <500	≥500- <600	≥600- <700	≥700
	5	4	3	2	1	0

Fuente: Elaboración propia

El rango de puntuación del *Mediterranean Diet Score* osciló entre un mínimo de 0 puntos y un máximo de 55 puntos, siendo mayor la adherencia cuanto mayor era la puntuación obtenida.

- ✓ Cumplimiento de las recomendaciones para la prevención del cáncer del World Cancer Research Fund (WCRF) y American Institute for Cancer Research (AICR): son 10 las recomendaciones contenidas en el último informe del año 2018 del WCRF/AICR, las cuales hacen referencia a: 1) grasa corporal; 2) actividad física, 3) consumo de cereales integrales, verduras, frutas y frijoles; 4) comida rápida y otros alimentos procesados; 5) carne roja

y procesada; 6) bebidas azucaradas; 7) alcohol; 8) suplementos dietéticos; 9) lactancia materna y 10) recomendaciones para sobrevivientes de cáncer (Aicr and WCRF, no date a).

En este estudio, la puntuación de WCRF/AICR fueron calculadas omitiendo las 3 últimas recomendaciones por las siguientes razones: i) el uso de suplementos dietéticos para la prevención del cáncer y la preferencia de consumir los nutrientes sólo a través de los alimentos se aborda en gran medida a través del resto de recomendaciones como se refiere en el artículo de Shams-White y colaboradores (Shams-White *et al.*, 2019); y ii) las recomendaciones específicas para sobrevivientes de cáncer y lactancia materna no son aplicables a nuestra población.

La Tabla 5 muestra los objetivos de las diez recomendaciones y su implantación práctica. Brevemente, para el cálculo del cumplimiento con estas recomendaciones, se asignó 1 punto cuando el sujeto cumplía totalmente la recomendación, 0,5 puntos cuando cumplía parcialmente y 0 puntos cuando no cumplía. Para aquellas recomendaciones compuestas por varias sub-recomendaciones, como es el caso de la grasa corporal y consumo de cereales integrales, verduras, frutas y frijoles, la puntuación fue dividida equitativamente entre ambos ítems. De esta forma, se asignó 0,5 puntos cuando cumplía totalmente, 0,25 puntos cuando cumplía parcialmente y 0 puntos cuando no cumplía con la sub-recomendación.

Tabla 5: Construcción de la puntuación de cumplimiento de las recomendaciones del WCRF/AICR.

Items	Recomendaciones personales (objetivos)	Operacionalización
1. Tener un peso saludable	Asegúrese de que el peso corporal durante la infancia y la adolescencia se proyecte hacia el extremo inferior del rango de IMC de adultos saludables	<i>No hay información para la operacionalización</i>
	Mantenga su peso lo más bajo posible dentro del rango saludable durante toda la vida	IMC ≥ 18.5 - < 25 kg/m ² IMC ≥ 25 - < 30 kg/m ² IMC ≥ 30 kg/m ² o < 18.5 - 25 kg/m ² Circunferencia cintura < 94 cm
	Evite el aumento de peso (medido como peso corporal o circunferencia de la cintura) durante la edad adulta	Circunferencia cintura ≥ 94 - < 102 cm Circunferencia cintura ≥ 102 cm
2. Sea físicamente activo	Ser al menos moderadamente activo físicamente y seguir o superar las pautas nacionales.	Actividad física total moderada-vigorosa ≥ 150 min/semana Actividad física total moderada-vigorosa ≥ 75 min/semana Actividad física total moderada-vigorosa < 75 min/semana
	Limita los hábitos sedentarios	<i>No hay información para la operacionalización</i>
3. Consuma una dieta rica en cereales integrales, verduras, frutas y frijoles.	Consuma una dieta que proporcione al menos 30 g / día de fibra de fuentes alimenticias	Ingesta de fibra dietética ≥ 30 g/día Ingesta de fibra dietética ≥ 15 - < 30 g/día Ingesta de fibra dietética < 15 g/día
	Incluya en más comidas alimentos que contengan cereales integrales, verduras sin almidón, frutas y legumbres (legumbres) como frijoles y lentejas.	<i>No hay información para la operacionalización</i>
	Consuma una dieta rica en todo tipo de alimentos vegetales que incluya al menos cinco porciones o porciones (al menos 400 go 15 oz en total) de una variedad de verduras y frutas sin almidón todos los días.	Ingesta de frutas y verduras ≥ 400 g/día Ingesta de frutas y verduras ≥ 200 - < 400 g/día Ingesta de frutas y verduras < 200 g/día
	Si come raíces y tubérculos con almidón como alimentos básicos, también consuma verduras, frutas y legumbres (legumbres) sin almidón con regularidad, si es posible	<i>No hay información para la operacionalización</i>
4. Limitar el consumo de "comidas rápidas" y otros alimentos	Limite el consumo de alimentos procesados con alto contenido de grasas, almidones o azúcares, incluidas las	Porcentaje de kcal totales de alimentos ultraprocesados:

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

procesados con alto contenido de grasas, almidones o azúcares.	“comidas rápidas”, muchos platos preparados, bocadillos, alimentos de panadería y postres; y confitería (dulces)	Tercil 1 Tercil 2 Tercil 3
5. Limitar el consumo de carnes rojas y procesadas.	Si come carne roja, limite el consumo a no más de tres porciones por semana. Tres porciones equivalen aproximadamente a 350 - 500 g (aproximadamente 12 a 18 oz) de peso de carne roja cocinada. Consuma muy poca carne procesada, si es que la consume.	Carne roja < 500 g/semana y carne procesada < 21 g/semana Carne roja < 500 g/semana y carne procesada ≥ 21 – < 100 g/semana Carne roja ≥ 500 g/semana o carne procesada ≥ 100g/semana
6. Limite el consumo de bebidas azucaradas.	No consuma bebidas endulzadas con azúcar	Ingesta de bebidas azucaradas = 0 g/día Ingesta de bebidas azucaradas > 0 – ≤ 250 g/día Ingesta de bebidas azucaradas > 250 g/día
7. Limita el consumo de alcohol	Para la prevención del cáncer, es mejor no beber alcohol.	Sin ingesta de etanol = 0 g/día Ingesta actual de etanol > 0 - < 28 g/día Ingesta actual de etanol ≥ 28 g/día
8. No use suplementos para la prevención del cáncer.	Los suplementos dietéticos en dosis altas no se recomiendan para la prevención del cáncer; su objetivo es satisfacer las necesidades nutricionales solo a través de la dieta.	<i>No hay información para la operacionalización</i>
9. Para las madres: amamante a su bebé, si puede	Esta recomendación se alinea con el consejo de la Organización Mundial de la Salud, que recomienda que los bebés sean amamantados exclusivamente hasta los 6 meses y luego hasta los 2 años de edad o más junto con los alimentos complementarios apropiados.	<i>No aplicable a esta población</i>
10. Después de un diagnóstico de cáncer: siga nuestras recomendaciones si puede	All cancer survivors should receive nutritional care and guidance on physical activity from trained professionals. A menos que se indique lo contrario, y si puede, se recomienda a todos los sobrevivientes de cáncer que sigan las Recomendaciones para la prevención del cáncer en la medida de lo posible después de la etapa aguda del tratamiento.	<i>No aplicable a este estudio</i> <i>No aplicable a este estudio</i>

Fuente: Shams-White et al., 2019

De esta forma, la puntuación total del WCRF/ AICR osciló entre 0, nulo cumplimiento, hasta 7 puntos, máximo cumplimiento de las recomendaciones del WCRF/AICR. Además, se crearon terciles de cumplimiento de las recomendaciones a partir de la distribución de los controles, puntos de corte que fueron aplicados al grupo de casos:

- i. Mínimo cumplimiento (tercil 1: 0 a \leq 3 puntos)
- ii. Cumplimiento medio (tercil 2: 3,25 a \leq 3,75 puntos)
- iii. Máximo cumplimiento (tercil 3: 4 a \leq 7 puntos)

6.4 Antecedentes familiares de CaP

Los antecedentes de CaP de primer grado –padres, hermanos e hijos– fueron recogidos mediante la entrevista personal. Así, los sujetos fueron clasificados en:

- i. Sin antecedentes familiares de CaP de primer grado
- ii. Con antecedentes familiares de CaP de primer grado

6.5 Variables clínicas

✓ Comorbilidad: a los participantes se les preguntó si habían sido diagnosticados a lo largo de toda su vida de alguna de las siguientes patologías: Diabetes Mellitus (tipo 1 o 2), enfermedades cardiovasculares (accidente cerebrovascular, angina de pecho y/o infarto agudo de miocardio), enfermedades respiratorias (asma y/o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), hipertensión, enfermedades mentales (ansiedad y/o depresión) y cáncer previo al CaP. A partir de esto, se crearon dos categorías (Porreca *et al.*, 2018):

- i. Presencia de 2 o menos comorbilidades moderadas/graves

- ii. Presencia de 3 o más comorbilidades moderadas/graves
- ✓ Sintomatología urinaria: el *International Prostate Symptom Score (I-PSS)*, cuestionario validado en población española (Vela Navarrete *et al.*, 1994), fue seleccionado para evaluar la sintomatología prostática únicamente en los casos de CaP. Éste está basado en siete preguntas sobre síntomas urinarios (vaciado incompleto, frecuencia, intermitencia, urgencia, debilidad del flujo, esfuerzo y nicturia), junto con una última pregunta sobre calidad de vida. Todas estas preguntas son referidas al mes previo a la entrevista.

Son las siete primeras preguntas que versan sobre sintomatología urinaria las que se emplean para el cálculo de la puntuación total. Cada una de estas siete preguntas es puntuada de 0 a 5 puntos, donde la asignación de una mayor puntuación es indicativa de mayor severidad de los síntomas.

La puntuación global oscila entre 0 y 35 puntos (desde asintomático a muy sintomático). En este estudio, se adaptó la clasificación original de la *American Urological Association* (sintomatología urinaria leve, moderada y gravea) (Barry *et al.*, 1992, 2017), agregando la categoría "sin síntomas urinarios" para diferenciar entre los que no tenían síntomas y los que tenían síntomas leves. De esta forma, los sujetos fueron clasificados según la sintomatología urinaria en:

- i. Sin síntomas (0 puntos)
- ii. Sintomatología leve (1-7 puntos)
- iii. Sintomatología moderada (8-19 puntos)
- iv. Sintomatología severa (> 19 puntos)

- ✓ Agresividad del tumor: a partir de la historia clínica se recogió la puntuación de Gleason primario, secundario y total. Este sistema de puntuación fue desarrollado en 1974 por Donald Gleason y el grupo de Investigación *Veterans Administration Center* (Gleason, Mellinger and Ardvig, 1974). Está basado en la asignación de una puntuación a las dos principales áreas que conforman el tumor, asignando dos grados o puntuaciones para cada muestra recogida: un grado primario para describir las células que conforman el área más grande del tumor y un grado secundario para describir las células de la siguiente área más grande. Ambas puntuaciones oscilan entre 1 y 5, siendo el 1 asignado a tumores con un alto grado de diferenciación y el 5 para aquellos tumores con un pobre grado de diferenciación (Epstein, 2010). Posteriormente, en 2013, el Dr. Epstein propone un sistema de clasificación de la agresividad tumoral que es adoptado por la *International Society of Urological Pathology* (ISUP) (Pierorazio *et al.*, 2013; Epstein *et al.*, 2015), la cual establece la existencia de 5 grupos de grados construidos a partir del patrón de Gleason. En la Tabla 6 puede observarse la correspondencia existente entre el patrón de Gleason, puntuación de Gleason total, los grupos de grados de la clasificación ISUP y la recategorización de la agresividad empleada en este estudio basada en estudios previos (Neuzillet *et al.*, 2019).

Tabla 6: Correspondencia entre patrón de Gleason, puntuación de Gleason total, grupos de grados de la ISUP y clasificación de la agresividad del tumor.

Patrón de Gleason	Gleason total	Grupos de grados ISUP	Agresividad
3+3	6	ISUP 1	Baja agresividad
3+4	7	ISUP 2	
4+3	7	ISUP 3	
4+4, 3+5, 5+3	8	ISUP 4	Alta agresividad
4+5, 5+4, 5+5	9-10	ISUP 5	

Fuente: Elaboración propia

De esta forma, fueron dos las categorías de agresividad establecidas:

- i. Baja agresividad (ISUP 1 - 2)
 - ii. Alta agresividad (ISUP 3 - 5)
- ✓ Extensión del tumor: a partir del PSA previo al diagnóstico, TNM clínico y patológico se construyeron los estadios pronósticos de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Tabla 7) (Buyyounouski *et al.*, 2017).

Tabla 7: Estadios pronósticos de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Estadio	T	N	M	PSA	Grupo ISUP
I	cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	<10 ng/ml	1
IIA	cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 y <20 ng/ml	1
	cT2b-c	N0	M0	<20 ng/ml	1
IIB	T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	3-4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20 ng/ml	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Cualquiera	1-4
IIIC	Cualquiera	N0	M0	Cualquiera	5
IVA	Cualquiera	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera
IVB	Cualquiera	Cualquiera	M1	Cualquiera	Cualquiera

Fuente: Elaboración propia

A partir de ello, el tumor se clasificó de acuerdo a su extensión como:

- i. Tumor localizado (estadio I-III A)
- ii. Tumor localmente avanzado (estadio IIIB-IVA)
- iii. Tumor metastásico (estadio IVB)

6.6 Variables relacionadas con la exposición

- ✓ Duración del sueño: fue evaluada mediante un cuestionario autoinformado empleado internacionalmente para informar acerca de los hábitos de sueño, el *Munich ChronoType Questionnaire* (MCTQ) (Roenneberg, Wirz-Justice and Merrow, 2003). Este cuestionario fue referido en dos momentos de la vida: i) a los 40 años; y ii) el año previo a la entrevista.

El MCTQ es una herramienta que recopila información acerca del horario habitual de sueño distinguiendo entre los días laborales y los días libres. Se incluyen preguntas cómo son: la hora de acostarse, tiempo de latencia para conciliar el sueño, hora de despertarse, hora de levantarse y tiempo al aire libre. Esto permite conocer: i) la hora de inicio del sueño, calculado como la hora de acostarse más tiempo de latencia para conciliar del sueño; y ii) la hora de finalización del sueño, hora de despertar informada.

La duración del sueño a los 40 años y el año previo fue calculada como la diferencia entre la hora de finalización del sueño y la hora de inicio del sueño, medido en horas. Además, se realizó una media ponderada entre los días laborales y los días libres (Figura 18).

Figura 18: Cálculo de la duración del sueño.

$$\text{Duración del sueño} = \frac{(\text{duración del sueño en días laborales} \times \text{número de días laborales} + \text{duración del sueño en días libres} \times \text{número de días libres})}{7}$$

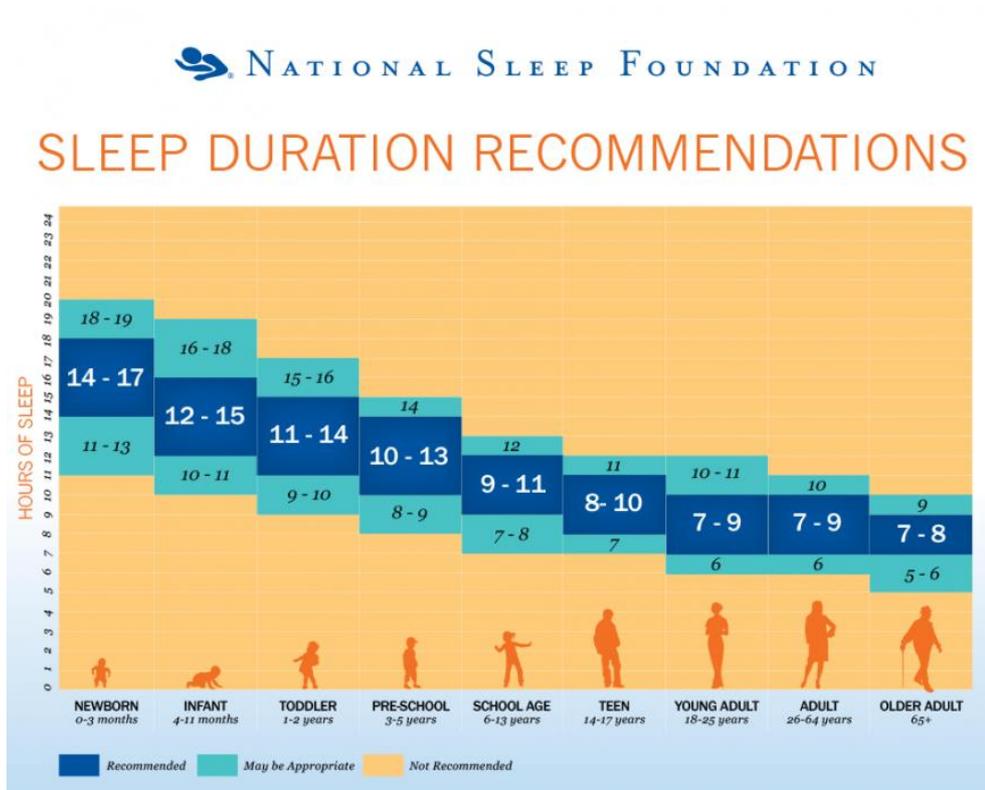
Fuente: Elaboración propia

A partir del cálculo de la duración del sueño, los participantes se clasificaron de acuerdo con las recomendaciones estadounidenses de la NSF para adultos con edad comprendida entre los 26 y 64 años (Hirshkowitz *et al.*, 2015), siendo la duración del sueño (Figura 19):

- i. Recomendada ($\geq 7:00$ - $\leq 9:00$ horas)
- ii. Podría ser apropiada ($\geq 6:00$ - $< 7:00$ horas ó $> 9:00$ - $\leq 10:00$ horas)

iii. No recomendada (< 6:00 h ó > 10:00 horas)

Figura 19: Recomendaciones sobre la duración del sueño National Sleep Foundation (NSF).



Fuente: Hirshkowitz et al., 2015

- ✓ Cronotipo se calculó utilizando también el Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ), referido a los 40 años y el año previo a la entrevista (Roenneberg, Wirz-Justice and Mewro, 2003). Junto con el cálculo de la duración del sueño, esta herramienta permite calcular el “*midsleep on free days*” (MSF) o punto medio del sueño en días libres, donde los horarios de sueño están menos influenciados por el trabajo, y el “*mid-sleep on free days corrected for sleep*

debt on work days” (MSFsc) o punto medio del sueño en días libres corregido por el exceso de sueño en comparación a días laborables (Figura 20).

Figura 20: Cálculo del punto medio del sueño en días libres (MSF) y corregido por el exceso de sueño en comparación a días laborables (MSFsc).

$$\mathbf{MSF} = (\text{inicio del sueño en día libre} + \text{duración del sueño en día libre}) / 2$$

$$\mathbf{MSFsc} = \text{MSF} - [(\text{duración del sueño en un día libre} - \text{duración del sueño en un día laboral}) / 2]$$

Fuente: Elaboración propia

A partir del MSFsc, los participantes se clasificaron en función de su cronotipo en:

- i. Matutinos (MSFsc < 4:00 h)
- ii. Intermedios (MSFsc ≥ 4:00 - ≤ 5:00 h)
- iii. Nocturnos (MSFsc > 5:00 h)

Para una mejor comprensión de cómo fue calculado el cronotipo, puede consultarse la Figura 21.

Figura 21: Ejemplo de la clasificación del cronotipo atendiendo al punto medio del sueño en días libres corregido por el exceso de sueño en comparación a días laborables (MSFsc).



Fuente: Elaboración propia

Junto con el empleo del MCTQ, para aquellos sujetos que realizaron la recogida de muestras de saliva se empleó adicionalmente el cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg (MEQ) haciendo referencia al momento de la entrevista (Anexo IV). Este cuestionario está constituido por 19 preguntas con 4 o 5 respuestas posibles, las cuales son puntuadas de 0 a 6. La puntuación final del cuestionario puede oscilar entre 16 y 81 puntos, permitiendo la clasificación en 3 cronotipos genéticos:

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

- i. Matutinos (≥ 59 puntos)
- ii. Intermedios (42-58 puntos)
- iii. Nocturnos (≤ 41 puntos)

Posteriormente, dado el bajo tamaño muestral, para el que se realizó la determinación de melatonina en saliva, se llevó a cabo la recategorización en:

- i. Matutinos (≥ 59 puntos)
 - ii. Intermedios-Nocturnos (≤ 58 puntos)
- ✓ Calidad del sueño: Esta variable fue medida únicamente para los sujetos a los que se les recogió muestras de saliva, empleándose el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) referido al mes previo a la entrevista (Buysse *et al.*, 1989; Hita-Contreras *et al.*, 2014) (Anexo V). Este cuestionario está constituido por 19 items, originando 7 componentes (calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, alteraciones del sueño, medicación para dormir y disfunción diurna). Cada componente es puntuado con 0-3 puntos, así la puntuación total oscilará entre 0-21 puntos, donde una mayor puntuación será indicativa peor calidad del sueño. Finalmente, los participantes fueron clasificados en:
- i. Buena calidad del sueño (≤ 5 puntos)
 - ii. Mala calidad del sueño (> 5 puntos).
- ✓ Turno de trabajo: Los datos del historial ocupacional se obtuvieron para todos los trabajos realizados durante al menos 1 año, incluyendo la empresa, la localización, la actividad de la empresa, el cargo que ocupaba el participante, las fechas de inicio y finalización, el nivel de actividad física, las horas

trabajadas al día, horario de trabajo, y los turnos de trabajo para cada trabajo que el participante decía haber desarrollado.

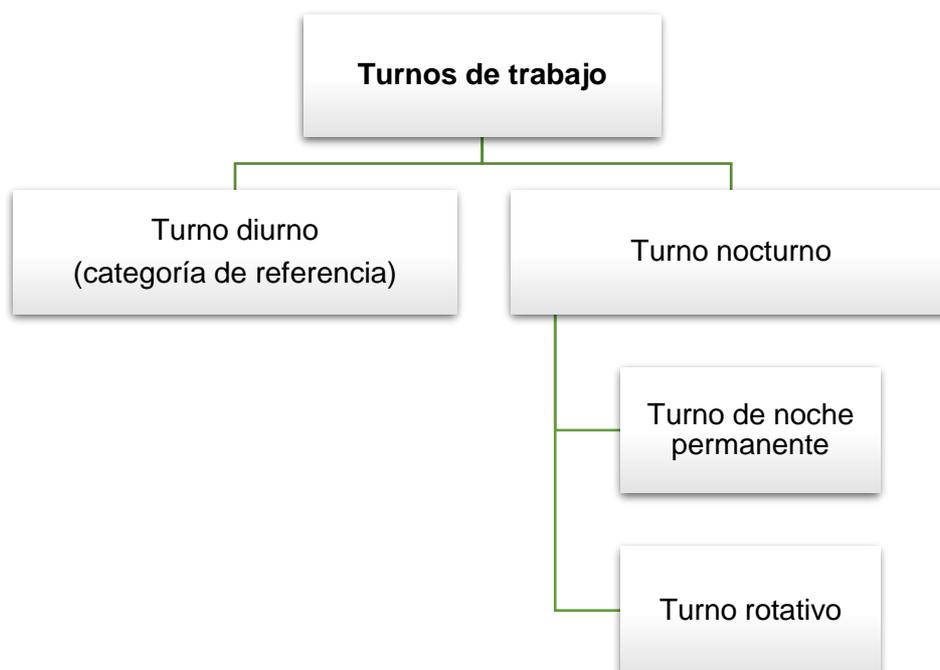
El turno de trabajo se diferenció entre diurno y nocturno. Se definió el trabajo de turno nocturno como aquel que implicaba trabajar parcial o totalmente, al menos durante 3 horas, entre las 22:00 y las 6:00 horas, con al menos 3 turnos al mes, de acuerdo a la definición legal en España, presente en el Estatuto de los Trabajadores (Núm, 2015).

Siguiendo las recomendaciones de la IARC (IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019), dentro del trabajo de turno nocturno se incluyó y diferenció (Figura 22):

- i. Turno nocturno permanente: definido como aquel que sólo incluía turnos de noche, sin turnos matutinos ni vespertinos.
- ii. Turno rotativo: definido como cualquier trabajo que incluía rotación entre turnos matutinos, vespertinos y nocturnos.

El grupo de referencia lo constituyeron todos los hombres que nunca tuvieron un trabajo con turno nocturno, es decir, aquellos que siempre habían tenido turno diurno. Los trabajadores en turnos rotativos sin turnos de noche no se consideraron dentro del turno nocturno rotativo y se incluyeron en el grupo de referencia (trabajo diurno). Si un sujeto informaba haber trabajado en ambos tipos de trabajo nocturno, tanto permanente de noche como rotativo, se consideró su duración, en años, incluyéndose en aquella categoría de turno de trabajo que había supuesto una mayor duración.

Figura 22: Clasificación de los turnos de trabajo de acuerdo a las recomendaciones de la IARC.



Fuente: Elaboración propia

Siguiendo con las recomendaciones de la IARC, para los sujetos con turno nocturno (noche permanente y rotativo), se calcularon los siguientes indicadores de turno nocturno (Stevens *et al.*, 2011): duración acumulada del trabajo nocturno e intensidad del trabajo nocturno.

Duración acumulada del trabajo nocturno: definida como el total de años en turno de noche. Fue categorizada en función de la distribución de los terciles en el grupo control, aplicando estos puntos de corte al grupo de casos:

- i. Tercil 1 (T1): ≤ 7 años
- ii. Tercil 2 (T2): $> 7 - \leq 26$ años
- iii. Tercil 3 (T3): > 26 años

Intensidad del trabajo nocturno: número de turnos nocturnos realizados por año. Se categorizó empleando la distribución de los terciles en el grupo control, cuyos puntos de corte fueron aplicados al grupo de casos:

- i. Tercil 1 (T1): ≤ 69 noches en turno nocturno/año
- ii. Tercil 2 (T2): $> 69 - \leq 250$ noches en turno nocturno/año
- iii. Tercil 3 (T2): > 250 noches en turno nocturno/año

- ✓ Ritmo de melatonina: Los niveles de melatonina en saliva en un periodo de 24 horas fueron medidos en pg/ml a partir de la recogida de las 6 muestras. Esto permitió la determinación de:

Amplitud: pico máximo de melatonina alcanzado (pg/ml). La mediana de los controles fue empleada como punto de corte para discernir entre:

- i. Baja amplitud (<37.9 pg/ml)
- ii. Alta amplitud (≥ 37.9 pg/ml)

Acrofase: hora a la que se produce el pico máximo de producción de melatonina. La mediana de los controles fue empleada como punto de corte para clasificar a lo sujetos en:

- i. Acrofase temprana (≤ 0 horas)
- ii. Acrofase tardía (> 0 horas)

7 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, calculando la media y desviación estándar (DE) de las variables cuantitativas continuas. Para las variables cualitativas de interés se calculó la distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Se compararon las características de casos de CaP y controles. Para evaluar el nivel de significación estadística de las diferencias observadas en variables continuas se empleó la t de Student, la prueba U de Mann-Whitney, ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis, tras comprobar la normalidad de estas variables. Para evaluar el nivel de significación estadística de las diferencias observadas en las variables categóricas se empleó la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

A continuación, se describe el análisis de datos para cada uno de los objetivos planteados:

Primer objetivo: Estimar el número de horas de sueño medias en población sana y población con CaP y analizar su relación con el CaP en función de la agresividad del tumor.

Segundo objetivo: Analizar la asociación entre cronotipo de la persona –matutino, vespertino e intermedio– y el riesgo de CaP, considerando la agresividad tumoral.

Tercer objetivo: Evaluar el impacto del turno de trabajo –diurno, permanente de noche y rotativo– sobre el riesgo de CaP en función de la agresividad del tumor.

Se realizó la descripción de las variables de interés, así como de las características de los controles en función de las categorías de duración de sueño, cronotipo y turno de trabajo y se analizaron las diferencias observadas.

Para analizar la asociación entre la duración del sueño, cronotipo y turnos de trabajo y CaP se calcularon odds ratios crudas (ORc), ajustadas (ORa) y los

intervalos de confianza del 95% (IC 95%), empleando modelos de regresión logística multivariantes.

Para evaluar la asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP, la categoría de referencia fue el grupo de participantes con una duración del sueño recomendada. Para estimar la asociación entre el cronotipo y el CaP, fueron los sujetos matutinos la categoría de referencia y para evaluar la asociación entre los turnos de trabajo y el CaP, la categoría de referencia estuvo constituida por los trabajadores diurnos.

Además, se estimaron ORc y ORa, junto con los IC al 95% para la asociación entre los indicadores de turno de trabajo (duración acumulada e intensidad del trabajo nocturno), y el riesgo de CaP. Para estimar esta asociación, los participantes que nunca habían trabajado en turno nocturno (trabajadores en turno diurno) fueron considerados la categoría de referencia. Además, estos análisis fueron estratificados por la agresividad tumoral.

Se utilizó la información de estudios previos para la construcción de un Gráfico Acíclico Dirigido (DAG) que incluía los posibles factores de confusión de la asociación entre hábitos de sueño y el riesgo CaP, empleando así criterios epidemiológicos y estadísticos para la construcción de los modelos de regresión logística multivariantes. Las variables consideradas como posibles confusoras en dichas asociaciones fueron las siguientes: edad, nivel educacional, antecedentes familiares de primer grado de CaP, nivel de actividad física y hábito tabáquico.

Cuarto objetivo: *Evaluar si el cronotipo se comporta como un modificador del efecto de los turnos de trabajo, así como los hábitos de sueño del individuo sobre el riesgo de CaP.*

Para valorar la interacción del cronotipo en la asociación entre el CaP y cada una de las variables de interés (turnos de trabajo, duración acumulada e intensidad del turno de trabajo nocturno), se creó una variable nueva, generada como resultado del producto entre ellas. Esta nueva variable fue integrada en el modelo de regresión logística multivariable y se compararon ambos modelos mediante el test de la razón de verosimilitud: el modelo con todas las variables salvo el término de interacción y otro modelo al que se añadió la variable de interacción.

Quinto objetivo: *Valorar el ritmo de secreción de melatonina en muestras biológicas de varones con CaPy varones sanos y su asociación con el CaP.*

El ritmo de melatonina fue representado tanto para casos como para controles. Además, ambos grupos fueron estratificados por cronotipo, para el grupo de casos se llevó a cabo la representación de acuerdo a sintomatología urinaria, agresividad y extensión tumoral.

Las variaciones en los niveles de melatonina se estimaron mediante la ecuación de estimación generalizada (GEE) sobre los niveles de melatonina transformada en ln e integrando todas las medidas sucesivas con una matriz de correlación no estructurada. Así, el exponencial del coeficiente de regresión menos 1 representa la diferencia relativa media en los niveles de melatonina en los casos con respecto a los controles en todos los tiempos. Para estimar la

asociación entre amplitud, acrofase y CaP, se emplearon modelos de regresión logística multivariable, estimándose ORc y ORa, junto con los IC al 95%.

Todos los tests estadísticos se realizaron a dos colas y la significación estadística se estableció para valores de $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico Stata v.15 (Stata Corp., 2017, College Station, Tx, EE.UU.). El ritmo circadiano medio de la melatonina se representó mediante R v.4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) y ggplot2 v.3.3.3.

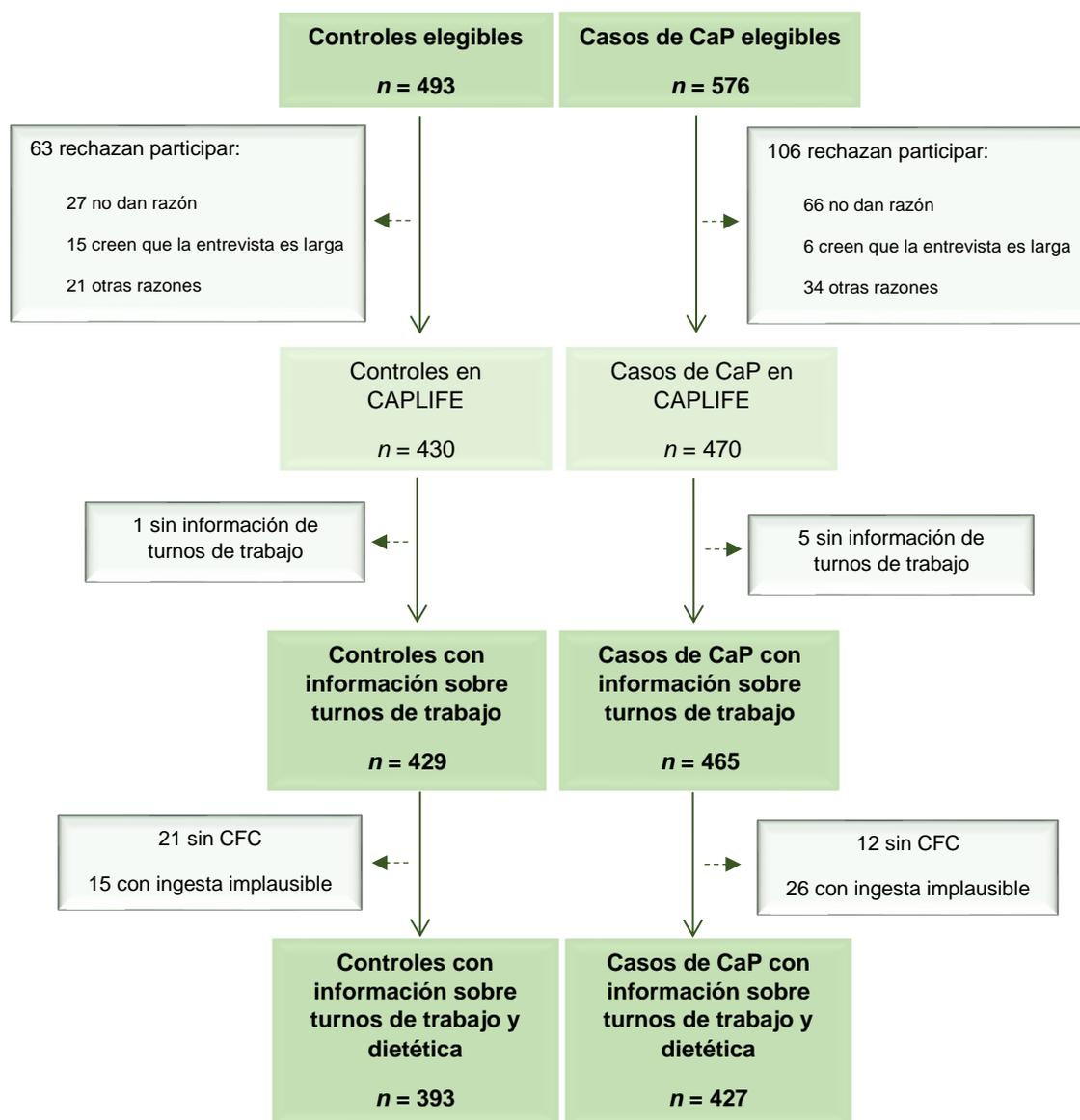
RESULTADOS

1 Población de estudio

Durante el periodo de reclutamiento del estudio CAPLIFE, se invitó a participar a 493 controles y 576 casos de CaP, todos ellos pertenecientes al área de referencia de los hospitales participantes y que cumplían con los criterios de selección. En la Figura 23 se muestra el diagrama de flujo de la muestra del presente estudio. Del total de controles y casos de CaP invitados a participar, 63 controles (12,8%) y 106 casos (18,4%) rehusaron participar por los motivos que se reflejan en la figura. De esta forma, CAPLIFE incluyó un total de 430 controles y 470 casos que accedieron voluntariamente a participar en el estudio. De ellos, 1 control y 5 casos no disponían de información sobre de turnos de trabajo por finalizar la entrevista antes de llegar a estas cuestiones. De esta forma, la muestra del presente análisis estuvo finalmente constituida por 429 controles y 465 casos de CaP.

Para las variables dietéticas la muestra se redujo a 393 controles y 427 casos, al considerar únicamente los participantes que disponían de CFC e ingesta dietética dentro de unos límites plausibles (800 kcal/día - 4000 kcal/día).

Figura 23: Diagrama de flujo de la muestra de estudio.



2 Descripción de la población de estudio

2.1 Variables sociodemográficas

La distribución de las variables sociodemográficas de casos de CaP y controles se muestra en la Tabla 8. Los casos de CaP fueron ligeramente mayores que los controles, 67,7 años (DE 7,5) vs. 66,1 años (DE 7,9), respectivamente (p -valor = 0,004). Cabe señalar que el 53,3% de los casos de CaP y el 54,5% de los controles tenían una edad comprendida entre los 55 y 69 años. Tanto los casos como los controles tuvieron mayoritariamente estudios secundarios (el 51,6% de los casos y el 50,4% de los controles), siendo ligeramente inferior la frecuencia de estudios universitarios entre los casos, 17,4%, que entre los controles, 21,4%, (p -valor = 0,285).

Los participantes de CAPLIFE, de ambos grupos, mayoritariamente eran jubilados (el 68,2% de los casos y el 66,9% de los controles) y estaban casados o viviendo en pareja (el 83,0% tanto de casos como de controles).

Tabla 8: Distribución de las variables sociodemográficas de casos de CaP y controles.

	Controles N = 429	Casos de CaP N = 465	p-Valor
Edad (años), media (DE)	66,1 (7,9)	67,7 (7,5)	0,004
Edad (años), n (%)			0,062
40–54	42 (9,8)	28 (6,0)	
55–69	234 (54,5)	248 (53,3)	
70–80	153 (35,7)	189 (40,7)	
Nivel de estudios, n (%)			0,285
Primaria	121 (28,2)	144 (31,0)	
Secundaria	216 (50,4)	240 (51,6)	
Universitarios	92 (21,4)	81 (17,4)	
Condición laboral, n (%)			0,662
Jubilado	287 (66,9)	317 (68,2)	
Empleado	114 (26,6)	113 (24,3)	
Desempleado	28 (6,5)	35 (7,5)	
Estado civil, n (%)			0,991
Casado o viviendo en pareja	356 (83,0)	386 (83,0)	
Ni casado ni viviendo en pareja	73 (17,0)	79 (17,0)	

DE, desviación estándar.

2.2 Variables antropométricas y de estilos de vida

La distribución de las variables antropométricas y relacionadas con los estilos de vida pueden observarse en la Tabla 9. En relación a las variables antropométricas, el IMC fue muy similar entre casos, 28,2 kg/m² (DE 4,0), y controles, 28,5 kg/m² (DE 4,0). Cabe destacar el elevado porcentaje de participantes, tanto casos como controles, con sobrepeso u obesidad, el 79,4% y 81,5%, respectivamente.

La mayoría de sujetos (54,0% de los casos y 55,7% de los controles) eran exfumadores, y en torno al 20,0% de los participantes de ambos grupos fumaban

en el momento de la entrevista, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

El nivel de actividad física fue recogido tanto en el tiempo ocupacional como recreacional, de forma global, y se crearon tres categorías en función del nivel de actividad física: bajo, moderado y alto nivel de actividad física (véase Tabla 2). No se apreciaron diferencias notorias en relación al nivel de actividad física, siendo ligeramente inferior el porcentaje de casos que realizaba un alto nivel de actividad física, 12,0% de los casos vs. 14,9% de los controles (p-valor = 0,170).

Junto con el nivel de actividad física, se evaluó el sedentarismo. La media de horas diarias sentados fue ligeramente superior en los casos, 7,6 horas/día (DE 3,5), frente a 7,4 horas/día (DE 3,2) entre los controles. Además, aproximadamente una cuarta parte de nuestra población de estudio (el 26,5% de los casos y el 24,6% de los controles) estaban situados en el tercil 3, indicativo de pasar como mínimo 9 horas diarias sentados.

En relación a la información dietética, se observó una media calórica elevada, especialmente entre los casos, 2490,9 kcal/día (DE 614,6), frente a 2402,7 kcal/día (DE 651,4) en el grupo control (p-valor = 0,024). Al valorar la adherencia al patrón de dieta mediterránea, en ambos grupos fue muy similar, 36,6 puntos (DE 3,1) en casos, 36,7 puntos en controles (DE 3,3). Sin embargo, el consumo de alcohol fue superior entre los sujetos con cáncer, 13,6 g/día (DE 17,0), vs. 11,3 g/día (DE 14,4) en controles (p-valor = 0,357). Además, a partir del consumo medio diario de alcohol se crearon 3 categorías de cumplimiento de acuerdo a las recomendaciones de la WCRF/AICR: i) cumplen (0 g/día); ii) cumplen

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

parcialmente ($>0 - \leq 28$ g/día); iii) no cumplen con la recomendación (>28 g/día). Cuando se analizó esta variable, se observó un mayor porcentaje de casos de CaP, 16,2%, que no cumplían con esta recomendación, frente al 10,4% de los controles (p-valor = 0,051).

Tabla 9: Distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida de casos de CaP y controles.

	Controles N = 429	Casos de CaP N = 465	p-Valor
IMC, media (DE)	28,5 (4,0)	28,2 (4,0)	0,523
IMC, n (%)			0,485
Normopeso	75 (17,5)	96 (20,6)	
Sobrepeso	229 (52,4)	238 (51,2)	
Obesidad	125 (29,1)	131 (28,2)	
Hábito tabáquico, n (%)			0,701
Nunca fumador	111 (25,9)	118 (25,4)	
Exfumador	239 (55,7)	251 (54,0)	
Fumador actual	79 (18,4)	96 (20,6)	
Actividad física, n (%)			0,170
Baja	146 (34,0)	184 (29,6)	
Moderada	219 (51,1)	225 (48,4)	
Alta	64 (14,9)	56 (12,0)	
Sedentarismo (horas/día), media (DE)	7,4 (3,2)	7,6 (3,5)	0,485
Sedentarismo, n (%)			0,704
T1 (≤ 6 h/día)	195 (45,7)	200 (43,1)	
T2 ($> 6 - \leq 9$ h/día)	127 (29,7)	142 (30,5)	
T3 (> 9 h/día)	105 (24,6)	123 (26,5)	
Pérdidas	2	-	
Ingesta calórica[^] (Kcal/día), media (DE)	2402,7 (651,4)	2490,9 (614,6)	0,024
Consumo de alcohol[^] (g/día), media (DE)	11,3 (14,4)	13,6 (17,0)	0,357
Consumo de alcohol[^] (g/día), n (%)			0,051
0	71 (18,1)	77 (18,0)	
$> 0 - \leq 28$	281 (71,5)	281 (65,8)	
> 28	41 (10,4)	69 (16,2)	
Adherencia a un patrón de dieta mediterránea[^], media (DE)	35,1 (4,0)	34,9 (3,8)	0,622

DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; T, Tercil; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research

[^]La información dietética estuvo disponible para un total de 393 controles y 427 casos.

Cumplimiento de las recomendaciones del WCRF/AIRC para la prevención del cáncer

Al comparar finalmente, la puntuación global obtenida para el cumplimiento de las recomendaciones de la WCRF/AIRC, recomendaciones que tienen en cuenta estos estilos de vida mencionados anteriormente, pero de una manera conjunta: grasa corporal, actividad física y dieta, se observó un cumplimiento ligeramente inferior en los casos, 3,3 puntos (DE 0,9), frente a 3,5 puntos (DE 1,0) en el grupo control, (p-valor = 0,026). Un alto cumplimiento de estas recomendaciones (tercil 3) fue minoritario entre los casos que en los controles (27,4% vs. 31,6%) (p-valor=0,052) (Tabla 10).

Tabla 10: Cumplimiento de las recomendaciones del WCRF/AIRC en casos de CaP y controles.

	Controles N = 429	Casos de CaP N = 465	p-Valor
Puntuación WCRF/AICR [^] , media (DE)	3,5 (1,0)	3,3 (0,9)	0,026
Puntuación WCRF/AICR [^] , n (%)			0,052
T1 (0 a ≤ 3 puntos)	155 (39,4)	203 (47,9)	
T2 (3,25 a ≤ 3,75 puntos)	114 (29,0)	105 (24,8)	
T3 (4 a ≤ 7 puntos)	124 (31,6)	116 (27,4)	
Pérdidas		3	

DE, desviación estándar; T, Tercil; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research

[^]La información dietética estuvo disponible para un total de 393 controles y 427 casos.

2.3 Antecedentes familiares de CaP y variables clínicas

En la Tabla 11 se muestra la distribución de los antecedentes familiares de CaP y las variables clínicas, incluyendo comorbilidades, sintomatología urinaria, agresividad tumoral y extensión tumoral, estas tres últimas variables únicamente medidas para casos.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

En relación a los antecedentes familiares de primer grado de CaP, como cabía esperar, fue más frecuente la presencia de un padre o hermano que había desarrollado este tumor entre los casos, 21,8%, que entre los controles, 10,5% ($p < 0,001$).

El número de comorbilidades fue categorizado en: i) 0-2 comorbilidades; ii) ≥ 3 comorbilidades. La presencia de comorbilidades fue muy similar entre casos y controles; el 6,7% y el 7,0%, respectivamente, presentaban 3 o más comorbilidades.

Centrándonos en el grupo de los casos, aproximadamente una cuarta parte (27,4%) no presentaban sintomatología urinaria alguna (0 puntos), el 38,9% presentaban sintomatología urinaria leve, y en el 7,1% de los casos los síntomas urinarios eran severos.

El 99,9% de los casos incluidos en el estudio presentaron un adenocarcinoma, a excepción de 1 sujeto que presentaba un carcinoma de tipo neuroendocrino. Este sujeto no pudo ser clasificado de acuerdo a la clasificación ISUP. En relación a la agresividad del tumor, el 57,8% fueron tumores de muy baja agresividad (ISUP 1), mientras que el 15,5% presentaron un tumor de muy alta agresividad (ISUP 4-5). Además, el 76,1% de los tumores fueron diagnosticados en un estadio localizados, y una minoría, el 5,2%, eran tumores metastásicos, de acuerdo a la clasificación de la AJCC.

Tabla 11: Distribución de las variables clínicas y antecedentes familiares de casos de CaP y controles.

	Controles N = 429	Casos de CaP N = 465	P-Valor
Antecedentes familiares de CaP, n (%)			<0,001
No	384 (89,5)	363 (78,2)	
Sí	45 (10,5)	101 (21,8)	
Pérdidas	-	1	
Comorbilidades, n (%)			0,839
0-2	398 (93,0)	434 (93,3)	
≥3	30 (7,0)	31 (6,7)	
Pérdidas	1	-	
Sintomatología urinaria, n (%)			
Sin síntomas (0 puntos)		127 (27,4)	
Leve (1–7 puntos)		180 (38,9)	
Moderada (8–19 puntos)		123 (26,6)	
Severa (20–35 puntos)		33 (7,1)	
Pérdidas		2	
Agresividad del tumor^β, n (%)			
ISUP 1		268 (57,8)	
ISUP 2		86 (18,5)	
ISUP 3		38 (8,2)	
ISUP 4		48 (10,3)	
ISUP 5		24 (5,2)	
Agresividad del tumor^β, n (%)			
Baja agresividad (ISUP 1 - 2)		354 (76,3)	
Alta agresividad (ISUP 3 - 5)		110 (23,7)	
Grupos de estadios pronósticos del AJCC, n (%)			
Localizado		355 (76,1)	
Localmente avanzado		86 (18,5)	
Metastásico		24 (5,2)	

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ISUP, International Society of Urological Pathology.

^βUn caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

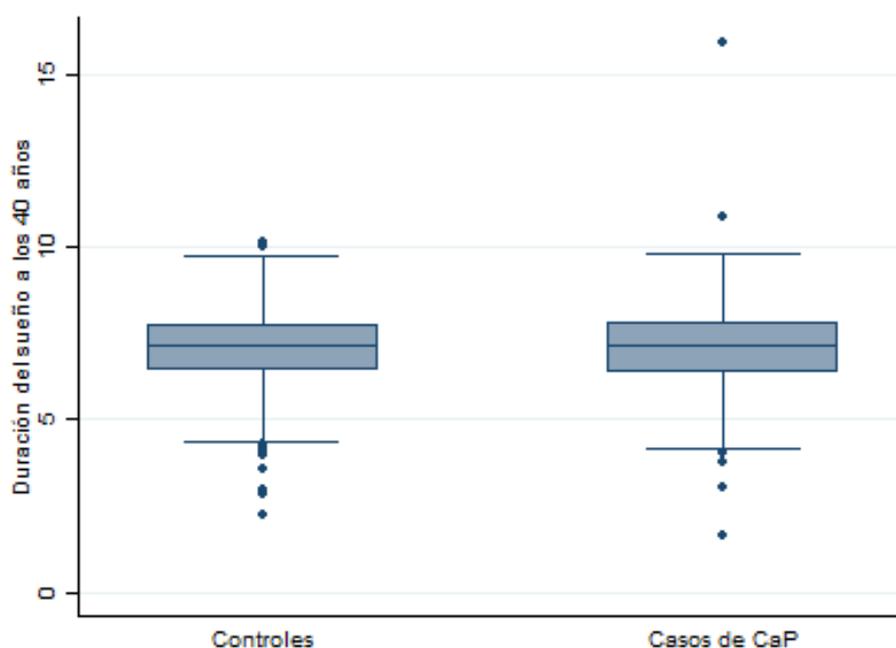
3 Resultados obtenidos por objetivo planteado

A continuación, se presentarán por separado los resultados correspondientes a cada uno de los objetivos planteados en esta tesis doctoral.

3.1 Primer objetivo: Estimar el número de horas de sueño medias en población sana y población con CaP y analizar su relación con el CaP en función de la agresividad del tumor.

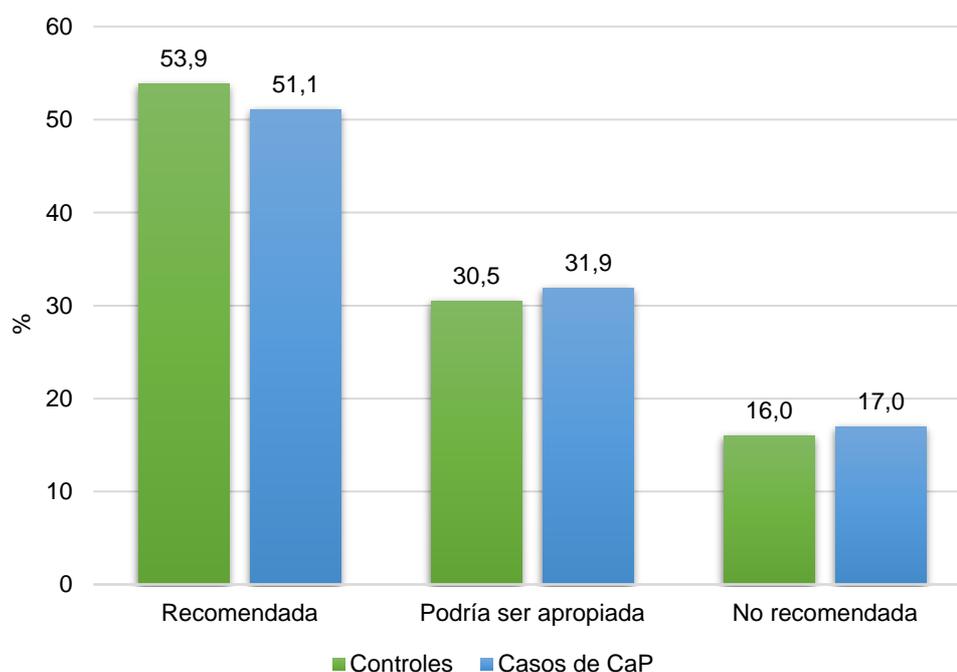
La duración promedio del sueño a los 40 años fue calculada a partir de la duración del sueño en días laborables y días libres, recogida mediante el empleo del MCTQ. Ésta se situó en 7 horas/día tanto en casos como en controles. Cabe destacar que en el grupo de casos de CaP se observaron duraciones del sueño más extremas y, por tanto, no recomendadas. El diagrama de caja de la duración media del sueño de casos y controles se muestra en la Figura 24. La información que ha permitido la elaboración de las figuras que a continuación se presentan puede ser consultada en las tablas incluidas en el Anexo VI (Tablas A y B).

Figura 24: Diagrama de caja de la duración promedio del sueño a los 40 años en casos de CaP y controles.



A partir de la duración promedio del sueño a los 40 años, se clasificó a los sujetos de acuerdo a su cumplimiento con las recomendaciones de la NSF. De esta forma, la duración del sueño se clasificó en: i) recomendada ($\geq 7:00 - \leq 9:00$ horas); ii) podría ser apropiada ($\geq 6:00 - < 7:00$ horas ó $> 9:00 - \leq 10:00$ horas); iii) no recomendada ($< 6:00$ h ó $> 10:00$ horas). La Figura 25 muestra el grado de cumplimiento con las recomendaciones de la NSF en ambos grupos. El 51,1% de los casos vs. el 53,9% de los controles, cumplían con la recomendación de duración de sueño, mientras que el 17,0% de los casos y el 16,0% de los controles no dormían una cantidad de sueño adecuada, ya fuera por exceso o por defecto, diferencias estadísticamente no significativas (p -valor = 0,709).

Figura 25: Cumplimiento de las recomendaciones duración del sueño de la National Sleep Foundation (NSF) en casos de CaP y controles.



Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

A continuación, en la Tabla 12, se muestran las características sociodemográficas del grupo control según su cumplimiento con las recomendaciones de duración del sueño de la NSF. Se observó que los controles con una duración del sueño no recomendada tenían, ligeramente una menor edad [64,2 años (DE 7,5) vs. 66,4 años (DE 8,4)], tenían con menor frecuencia estudios primarios (13,2% vs. 34,5%), y eran menos frecuentemente desempleados (el 2,9% vs. el 7,9%) que los controles con una duración recomendada (p-valor<0,05).

Tabla 12: Descripción de las variables sociodemográficas del grupo control según la duración del sueño.

Duración del sueño	Controles* N = 425			P-Valor
	Recomendada N = 229	Podría ser recomendada N = 128	No recomendada N = 68	
Edad (años), media (DE)	66,4 (8,4)	66,7 (6,9)	64,2 (7,5)	0,002
Edad (años), n (%)				0,232
40–54	23 (10,0)	9 (7,0)	9 (13,2)	
55–69	116 (50,7)	74 (57,8)	41 (60,3)	
70–80	90 (39,3)	45 (36,2)	18 (26,5)	
Nivel de estudios, n (%)				0,001
Primaria	79 (34,5)	33 (25,8)	9 (13,2)	
Secundaria	96 (41,9)	74 (57,8)	43 (63,2)	
Universitarios	54 (23,6)	21 (16,4)	16 (23,5)	
Condición laboral, n (%)				0,012
Jubilado	144 (62,9)	99 (77,3)	42 (61,8)	
Empleado	67 (29,2)	21 (16,4)	24 (35,3)	
Desempleado	18 (7,9)	8 (6,3)	2 (2,9)	
Estado civil, n (%)				0,197
Casado o viviendo en pareja	183 (79,9)	109 (85,2)	60 (88,2)	
Ni casado ni viviendo en pareja	46 (20,1)	19 (14,8)	8 (11,8)	

DE, desviación estándar

*La duración promedio del sueño no estuvo disponible para 4 controles, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

En la tabla 13, se muestran las características antropométricas y de estilos de vida de los controles de acuerdo a su cumplimiento con las recomendaciones de duración del sueño de la NSF. En comparación a los sujetos que cumplían con las recomendaciones de sueño, aquellos que no lo hacían eran más activos físicamente (26,5% vs. el 13,5%), y al mismo tiempo, menos sedentarios (59,7% vs. 40,8%) (p-valor<0,05).

Tabla 13: Descripción de las variables antropométricas y de estilos de vida del grupo control según la duración del sueño.

Duración del sueño	Controles* N = 425			P-Valor
	Recomendada N = 229	Podría ser recomendada N = 128	No recomendada N = 68	
IMC, media (DE)	28,5 (4,1)	28,4 (3,9)	28,5 (3,6)	0,938
IMC, n (%)				0,384
Normopeso	37 (16,2)	25 (19,5)	13 (19,1)	
Sobrepeso	129 (56,3)	59 (46,1)	38 (55,9)	
Obesidad	63 (27,5)	44 (34,4)	17 (25,0)	
Hábito tabáquico, n (%)				0,753
Nunca fumador	56 (24,5)	35 (27,3)	19 (27,9)	
Exfumador	131 (57,2)	66 (51,6)	39 (57,4)	
Fumador actual	42 (18,3)	27 (21,1)	10 (14,7)	
Actividad física, n (%)				0,026
Baja	78 (34,1)	50 (39,1)	16 (23,5)	
Moderada	120 (52,4)	64 (50,0)	34 (50,0)	
Alta	31 (13,5)	14 (10,9)	18 (26,5)	
Sedentarismo (horas/día), media (DE)	7,6 (3,1)	7,4 (3,3)	6,8 (3,3)	0,060
Sedentarismo, n (%)				0,029
T1 (≤6 h/día)	93 (40,8)	61 (47,6)	40 (59,7)	
T2 (>6 - ≤ 9 h/día)	77 (33,8)	39 (30,5)	10 (14,9)	
T3 (<9 h/día)	58 (25,4)	28 (21,9)	17 (25,4)	
Pérdidas	1	-	1	
Ingesta calórica^ (Kcal/día), media (DE)	2378,9 (620,3)	2415,3 (664,8)	2455,9 (724,7)	0,823
Consumo de alcohol^ (g/día), media (DE)	11,9 (15,4)	10,6 (13,0)	11,5 (13,9)	0,842

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Consumo de alcohol[^] (g/día), n (%)				0,877
0	39 (18,8)	21 (17,8)	10 (15,6)	
> 0 - ≤28	145 (70,1)	87 (73,7)	46 (71,9)	
> 28	23 (10,1)	10 (8,5)	8 (12,5)	
Adherencia a un patrón de dieta mediterránea[^], media (DE)	34,8 (3,9)	35,5 (3,8)	34,9 (4,4)	0,338
Puntuación WCRF/AICR[^], media (DE)	3,5 (0,9)	3,4 (1,0)	3,4 (1,1)	0,442
Puntuación WCRF/AICR[^], n (%)				0,510
T1 (0 a ≤ 2.75 puntos)	75 (36,3)	48 (40,7)	31 (48,4)	
T2 (3 a ≤ 3.75 puntos)	63 (30,4)	33 (28,0)	17 (26,6)	
T3 (4 a ≤ 7 puntos)	69 (33,3)	37 (31,3)	16 (25,0)	

DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; T, Tercil; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research

* La duración promedio del sueño no estuvo disponible para 4 controles, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

[^] La información dietética estuvo disponible para un total de 389 controles.

En relación a los antecedentes familiares de CaP y la presencia de comorbilidades en el momento de la entrevista, no se observó relación entre ninguna de ellas y el cumplimiento de las recomendaciones de duración del sueño en el grupo control (Tabla 14).

Tabla 14: Descripción de las variables clínicas y antecedentes familiares del grupo control según la duración del sueño.

Duración del sueño	Recomendada N = 229	Controles* N = 425		P-Valor
		Podría ser recomendada N = 128	No recomendada N = 68	
Antecedentes familiares de CaP, n (%)				0,485
No	208 (90,8)	111 (86,7)	61 (89,7)	
Sí	21 (9,2)	17 (13,3)	7 (10,3)	
Comorbilidades, n (%)				0,893
0 - 2	214 (93,5)	117 (92,1)	63 (92,6)	
≥ 3	15 (6,5)	10 (7,9)	5 (7,4)	
Pérdidas	-	1	-	

*La duración promedio del sueño no estuvo disponible para 4 controles, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre el cumplimiento de las recomendaciones de duración del sueño y el riesgo de CaP (Tabla 15). No se observó asociación entre ambas variables, encontrándose una ORa de 1,17 (IC 95% 0,79-1,71) para los sujetos que no dormían una cantidad recomendada de horas, es decir, para aquellos que dormían menos de 6 horas/día o más de 10 horas/día, en comparación con aquellos que dormían entre 7 y 9 horas/día.

Tabla 15: Asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP global.

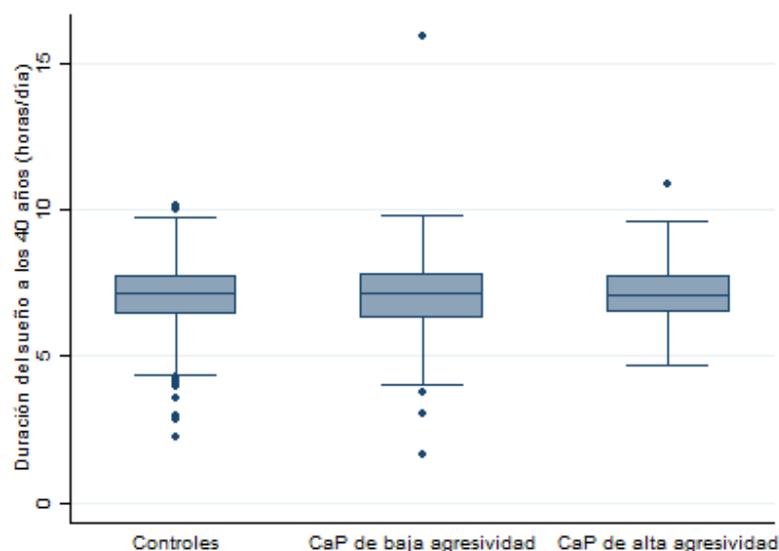
	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Duración del sueño		
Recomendada	Ref.	Ref.
Podría ser apropiada	1,12 (0,83-1,51)	1,11 (0,81-1,51)
No recomendada	1,12 (0,77-1,63)	1,17 (0,79-1,71)

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

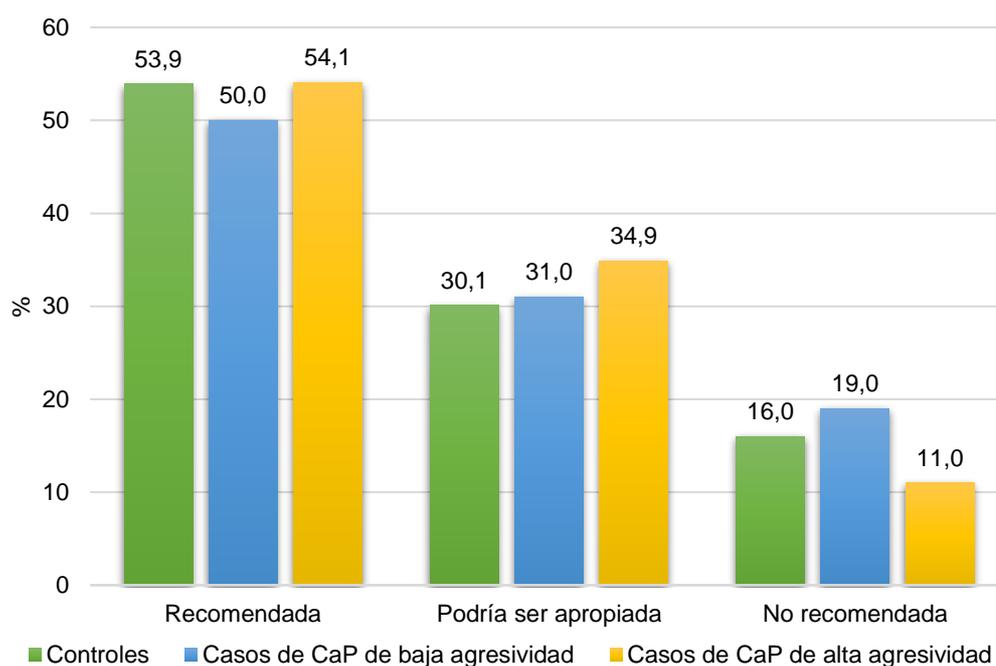
Al igual que no se observaban diferencias en cuanto a la duración del sueño a los 40 años entre casos y controles (Figura 24), tampoco se observaron diferencias en cuanto a la duración del sueño al estratificar por agresividad tumoral (Figura 26), situándose en 7 horas diarias la duración del sueño de los controles y casos de baja agresividad y en 7,1 horas para casos de alta agresividad (p -valor = 0,818).

Figura 26: Diagrama de caja de la duración promedio del sueño a los 40 años en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.



Al categorizar la duración del sueño a los 40 años de acuerdo a las recomendaciones de la NSF y estratificar por agresividad tumoral (Figura 27), tampoco pudimos observar diferencias, siendo muy similar el porcentaje de controles, casos de baja y de alta agresividad que tenían una duración del sueño recomendada [53,9%, 50,0% y 54,1%, respectivamente (p -valor = 0,333)]. Fueron los casos de baja agresividad los que tenían con mayor frecuencia una duración del sueño no recomendada. Concretamente el 19,0% de los casos de baja agresividad, el 16,0% de los controles y el 11,0% de los casos de alta agresividad no cumplían con las recomendaciones de sueño establecidas por la NSF.

Figura 27: Cumplimiento de las recomendaciones de la National Sleep Foundation (NSF) en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.



Quando se evaluó la asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP según la agresividad tumoral (Tabla 16), se mantuvo la misma tendencia de riesgo para los casos de baja agresividad, ORa de 1,09 (IC 95% 0,78-1,52) y 1,32 (IC 95% 0,51-1,98), para aquellos cuya recomendación del sueño podría ser apropiada y no recomendada, respectivamente. Sin embargo, para los casos de alta agresividad, no se observó una tendencia clara, obteniéndose una ORa de 1,09 (IC 95% de 0,67-1,87) para sujetos con duración que podría ser apropiada y 0,79 (IC 95% de 0,39-1,62) para sujetos con una duración del sueño no recomendada.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Tabla 16: Asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP según agresividad tumoral.

	Casos de CaP de baja agresividad ^β n = 348		Casos de CaP de alta agresividad ^β n = 109	
	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Duración del sueño				
Recomendada	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Podría ser apropiada	1,11 (0,80-1,53)	1,09 (0,78-1,52)	1,15 (0,73-1,83)	1,09 (0,73-1,52)
No recomendada	1,28 (0,86-1,89)	1,32 (0,51-1,98)	0,68 (0,34-1,35)	0,79 (0,34-1,89)

^β Un caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

ORc: Odds Ratio cruda

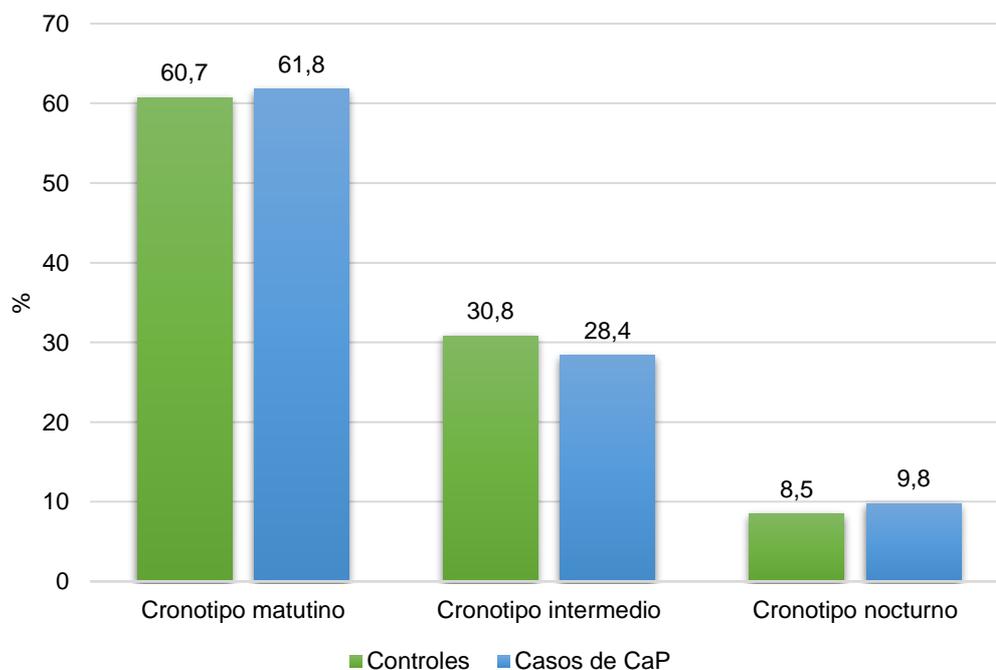
ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

3.2 Segundo objetivo: Analizar la asociación entre cronotipo de la persona – matutino, vespertino e intermedio– y el riesgo de CaP, considerando la agresividad tumoral.

En la Figura 28 se presenta la distribución del cronotipo a los 40 años, medido a través del MCTQ, en casos de CaP y controles. No se observaron diferencias entre los casos y los controles en función de su cronotipo (p-valor = 0,629), aunque se observaron más casos con cronotipo tanto matutino como nocturno. La información que ha permitido la elaboración de las figuras que a continuación se presentan puede ser consultada en las tablas incluidas en el Anexo VI (Tablas C y D).

Figura 28: Distribución del cronotipo en casos de CaP y controles.



Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

La distribución de las variables sociodemográficas de los controles en función del cronotipo se presentan en la Tabla 17. En comparación con los controles matutinos, aquellos con un cronotipo nocturno tenían menos edad, 63,9 años (DE 7,9) vs. 66,7 años (DE 7,9) (p-valor=0,066) y tenían con menor frecuencia estudios universitarios (13,9% vs. 20,2%) (p-valor=0,004).

Tabla 17: Descripción de las variables sociodemográficas del grupo control según el cronotipo.

Cronotipo	Controles* N = 425			P-Valor
	Matutino N = 258	Intermedio N = 131	Nocturno N = 36	
Edad (años), media (DE)	66,7 (7,9)	65,6 (7,8)	63,9 (7,9)	0,066
Edad (años), n (%)				0,144
40–54	22 (8,5)	15 (11,5)	4 (11,1)	
55–69	132 (51,2)	75 (57,2)	24 (66,7)	
70–80	104 (40,3)	41 (31,3)	8 (22,2)	
Nivel de estudios, n (%)				0,004
Primaria	89 (34,5)	26 (19,9)	6 (16,7)	
Secundaria	117 (45,3)	71 (54,2)	24 (69,4)	
Universitarios	52 (20,2)	34 (25,9)	4 (13,9)	
Condición laboral, n (%)				0,206
Jubilado	179 (69,4)	88 (67,2)	18 (50,0)	
Empleado	62 (24,0)	35 (26,7)	15 (41,7)	
Desempleado	17 (6,6)	8 (6,1)	3 (8,3)	
Estado civil, n (%)				0,060
Casado o viviendo en pareja	214 (83,0)	113 (86,3)	25 (69,4)	
Ni casado ni viviendo en pareja	44 (17,0)	18 (13,7)	11 (30,6)	

DE, desviación estándar

*El cronotipo no estuvo disponible para 4 controles, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

Las características antropométricas y de estilos de vida de los controles según el cronotipo se muestran en la Tabla 18. Ninguna de las variables analizadas se relacionó con el cronotipo en el grupo control. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las variables clínicas y

antecedentes familiares de CaP en función del cronotipo en el grupo control, aunque en comparación con los controles con cronotipo matutino, aquellos con un cronotipo nocturno tenían con mayor frecuencia antecedentes familiares de CaP (Tabla 19).

Tabla 18: Descripción de las variables antropométricas y de estilos de vida del grupo control según el cronotipo.

Cronotipo	Controles* N = 425			P-Valor
	Matutino N = 258	Intermedio N = 131	Nocturno N = 36	
IMC, media (DE)	28,7 (4,0)	28,0 (3,7)	28,6 (4,0)	0,286
IMC, n (%)				0,675
Normopeso	41 (15,9)	28 (21,4)	6 (16,7)	
Sobrepeso	137 (53,1)	69 (52,7)	20 (55,6)	
Obesidad	80 (31,0)	34 (25,9)	10 (27,8)	
Hábito tabáquico, n (%)				0,355
Nunca fumador	75 (29,1)	29 (22,1)	6 (16,7)	
Exfumador	138 (53,5)	77 (58,8)	21 (58,3)	
Fumador actual	45 (17,4)	25 (19,1)	9 (20,0)	
Actividad física, n (%)				0,240
Baja	85 (33,0)	42 (30,1)	17 (47,2)	
Moderada	129 (50,0)	73 (55,7)	16 (44,4)	
Alta	44 (17,0)	16 (12,2)	3 (8,3)	
Sedentarismo (horas/día), media (DE)	7,4 (3,2)	7,4 (3,2)	7,3 (2,9)	0,922
Sedentarismo, n (%)				0,915
T1 (≤ 5 h/día)	118 (45,9)	60 (46,2)	16 (44,4)	
T2 ($> 5 - \leq 8$ h/día)	80 (31,1)	36 (27,7)	10 (27,8)	
T3 (< 8 h/día)	59 (23,0)	34 (26,1)	10 (27,8)	
Pérdidas	1	1		
Ingesta calórica[^] (Kcal/día), media (DE)	2401,2 (672,4)	2394,3 (592,6)	2442,7 (719,3)	0,799
Consumo de alcohol[^] (g/día), media (DE)	12,2 (17,1)	11,9 (13,0)	12,9 (11,9)	0,238
Consumo de alcohol[^] (g/día), n (%)				0,218
0	49 (20,8)	19 (15,6)	2 (6,3)	
$> 0 - \leq 28$	1164 (69,8)	89 (72,9)	25 (78,1)	
> 28	22 (9,4)	14 (11,5)	5 (15,6)	

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Adherencia a un patrón de dieta mediterránea[^], media (DE)	35,3 (3,8)	34,6 (4,4)	35,0 (3,6)	0,503
Puntuación WCRF/AICR[^], media (DE)	3,5 (1,0)	3,4 (0,9)	3,3 (1,1)	0,283
Puntuación WCRF/AICR[^], n (%)				0,563
T1 (0 a ≤ 2.75 puntos)	90 (38,3)	47 (38,5)	17 (53,1)	
T2 (3 a ≤ 3.75 puntos)	68 (28,9)	38 (31,2)	7 (21,9)	
T3 (4 a ≤ 7 puntos)	77 (32,8)	37 (30,3)	8 (25,0)	

DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; T, Tercil; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research

*El cronotipo no estuvo disponible para 4 controles, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

[^]La información dietética estuvo disponible para un total de 389 controles.

Tabla 19: Descripción de las variables clínicas y antecedentes familiares del grupo control según el cronotipo.

Cronotipo	Controles* N = 425			P-Valor
	Matutino N = 258	Intermedio N = 131	Nocturno N = 36	
Antecedentes familiares de CaP de primer grado, n (%)				0,164
No	234 (90,7)	117 (89,3)	29 (80,6)	
Sí	24 (9,3)	14 (10,7)	7 (19,4)	
Comorbilidades, n (%)				0,875
0 - 2	237 (92,2)	123 (93,9)	34 (94,4)	
≥ 3	20 (7,8)	8 (6,1)	2 (5,6)	
Pérdidas	1	-	-	

*El cronotipo no estuvo disponible para 4 controles, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

Cuando se calculó la asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP global, para aquellos sujetos con cronotipo nocturno se obtuvo una ORa 1,13 (IC 95% 0,70-1,85), comparados con varones con cronotipo matutino (Tabla 20).

Tabla 20: Asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP global.

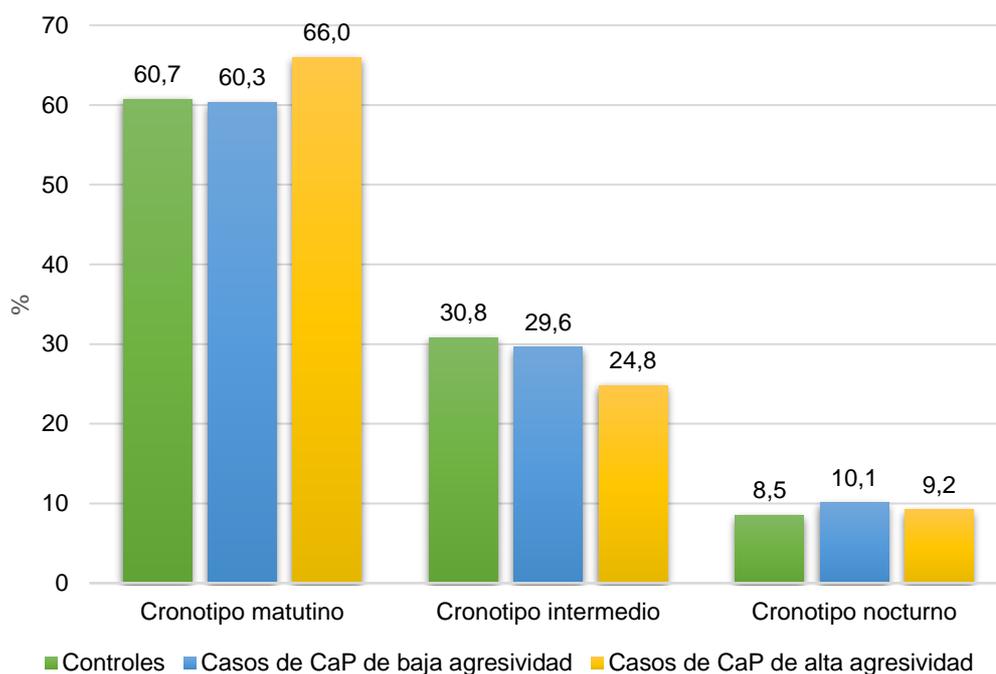
	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Cronotipo		
Matutino	Ref.	Ref.
Intermedio	0,90 (0,67-1,22)	0,95 (0,70-1,30)
Nocturno	1,14 (0,71-1,82)	1,13 (0,70-1,85)

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

Al estratificar por agresividad (Figura 29), no se observaron diferencias en la distribución del cronotipo en controles, casos de baja y alta agresividad (p-valor = 0,722).

Figura 29: Distribución del cronotipo (NSF) en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.



Al evaluar la asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP según la agresividad tumoral (Tabla 21), no se observó asociación. Aquellos sujetos con cronotipo nocturno presentaron una ORa 1,15 (IC 95% de 0,69-1,93) y 1,07 (IC 95% 0,48-2,39), para tumores de baja y alta agresividad, respectivamente.

Tabla 21: Asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP según agresividad tumoral.

Cronotipo	Casos de CaP de baja agresividad ^β n = 348		Casos de CaP de alta agresividad ^β n = 109	
	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Matutino	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Intermedio	0,97 (0,70-1,32)	1,01 (0,72-1,40)	0,74 (0,45-1,21)	0,75 (0,45-1,26)
Nocturno	1,19 (0,72-1,97)	1,15 (0,69-1,93)	1,00 (0,47-2,10)	1,07 (0,48-2,39)

^βUn caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

3.3 Tercer objetivo: Evaluar el impacto del turno de trabajo –diurno, permanente de noche y rotativo– sobre el riesgo de CaP en función de la agresividad del tumor.

El 20,9% de los casos de CaP y el 16,3% de los controles habían trabajado durante al menos un año en turno de noche (p-valor = 0,082) (Figura 30). Al realizar la distinción entre turno permanente de noche y turno rotativo (Figura 31), no se observaron diferencias en la distribución del turno permanente de noche entre casos y controles, pero sí para el trabajo rotativo. Mientras que el 12,5% de los casos habían trabajado durante al menos un año en turno rotativo, únicamente un 8,2% de los controles habían tenido este turno (p-valor = 0,102). La información que ha permitido la elaboración de las figuras que a continuación se presentan puede ser consultada en la tabla E incluida en el anexo VI.

Figura 30: Distribución del turno de trabajo (diurno/nocturno) entre casos de CaP y controles.

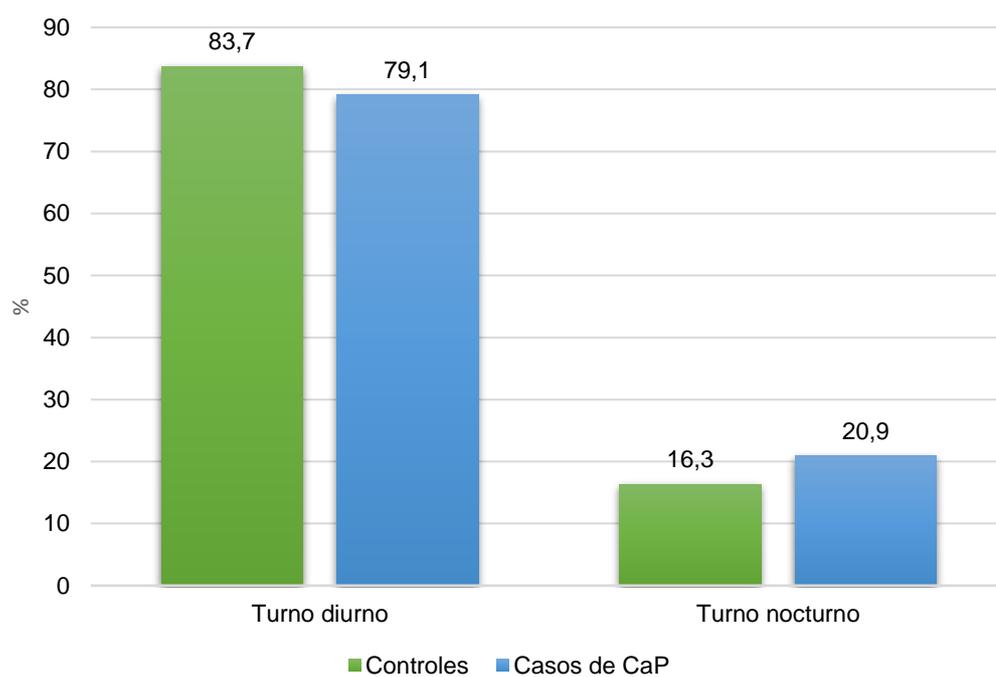
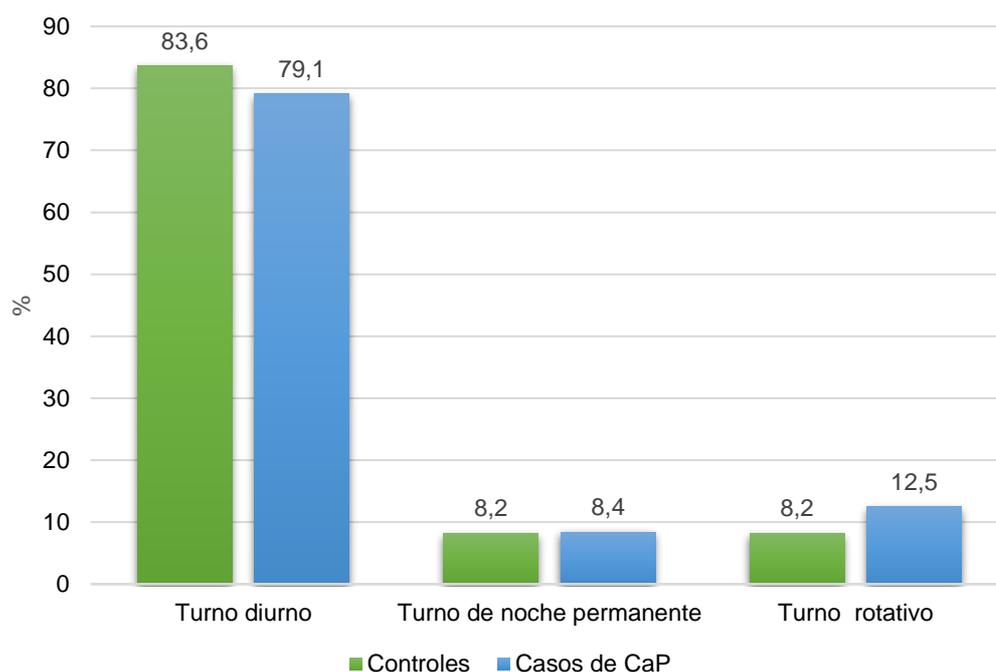


Figura 31: Distribución del turno de trabajo (diurno, de noche permanente o rotatorio) en casos de CaP y controles.



En la Tabla 22 se muestran las características sociodemográficas de los controles en función del turno de trabajo, diferenciando entre turno diurno, turno permanente de noche y rotativo. La edad y la condición laboral se relacionaron con el tipo de turno de trabajo en el grupo control. La edad media de los sujetos que habían tenido turno permanente de noche fue de 61,5 años (DE 8,8), inferior a la edad media de los controles con trabajo diurno y rotativo, 66,6 años (DE 7,7) y 65,8 años (DE 7,5), respectivamente (p-valor=0,003).

Tabla 22: Distribución de las variables sociodemográficas en el grupo control según el turno de trabajo.

Tipo de turno de trabajo	Controles N = 429			P-Valor
	Diurno N = 359	Permanente de noche N = 35	Rotativo N =35	
Edad (años), media (DE)	66,6 (7,7)	61,5 (8,8)	65,8 (7,5)	0,003
Edad (años), n (%)				0,001
40–54	28 (7,8)	10 (28,6)	4 (11,4)	
55–69	192 (53,5)	20 (57,1)	22 (62,9)	
70–80	139 (38,7)	5 (14,3)	9 (25,7)	
Nivel de estudios, n (%)				0,195
Primaria	102 (28,4)	8 (22,9)	11 (31,4)	
Secundaria	186 (51,8)	14 (40,0)	13 (45,7)	
Universitarios	71 (19,8)	13 (37,1)	8 (22,9)	
Condición laboral, n (%)				0,001
Jubilado	252 (70,2)	11 (34,3)	23 (65,7)	
Empleado	84 (23,4)	18 (51,4)	12 (34,3)	
Desempleado	23 (6,4)	5 (14,3)	0 (0,0)	
Estado civil, n (%)				0,590
Casado o viviendo en pareja	299 (83,3)	27 (77,1)	30 (85,7)	
Ni casado ni viviendo en pareja	60 (16,7)	8 (22,9)	5 (14,3)	

DE, desviación estándar

La distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida en el grupo control según el turno de trabajo se presentan en la Tabla 23. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en estas variables según el tipo de trabajo. Los controles con turno de noche permanente realizaban con mayor frecuencia un alto nivel de actividad física, el 25,7% estos controles frente al 14,8% y 5,7% de aquellos con turno diurno y rotativo, respectivamente (p -valor=0,167). De igual modo, aquellos con turno permanente de noche cumplían en mayor medida las recomendaciones del WCRF/AICR, obteniendo 3,7 puntos

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

(DE 0,9), frente a los 3,5 puntos (DE 1,0) de aquellos con turno diurno y los 3,2 puntos (DE 1,1) de sujetos con turno rotativo (p-valor=0,111).

Tabla 23: Distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida en el grupo control según el turno de trabajo.

Tipo de turno de trabajo	Controles N = 429			P-Valor
	Diurno N = 359	Permanente de noche N = 35	Rotativo N =35	
IMC, media (DE)	28,4 (3,8)	28,4 (4,8)	29,6 (4,3)	0,244
IMC, n (%)				0,410
Normopeso	67 (18,6)	6 (17,2)	2 (5,7)	
Sobrepeso	188 (52,4)	20 (57,1)	21 (60,0)	
Obesidad	104 (29,0)	9 (25,7)	12 (34,3)	
Hábito tabáquico, n (%)				0,593
Nunca fumador	92 (25,6)	12 (34,3)	7 (20,0)	
Exfumador	199 (55,4)	17 (48,6)	23 (65,7)	
Fumador actual	68 (18,9)	6 (17,1)	5 (14,3)	
Actividad física, n (%)				0,167
Baja	125 (34,8)	8 (22,9)	13 (37,1)	
Moderada	181 (50,4)	18 (51,4)	20 (57,1)	
Alta	53 (14,8)	9 (25,7)	2 (5,7)	
Sedentarismo* (horas/día), media (DE)	7,5 (3,2)	6,8 (3,4)	7,7 (3,5)	0,380
Sedentarismo*, n (%)				0,623
T1 (≤ 6 h/día)	160 (44,8)	20 (57,1)	15 (42,9)	
T2 (>6 - ≤ 9 h/día)	108 (30,3)	7 (20,0)	12 (34,3)	
T3 (> 9 h/día)	89 (24,9)	8 (22,9)	8 (22,8)	
Pérdidas	2	-	-	
Ingesta calórica^ (Kcal/día), media (DE)	2409,8 (659,6)	2481,7 (649,6)	2266,0 (567,7)	0,279
Consumo de alcohol^ (g/día), media (DE)	11,2 (13,2)	14,0 (25,6)	10,3 (11,3)	0,887
Consumo de alcohol^ (g/día), n (%)				0,896
0	59 (18,0)	5 (16,1)	7 (20,0)	
>0-≤28	235 (71,9)	23 (74,2)	26 (65,7)	
>28	33 (10,1)	3 (9,7)	5 (14,3)	
Adherencia a un patrón de dieta mediterránea^, media (DE)	35,0 (4,1)	35,1 (3,8)	34,3 (5,1)	0,590

Cumplimiento de las recomendaciones de la WCRF/AICR[^], media (DE)	3,5 (1,0)	3,7 (0,9)	3,2 (1,1)	0,111
Cumplimiento de las recomendaciones de la WCRF/AICR[^], n (%)				0,337
T1 (0 a ≤ 3 puntos)	134 (41,0)	7 (22,6)	14 (40,0)	
T2 (3,25 a ≤ 3,75 puntos)	94 (28,7)	10 (32,3)	10 (28,6)	
T3 (4 a ≤ 7 puntos)	99 (30,3)	14 (45,1)	11 (21,4)	

DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; T, Tercil; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research

[^]La información dietética estuvo disponible para un total de 393 controles.

Tampoco los antecedentes familiares o número de comorbilidades se relacionaron con el tipo de turno de trabajo en el grupo control (Tabla 24).

Tabla 24: Descripción de las variables clínicas y antecedentes familiares del grupo control según el turno de trabajo.

Tipo de turno de trabajo	Controles N = 429			P-Valor
	Diurno N = 359	Permanente de noche N = 35	Rotativo N = 35	
Antecedentes familiares de CaP, n (%)				0,593
No	323 (90,0)	30 (85,7)	31 (88,6)	
Sí	36 (10,0)	5 (14,3)	4 (11,4)	
Comorbilidades, n (%)				0,269
0 - 2	335 (93,6)	30 (85,7)	33 (94,3)	
≥ 3	23 (6,4)	5 (14,3)	2 (5,7)	
Pérdidas	1	-	-	

Al evaluar la asociación entre el turno de trabajo y el riesgo de CaP global (Tabla 25), observamos que aquellos sujetos que habían trabajado al menos durante un año en turno de noche presentan un 42% más de riesgo de CaP que aquellos con turno diurno, ORa=1,42 (IC 95% 1,00-2,01). Al realizar la distinción entre turno permanente de noche y turno rotativo, esta asociación de riesgo es mantenida únicamente para el turno rotativo, ORa=1,66 (IC 95% 1,05-2,61).

Tabla 25: Asociación entre el turno de trabajo y el riesgo de CaP global.

	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Turno de noche, n (%)		
No	Ref.	Ref.
Sí	1,35 (0,96-1,90)	1,42 (1,00-2,01)
Tipo de turno de trabajo, n (%)		
Diurno	Ref.	Ref.
Permanente de noche	1,09 (0,67-1,75)	1,17 (0,71-1,92)
Rotativo	1,62 (1,04-2,52)	1,66 (1,05-2,61)

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

En la tabla 26 puede consultarse la distribución de indicadores del turno de noche (duración acumulada e intensidad del turno de trabajo), así como su asociación con CaP global. No pudo observarse una clara tendencia entre la duración acumulada del turno de trabajo, la intensidad y el riesgo de CaP, siendo los sujetos que trabajaron entre 7 y 26 años los que presentaron mayor riesgo de CaP, ORa=1,76 (IC 95% 1,02-3,03), en comparación a los trabajadores diurnos. Del mismo modo, aquellos que habían trabajado más de 69 noches al año y menos de 250 presentaron el mayor riesgo de CaP, ORa=1,98 (IC 95% 1,18-3,34).

Tabla 26: Distribución de los indicadores del turno de trabajo y su asociación con CaP global.

	Controles N = 429	Casos de CaP N= 465	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Duración acumulada (años), n (%)				
Turno diurno	359 (83,7)	368 (79,1)	Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤ 7	24 (5,6)	29 (6,3)	1,18 (0,67-2,06)	1,32 (0,74-2,35)
Tercil 2: > 7 – ≤26	24 (5,6)	39 (8,6)	1,59 (0,93-2,69)	1,76 (1,02-3,03)
Tercil 3: > 26	22 (5,1)	29 (6,0)	1,29 (0,73-2,28)	1,18 (0,65-2,13)
Intensidad (turnos de noche/año), n (%)				
Turno diurno			Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤ 69	23 (5,4)	20 (4,3)	0,85 (0,46-1,57)	0,85 (0,45-1,61)
Tercil 2: > 69 – ≤ 250	25 (5,8)	47 (10,1)	1,83 (1,11-3,04)	1,98 (1,18-3,34)
Tercil 3: > 250	21 (4,9)	27 (5,8)	1,25 (0,70-2,26)	1,31 (0,71-2,41)
Desconocido*	1 (0,2)	3 (0,7)	-	-

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física y hábito tabáquico.

*No fue posible calcular la intensidad del turno de trabajo dado que tenían turnos rotativos irregulares, sin un número concreto de noches al mes.

En la Tabla 27 y 28 se presenta la distribución y asociación entre los indicadores de turno de trabajo (duración acumulada e intensidad) y el riesgo de CaP para sujetos con turno de noche permanente y turno rotativo, respectivamente. No se pudo observar una clara tendencia entre los indicadores de turno de trabajo y el riesgo de CaP, independientemente del tipo de trabajo. Cabe destacar, que fueron aquellos sujetos con turno rotativo e intensidad del turno entre las 69 y 250 noches/año los que presentaron mayor riesgo de CaP, ORa=2,38 (IC 95% 1,26-4,48).

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Tabla 27: Distribución de los indicadores del turno de trabajo permanente de noche y su asociación con el CaP global.

	Controles N = 394	Casos de CaP N= 407	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Duración acumulada (años), n (%)				
Turno diurno			Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤ 7	19 (4,8)	16 (3,9)	0,82 (0,42-1,62)	0,94 (0,47-1,90)
Tercil 2: > 7 – ≤ 26	8 (2,0)	10 (2,5)	1,22 (0,48-3,12)	1,30 (0,49-3,44)
Tercil 3: > 26	8 (2,0)	13 (3,2)	1,59 (0,65-3,87)	1,55 (0,62-3,88)
Intensidad (turnos de noche/año), n (%)				
Turno diurno			Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤ 69	4 (1,0)	-	-	-
Tercil 2: > 69 – ≤ 250	10 (2,5)	12 (2,9)	1,17 (0,50-2,74)	1,33 (0,55-3,24)
Tercil 3: > 250	21 (5,3)	27 (6,6)	1,25 (0,70-2,26)	1,31 (0,71-2,42)

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

*No fue posible calcular la intensidad del turno de trabajo dado que tenían turnos rotativos irregulares, sin un número concreto de noches al mes.

Tabla 28: Distribución de los indicadores del turno de trabajo rotativo y su asociación con el CaP global.

	Controles N = 394	Casos de CaP N= 426	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Duración acumulada (años), n (%)				
Turno diurno			Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤ 7	5 (1,3)	13 (3,0)	2,54 (0,90-7,19)	2,69 (0,93-7,77)
Tercil 2: > 7 – ≤ 26	16 (4,1)	29 (6,8)	1,77 (0,94-3,31)	1,97 (1,04-3,74)
Tercil 3: > 26	14 (3,5)	16 (3,8)	1,11 (0,54-2,32)	0,98 (0,46-2,09)
Intensidad (turnos de noche/año), n (%)				
Turno diurno			Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤ 69	19 (4,8)	20 (4,7)	1,03 (0,54-1,96)	1,02 (0,53-1,98)
Tercil 2: > 69 – ≤ 250	15 (3,8)	35 (8,2)	2,28 (1,22-4,24)	2,38 (1,26-4,48)
Tercil 3: > 250	-	-	-	-
Desconocido*	1 (0,2)	3 (0,6)	-	-

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física, hábito tabáquico.

*No fue posible calcular la intensidad del turno de trabajo dado que tenían turnos rotativos irregulares, sin un número concreto de noches al mes.

La distribución del turno de trabajo e indicadores del mismo en controles y casos según agresividad puede consultarse en la Tabla 29. Los casos de baja agresividad trabajaban con mayor frecuencia en turno de noche, 22,3%, frente al 16,4% de los controles y de los casos de alta agresividad (p -valor = 0,008). La mayor prevalencia de turno nocturno, tanto permanente de noche como rotativo, fue entre los casos de baja agresividad, siendo más acusada la diferencia para el turno rotativo; el 13,3% de los casos de baja agresividad habían trabajado en turno rotativo frente al 10,0% de los casos de alta agresividad y el 8,2% de los controles (p -valor = 0,160). No se apreciaron diferencias en relación a la duración acumulada o la intensidad del turno de trabajo al estratificar por agresividad.

Tabla 29: Distribución del turno de trabajo e indicadores del mismo según agresividad tumoral.

	Controles N = 429	Casos de CaP de baja agresividad ^ß n = 354	Casos de CaP de alta agresividad ^ß n = 110	P-Valor
Turno de noche, n (%)				0,008
No	359 (83,6)	275 (77,7)	92 (83,6)	
Sí	70 (16,4)	79 (22,3)	18 (16,4)	
Tipo de turno de trabajo, n (%)				0,160
Diurno	359 (83,7)	278 (77,7)	89 (83,6)	
Permanente de noche	35 (8,8)	32 (9,0)	7 (6,4)	
Rotativo	35 (8,2)	47 (13,3)	11 (10,0)	
Duración acumulada (años), n (%)				0,153
Tercil 1: ≤ 7	24 (5,6)	27 (7,6)	2 (1,8)	
Tercil 2: $>7-\leq 26$	24 (5,6)	31 (8,8)	8 (7,3)	
Tercil 3: >26	22 (5,2)	21 (5,9)	8 (7,3)	
Intensidad (turnos de noche/año), n (%)				0,275
Tercil 1: ≤ 69	23 (5,4)	17 (4,8)	3 (2,7)	
Tercil 2: $>69-\leq 250$	25 (5,9)	38 (10,7)	9 (8,2)	
Tercil 3: >250	21 (4,9)	22 (6,2)	5 (4,6)	
Desconocido*	1 (0,2)	2 (0,6)	1 (0,9)	

^ßUn caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

La asociación entre el turno de trabajo, sus indicadores, y el riesgo de CaP según agresividad tumoral se presenta en la Tabla 30. La asociación de riesgo del turno rotativo se mantuvo para casos de baja agresividad, pero no para casos de alta agresividad. Así, la odds de desarrollar CaP de baja agresividad entre trabajadores con turno rotativo fue un 79% superior a la odds de trabajadores diurnos (IC 95% 1,11-2,88). No se pudo observar una clara tendencia entre la duración acumulada, intensidad del turno de trabajo y riesgo de CaP, en función de la agresividad del tumor.

Tabla 30: Asociación entre el turno de trabajo e indicadores del mismo y riesgo de CaP según agresividad.

	Casos de CaP de baja agresividad ^β n = 354		Casos de CaP de alta agresividad ^β n = 110	
	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Turno de noche				
No	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sí	1,47 (1,03-2,11)	1,54 (1,07-2,23)	1,00 (0,57-1,77)	1,00 (0,57-1,77)
Tipo de turno de trabajo				
Diurno	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Permanente de noche	1,19 (0,72-1,98)	1,28 (0,76-2,15)	0,78 (0,34-1,81)	0,96 (0,51-1,84)
Rotativo	1,75 (1,10-2,79)	1,79 (1,11-2,88)	1,23 (0,60-2,50)	1,37 (0,74-2,54)
Duración acumulada (años)				
Diurno	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤7	1,47 (0,83-2,60)	1,59 (0,89-2,87)	0,33 (0,08-1,40)	0,51 (0,15-1,73)
Tercil 2: >7–≤26	1,68 (0,97-2,94)	1,78 (1,01-3,14)	1,30 (0,57-2,99)	1,40 (0,63-3,11)
Tercil 3: >26	1,25 (0,67-2,31)	1,23 (0,65-2,34)	1,42 (0,61-3,29)	1,40 (0,74-2,65)
Intensidad (turnos de noche/año)				
Diurno	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤69	0,96 (0,51-1,84)	0,98 (0,50-1,92)	0,51 (0,15-1,73)	0,51 (0,15-1,73)
Tercil 2: >69–≤250	1,98 (1,17-3,37)	2,12 (1,23-3,65)	1,40 (0,63-3,11)	1,40 (0,63-3,11)
Tercil 3: >250	1,37 (0,74-2,54)	1,40 (0,74-2,65)	0,93 (0,34-2,53)	0,93 (0,34-2,53)

^βUn caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

ORc: Odds Ratio cruda

ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física y, hábito tabáquico.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

3.4 Cuarto objetivo: Evaluar si el cronotipo se comporta como un modificador del efecto de los turnos de trabajo, así como los hábitos de sueño del individuo sobre el riesgo de CaP.

La distribución del turno de trabajo y sus indicadores (duración acumulada e intensidad), de forma independiente para sujetos con cronotipo matutino, intermedio y nocturno se muestra en la Tabla 31. Cabe destacar una mayor frecuencia de trabajo en turno de noche entre los sujetos, tanto controles como casos, con cronotipo nocturno, ya sea permanente o rotativo, comparado con sujetos con cronotipo intermedio o matutino. Concretamente, el 35,6% de los casos y el 19,4% de los controles con cronotipo nocturno habían trabajado en turno de noche durante al menos un año. El 20,0% de los casos y el 11,1% de los controles con cronotipo nocturno declararon haber tenido turno permanente de noche; el 15,6% de los casos y el 8,3% de los controles nocturnos habían tenido turno rotativo; prevalencias mayores a las encontradas entre sujetos intermedios y matutinos.

Tabla 31: Distribución del turno de trabajo e indicadores de turno de trabajo de acuerdo al cronotipo.

	Cronotipo matutino		Cronotipo intermedio		Cronotipo
	Controles N = 258	Casos de CaP N = 283	Controles N = 131	Casos de CaP N = 130	Controles N = 36
Turno de noche, n (%)					
No	216 (83,8)	232 (82,0)	114 (87,0)	106 (81,5)	29 (80,6)
Sí	42 (16,2)	51 (18,0)	17 (13,0)	24 (18,5)	7 (19,4)
Tipo de turno de trabajo, n (%)					
Permanente de noche	21 (8,1)	19 (6,7)	9 (6,9)	11 (8,5)	4 (11,1)
Rotativo	21 (8,1)	32 (11,3)	8 (6,1)	13 (10,0)	3 (8,3)
Duración acumulada (años)					
Tercil 1: ≤7	12 (4,6)	15 (5,3)	9 (6,9)	11 (8,5)	3 (8,3)
Tercil 2: >7–≤26	13 (5,0)	22 (7,8)	5 (3,8)	8 (6,9)	4 (11,1)
Tercil 3: >26	17 (6,6)	14 (4,9)	3 (2,3)	5 (3,1)	-
Intensidad (turnos de noche/año)					
Tercil 1: ≤69	16 (6,2)	11 (3,9)	5 (3,8)	5 (3,9)	1 (2,8)
Tercil 2: >69–≤250	14 (5,4)	28 (9,9)	6 (4,6)	11 (8,5)	3 (8,3)
Tercil 3: >250	12 (4,6)	12 (4,2)	6 (4,6)	8 (6,1)	3 (8,3)

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Al analizar la asociación entre el turno de trabajo, sus indicadores, y el riesgo de CaP según el cronotipo, se observó una posible interacción entre el turno de trabajo y el cronotipo (Tabla 32). La ORa para trabajadores que habían trabajado al menos un año en turno de noche fue más elevada entre los sujetos con cronotipo nocturno, ORa = 3,15 (IC 95% 0,94-10,59) que en sujetos con cronotipo matutino, ORa = 1,14 (IC 95% 0,72-1,82). El riesgo más elevado lo alcanzaron los sujetos con cronotipo nocturno y turno permanente de noche o rotativo, con una ORa = 3,32 (IC 95% 0,73-15,07) y ORa = 2,97 (IC 95% 0,58-15,09), respectivamente.

Además, se observó una interacción entre la duración del trabajo a turno y el cronotipo (p -interacción=0,047), siendo los sujetos con cronotipo nocturno y duración del trabajo a turnos superior a 7 años, los que mayor riesgo de CaP presentaron, ORa = 2,46 (IC 95% 0,52-11,76).

Tabla 32: Asociación entre el turno de trabajo, sus indicadores, y el riesgo de CaP de acuerdo al cronotipo.

	Cronotipo matutino		Cronotipo intermedio		Cronotipo nocturno	
	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Turno de noche						
No	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sí	1,13 (0,72-1,77)	1,14 (0,72-1,82)	1,52 (0,77-2,98)	1,78 (0,88-3,61)	2,29 (0,82-6,38)	3,15 (1,45-6,92)
Tipo de turno de trabajo						
Turno diurno	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Permanente de noche	0,84 (0,44-1,61)	0,96 (0,49-1,88)	1,31 (0,52-3,30)	1,79 (0,67-4,79)	2,25 (0,62-8,14)	3,32 (1,45-7,57)
Rotativo	1,42 (0,79-2,54)	1,31 (0,72-2,40)	1,75 (0,70-4,38)	1,76 (0,69-4,57)	2,33 (0,50-9,92)	2,97 (1,25-7,01)
Duración acumulada (años)						
Turno diurno	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤7	1,16 (0,53-2,54)	1,39 (0,62-3,12)	1,31 (0,52-3,30)	1,63 (0,61-4,37)	1,00 (0,19-5,37)	1,11 (0,47-2,57)
Tercil 2: >7-≤26	1,58 (0,77-3,21)	1,61 (0,77-3,37)	1,72 (0,65-7,42)	1,93 (0,59-6,26)	1,75 (0,46-6,63)	2,40 (1,03-5,57)
Tercil 3: >26	0,77 (0,37-1,59)	0,65 (0,30-1,42)	1,79 (0,42-7,68)	1,94 (0,43-8,80)	-	-
Intensidad (turnos de noche/año)						
Turno diurno	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Tercil 1: ≤69	0,64 (0,29-1,41)	0,59 (0,26-1,34)	1,08 (0,30-3,82)	1,04 (0,28-3,86)	3,00 (0,29-30,56)	3,51 (1,53-8,07)
Tercil 2: >69-≤250	1,86 (0,95-3,63)	1,84 (0,92-3,68)	1,97 (0,70-5,52)	2,68 (0,90-8,01)	2,00 (0,62-8,77)	2,90 (1,25-6,71)
Tercil 3: >250	0,93 (0,41-2,12)	1,08 (0,46-2,54)	1,43 (0,48-4,27)	1,65 (0,51-5,32)	2,33 (0,55-9,92)	3,20 (1,45-7,01)

ORc: Odds Ratio cruda

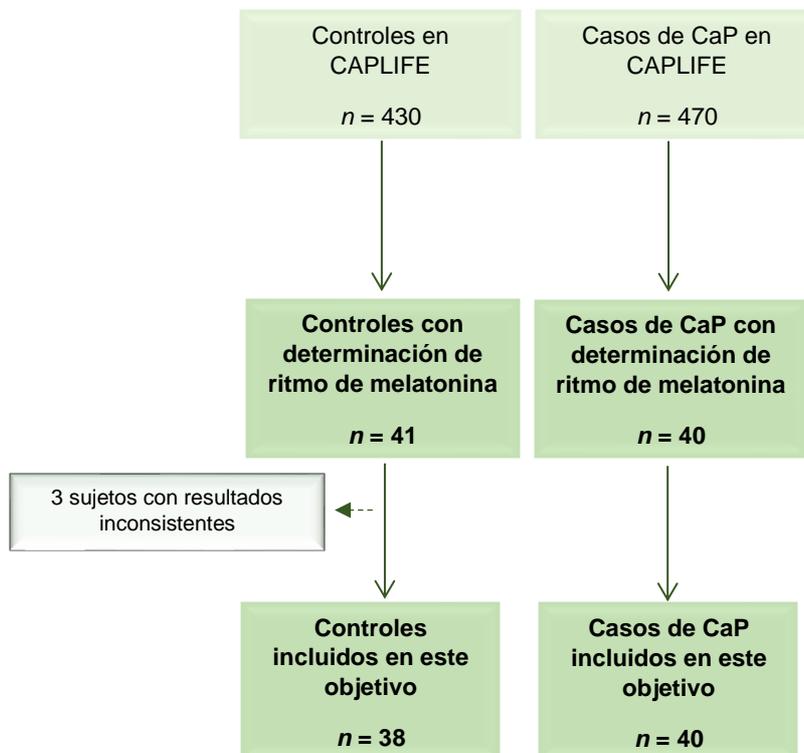
ORa: Odds Ratio ajustada por edad, nivel de estudios, antecedentes familiares de primer grado de CaP, actividad física y hábito tabáquico.

p-int: p-valor interacción

3.5 Quinto objetivo: Valorar el ritmo de secreción de melatonina en muestras biológicas de varones con CaPy varones sanos y su asociación con el CaP.

En la Figura 32 se presenta el diagrama de flujo de los participantes con ritmo de melatonina medida a partir de las muestras de saliva recogidas en 24 horas (véase apartado de Metodología; 5.3 Muestras biológicas). Del total de 430 controles y 470 casos participantes en CAPLIFE, se tomaron y analizaron los niveles de melatonina de 41 controles y 40 casos de CaP, submuestra invitada al azar. Finalmente, 40 casos y 38 controles fueron considerados en el análisis del presente objetivo.

Figura 32: Diagrama de flujo de los sujetos con muestra de saliva.



En la Tabla 33 se muestran las características sociodemográficas de los casos y controles incluidos en este análisis. La edad de los casos de CaP con determinación de ritmo de melatonina fue ligeramente inferior, 67,0 años (DE 7,3), que la de los controles, 67,5 años (DE 5,5) (p -valor=0,783).

Tabla 33: Distribución de las variables sociodemográficas de casos y controles con determinación de ritmo circadiano.

	Controles N = 38	Casos de CaP N = 40	p-Valor
Edad (años), media (DE)	67,5 (5,5)	67,0 (7,3)	0,783
Edad (años), n (%)			0,952
40–54	-	-	
55–69	24 (66,2)	25 (62,5)	
70–80	14 (36,8)	15 (37,5)	
Nivel de estudios, n (%)			0,458
Primaria	3 (7,9)	3 (7,5)	
Secundaria	24 (63,2)	30 (75,0)	
Universitarios	11 (28,9)	7 (17,5)	
Condición laboral, n (%)			0,081
Jubilado	31 (81,6)	25 (62,5)	
Empleado	7 (18,4)	12 (30,0)	
Desempleado	-	3 (7,5)	
Estado civil, n (%)			0,839
Casado o viviendo en pareja	32 (84,2)	33 (82,5)	
Ni casado ni viviendo en pareja	6 (15,8)	7 (17,5)	

DE, desviación estándar.

La comparación de variables antropométricas y estilos de vida en casos y controles con determinación del ritmo de melatonina puede consultarse en la Tabla 34. Al igual que se observaba en la muestra total de participantes, los casos de CaP tomaban mayores ingestas energéticas [2662,9 kcal/día (DE 598,9) en casos con determinación del ritmo de melatonina vs. 2350,8 kcal/día (DE 423,5) de media en los controles] y cumplían en menor medida con las recomendaciones

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

del WCRF/AICRF [3,1 puntos (DE 0,9) para los casos de CaP y 3,7 (DE 0,9) para los controles] (p-valor<0,05). Adicionalmente, en esta submuestra se observó que los casos realizaban menos actividad física; el 47,5% de los casos frente al 18,4% de los controles realizaban un bajo nivel de actividad física (p-valor=0,018).

Tabla 34: Distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida de controles y casos de CaP con determinación de ritmo circadiano.

	Controles N = 38	Casos de CaP N = 40	p-Valor
IMC, media (DE)	27,7 (3,9)	28,9 (4,2)	0,189
IMC, n (%)			0,522
Normopeso	9 (23,7)	6 (15,0)	
Sobrepeso	20 (52,6)	21 (52,5)	
Obesidad	9 (23,7)	13 (32,5)	
Hábito tabáquico, n (%)			0,088
Nunca fumador	8 (21,0)	16 (40,0)	
Exfumador	19 (50,0)	19 (47,5)	
Fumador actual	11 (29,0)	5 (12,5)	
Actividad física, n (%)			0,018
Baja	7 (18,4)	19 (47,5)	
Moderada	22 (57,9)	17 (42,5)	
Alta	9 (23,7)	4 (10,0)	
Sedentarismo (horas/día), media (DE)	7,1 (2,9)	7,8 (3,1)	0,289
Sedentarismo, n (%)			0,097
T1 (≤ 6 h/día)	18 (47,4)	18 (45,0)	
T2 ($>6 - \leq 9$ h/día)	13 (34,2)	7 (17,5)	
T3 (>9 h/día)	7 (18,4)	15 (37,5)	
Ingesta calórica[^] (Kcal/día), media (DE)	2350,8 (423,5)	2662,9 (598,9)	0,010
Consumo de alcohol[^] (g/día), media (DE)	7,9 (8,9)	14,8 (19,9)	0,112
Consumo de alcohol[^] (g/día), n (%)			0,454
0	7 (18,4)	5 (12,5)	
$>0 - \leq 28$	28 (73,7)	28 (70,0)	
>28	3 (7,9)	7 (17,5)	
Adherencia a un patrón de dieta mediterránea[^], media (DE)	35,7 (3,6)	35,2 (3,9)	0,651
Puntuación WCRF/AICR[^], media (DE)	3,7 (0,9)	3,1 (0,9)	0,003
Puntuación WCRF/AICR[^], n (%)			0,020
T1 (0 a ≤ 3 puntos)	9 (23,7)	21 (52,5)	
T2 (3,25 a $\leq 3,75$ puntos)	14 (36,8)	12 (30,0)	
T3 (4 a ≤ 7 puntos)	15 (39,5)	7 (17,5)	

DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; T, Tercil; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research

En la Tabla 35 se presenta la distribución de las variables clínicas y antecedentes familiares de CaP. Al igual que se observaba con el total de

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

participantes, los casos presentaban con mayor frecuencia antecedentes familiares de primer grado de CaP que los controles (35,0% vs. 15,8%). El 37,5% de los casos no presentaban síntomas urinarios, seguido de sujetos con leve sintomatología urinaria, 32,5%, y únicamente el 2,5% presentaba sintomatología severa. Mayoritariamente, fueron tumores de muy baja agresividad (ISUP 1), 65,5%, y localizados, 62,5%.

Tabla 35: Distribución de las variables clínicas y antecedentes familiares de controles y casos de CaP con determinación de ritmo circadiano.

	Controles N = 38	Casos de CaP N = 40	P-Valor
Antecedentes familiares de CaP, n (%)			0,052
No	32 (84,2)	26 (65,0)	
Sí	6 (15,8)	13 (35,0)	
Comorbilidades, n (%)			0,352
0-2	35 (92,1)	39 (97,5)	
≥3	3 (7,9)	1 (2,5)	
Sintomatología urinaria, n (%)			
Sin síntomas (0 puntos)		15 (37,5)	
Leve (1 – 7 puntos)		13 (32,5)	
Moderada (8 – 19 puntos)		11 (27,5)	
Severa (20 – 35 puntos)		1 (2,5)	
Agresividad del tumor, n (%)			
ISUP 1		25 (65,5)	
ISUP 2		5 (12,5)	
ISUP 3		1 (2,5)	
ISUP 4		5 (12,5)	
ISUP 5		4 (10,0)	
Agresividad del tumor, n (%)			
Baja agresividad (ISUP 1 - 2)		30 (75,0)	
Alta agresividad (ISUP 3 - 5)		10 (25,0)	
Grupos de estadios pronósticos del AJCC, n (%)			
Localizado		25 (62,5)	
Localmente avanzado		12 (30,0)	
Metastásico		3 (7,5)	

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ISUP, International Society of Urological Pathology.

Con respecto a las características relacionados con los hábitos de sueño de casos y controles con determinación de la curva de melatonina (Tabla 36), tanto casos como controles tenían una duración del sueño superior a 7 horas. En su mayoría, tenían un cronotipo matutino, una buena calidad del sueño y no habían trabajado en turno de noche.

Tabla 36: Características relacionadas con los hábitos de sueño en casos y controles con determinación del ritmo de melatonina.

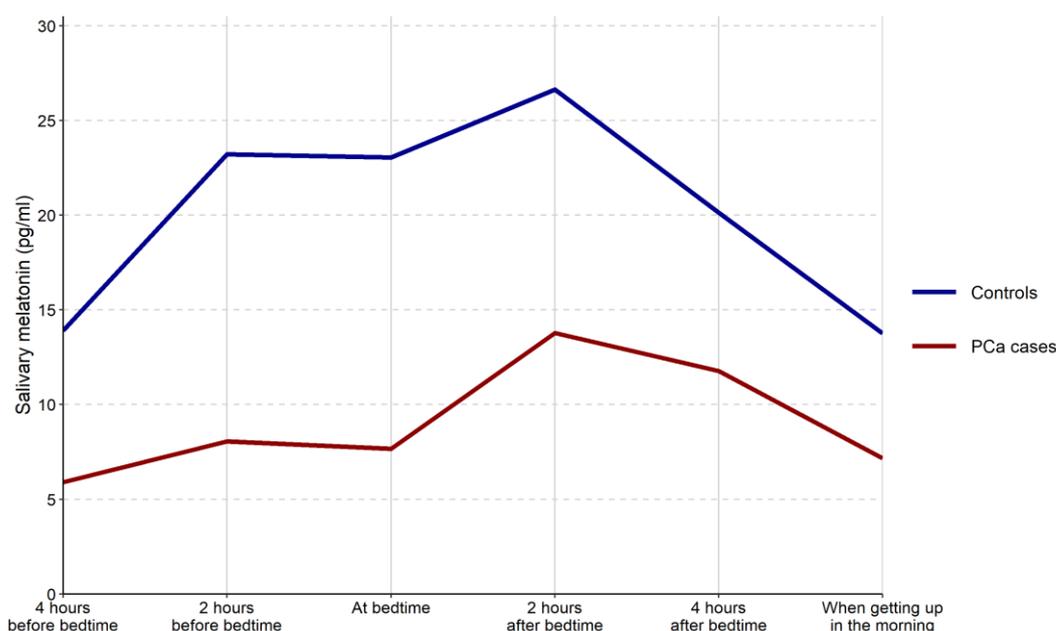
	Controles N = 38	Casos de CaP N = 40	p-Valor
Duración del sueño (horas/día), media (DE) min-max	7,6 (1,2) 4,5 - 10,5	7,7 (1,0) 5,5 - 9,5	0,599
Cronotipo, n (%)			0,109
Matutino	22 (57,9)	30 (75,0)	
Intermedio-Nocturno	16 (42,1)	10 (25,0)	
Calidad del sueño, n (%)			0,923
Bueno	32 (84,2)	34 (85,0)	
Malo	6 (15,8)	6 (15,0)	
Turno de noche, n (%)			0,679
No	30 (79,0)	30 (75,0)	
Sí	8 (21,0)	10 (25,0)	
Tipo de turno de trabajo, n (%)			0,893
Diurno	30 (79,0)	30 (75,0)	
Permanente de noche	2 (5,2)	3 (7,5)	
Rotativo	6 (15,8)	7 (17,5)	
Estación de recogida de saliva, n (%)			0,366
Primavera - Verano	8 (21,0)	12 (30,0)	
Otoño - Invierno	30 (79,0)	28 (70,0)	

DE, desviación estándar; max, máximo; min, mínimo

El ritmo de secreción de melatonina, medido a partir de 6 muestras de saliva y en un periodo de 24 horas, se representa en la Figura 33. Para todas las determinaciones realizadas (desde 4 horas antes de irse a dormir hasta levantarse), los niveles de melatonina fueron siempre inferiores en casos que en

controles. El máximo pico de la curva de melatonina construida se observa 2 horas después de irse a dormir (4ª muestra), siendo su concentración de 13,8 pg/ml (DE 19,6) en el grupo de casos y 26,6 pg/ml (DE 23,9 en el grupo de controles) (p -valor=0,015). La información que ha permitido la elaboración de las figuras que a continuación se presentan pueden ser consultadas en las tablas incluidas en el Anexo VI (Tablas F a J).

Figura 33: Ritmo de melatonina* (pg/ml) en casos y controles de CaP.

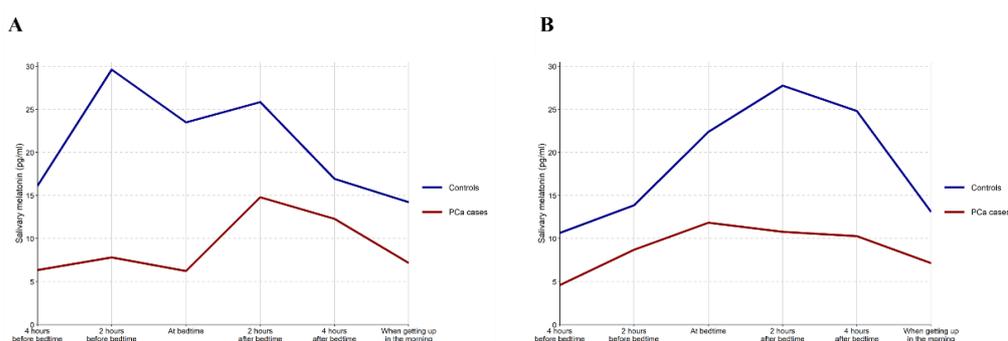


* El ritmo de melatonina corresponde a 39 casos y 32 controles, no siendo posible representar 1 caso y 6 controles por faltar alguna muestra o debido a muestra insuficiente para la determinación de melatonina.

La Figura 34 muestra el ritmo de melatonina de casos de CaP y controles de acuerdo al cronotipo. Tanto en sujetos matutinos como cronotipo intermedios-nocturnos, la concentración de melatonina fue siempre inferior en casos que en controles. Como era de esperar, el pico máximo de melatonina fue antes en los participantes matutinos que en intermedios-nocturnos.

Si nos centramos en los sujetos matutinos (Figura 34A), el pico máximo de melatonina de los casos se produce 2 horas después de acostarse (4ª muestra), con 14,8 pg/ml (DE 22,2) mientras que en los controles se produce 2 horas antes de acostarse (2ª muestra) alcanzando 29,6 pg/ml (DE 33,2). En los sujetos con cronotipo nocturno (Figura 34B), el pico máximo de melatonina de los casos se produce al acostarse (3ª muestra) con 11,8 pg/ml (DE 11,7) y en los controles 2 horas después de acostarse (4ª muestra) con 27,8 pg/ml (DE 17,4).

Figure 34: Ritmo de melatonina* (pg/ml) en casos de CaP y controles según cronotipo.

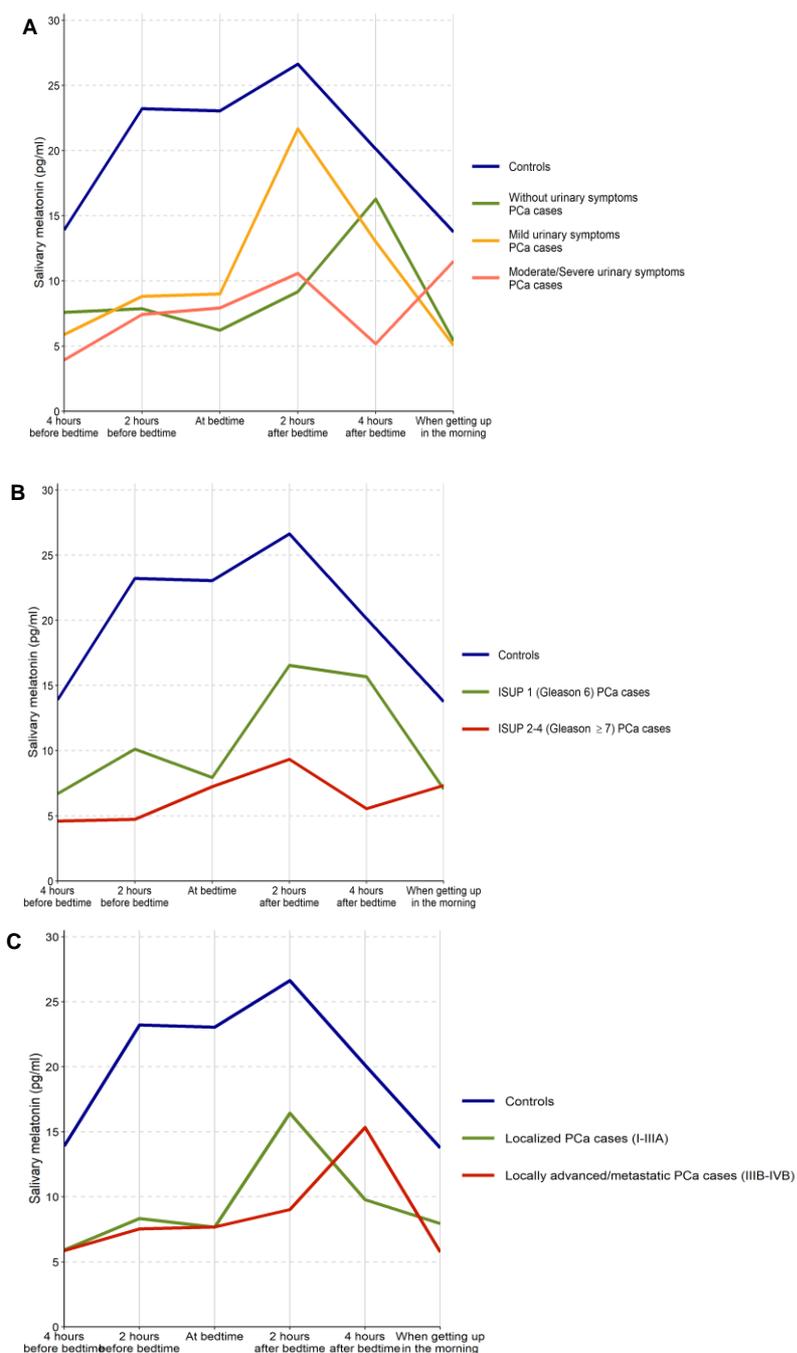


* El ritmo de melatonina corresponde a 39 casos y 32 controles, no siendo posible representar 1 caso y 6 controles por faltar alguna muestra o debido a muestra insuficiente para la determinación de melatonina.

En la Figure 35 se representa el ritmo de melatonina de controles y casos de acuerdo las variables clínicas. Independientemente de la sintomatología urinaria (Figura 35A), agresividad tumoral (Figura 35B) y extensión del tumor (Figura 35C), los casos de CaP siempre presentaron niveles inferiores de melatonina que los controles.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Figura 35: Ritmo de melatonina* (pg/ml) en casos de CaP y controles según sintomatología urinaria, agresividad tumoral extensión del tumor.



* El ritmo de melatonina corresponde a 39 casos y 32 controles, no siendo posible representar 1 caso y 6 controles por faltar alguna muestra o debido a muestra insuficiente para la determinación de melatonina.

En la Tabla 37, se muestra el porcentaje de variación del ritmo de melatonina en saliva en casos de CaP vs. controles. En promedio, los niveles de melatonina de los casos fueron -64,0% (95% CI -73,4, -51,4) que en los controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de casos según sintomatología urinaria, agresividad tumoral y extensión del tumor.

Tabla 37: Porcentaje de variación del ritmo de melatonina en saliva en casos de CaP comparado a controles, y de acuerdo a la sintomatología urinaria, agresividad tumoral y extensión del tumor.

		% de Variación ^a	IC 95%	p-valor
Controles		Ref.		
Casos de CaP		-64,0%	-73,4; -51,4	<0,001
Sintomatología urinaria	Sin sintomatología urinaria	-65,8%	-77,1; -48,7	<0,001
	Leve sintomatología urinaria	-60,8%	-74,4; -40,2	<0,001
	Moderada/Severa sintomatología urinaria	-65,4%	-77,6; -46,4	<0,001
Agresividad	ISUP 1 (Gleason = 6)	-62,9%	-73,7; -47,8	<0,001
	ISUP 2 - 5 (Gleason > 6)	-65,8%	-77,2; -48,9	<0,001
Extensión tumoral	Localizado	-61,9%	-72,9; -46,5	<0,001
	Localmente avanzado o metastásico	-67,3%	-78,2; -50,8	<0,001

^aModelos ajustados por edad.

Cuando comparamos la amplitud y la acrofase (Tabla 38), los casos de CaP tenían una amplitud menor que los controles, 26,0 pg/ml (DE 27,8) vs. 46,3 pg/ml (DE 28,2) (p-valor < 0,001), y una acrofase posterior, 1,7 horas (DE 3,2) frente a 0,3 horas (DE 2,7) (p-valor = 0,093). Así, por cada aumento de un pg/ml de

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

melatonina en la amplitud, se observó una ORa = 0,97 (IC 95% 0,95-0,99). El hecho de tener una elevada amplitud ($\geq 37,9$ pg/ml) se asoció con un menor riesgo de presentar CaP, ORa = 0,31 (IC 95% 0,11-0,86), mientras que una acrofase tardía (≥ 0 horas) podría asociarse con un mayor riesgo de presentar CaP, ORa = 2,36 (IC 95% 0,88-6,27).

Tabla 38: Asociación entre la amplitud y acrofase de melatonina y la presencia de CaP.

	Controles* N=32	Casos de CaP* N=39	p- valor	ORa ^a (IC 95%)
Amplitud (pg/ml), media (DE) mediana	46,3 (28,2) 37,9	26,0 (27,8) 16,8	<0,001	0,97 (0,95-0,99)
Amplitud, n (%)			0,018	
Baja (< 37.9 pg/ml)	16 (50,0)	30 (76,9)		Ref.
Elevada (≥ 37.9 pg/ml)	16 (50,0)	9 (23,1)		0,31 (0,11-0,86)
Acrofase (horas decimales), media (DE)	0,3 (2,7)	1,7 (3,2)	0,056	1,18 (1,00-1,40)
Acrofase, n (%)			0,093	
Temprana (≤ 0 horas)	17 (53,1)	13 (33,3)		Ref.
Tardía (> 0 horas)	15 (46,9)	26 (66,7)		2,36 (0,88-6,27)

DE, desviación estándar.

* En 1 caso de CaP y 6 controles faltaba muestra o era insuficiente la cantidad de muestra para la determinación de melatonina, por lo que no fue posible determinar acrofase y amplitud.

DISCUSIÓN

1 Discusión de la metodología del estudio

1.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles, desarrollado en el área de cobertura de los dos principales hospitales de Granada. Este diseño ofrece ventajas entre las que destacan: i) la posibilidad de recoger gran cantidad de información y, por lo tanto, evaluar múltiples factores de riesgo que pudieran estar asociados con el CaP de forma simultánea; y ii) eficiencia, realizándose en menor tiempo y con un coste inferior al de los estudios de cohortes, al no requerir seguimiento de los participantes durante el periodo de latencia de la enfermedad, siendo muy útiles en enfermedades con un largo periodo de latencia, como el CaP.

1.2 Representatividad de la población de estudio

i) Representatividad de la muestra de casos de CaP. En la provincia de Granada existen 4 hospitales públicos con Servicio de Urología. Dos de ellos participaron en este estudio (HUNV y HUSC), ambos son hospitales universitarios públicos con Servicio de Urología, donde se realiza tratamiento radical del CaP, entre otros tratamientos. Los Servicios de Urología de los dos hospitales universitarios cubren una población aproximada de 600.000 habitantes y aproximadamente la mitad son hombres.

La muestra de casos fue seleccionada a través de los listados de Anatomía Patológica de estos hospitales. El Servicio de Anatomía Patológica enviaba periódicamente un listado con las biopsias prostáticas que se habían realizado, se seleccionaban las biopsias positivas, y tras aplicar los criterios de selección, los casos incidentes eran invitados a participar preferentemente por los urólogos en

consulta (la población de estudio y selección de la misma puede ser consultada en el apartado de Metodología).

Dado que la visita al urólogo se realizaba de forma sistemática para todos aquellos sujetos con un resultado de biopsia prostática positiva, consideramos que el muestreo realizado no introdujo ningún sesgo de selección, invitando a participar a todos los sujetos con una biopsia prostática positiva que cumplieran con los criterios de selección, independientemente de las variables clínicas (agresividad tumoral y/o extensión del tumor).

De acuerdo a los datos arrojados por el Registro de Cáncer de Granada, la tasa de incidencia de CaP en toda la provincia es de 104 por 100.000 habitantes, por lo que cada año se diagnostican aproximadamente 300 nuevos casos de CaP. Según el período de estudio, estimamos que en el área de cobertura de ambos hospitales se pueden haber diagnosticado alrededor de 800 casos de CaP. Se invitó a participar en nuestro estudio a un total de 576 sujetos diagnosticados de CaP. Teniendo en cuenta que no se incluyeron los casos de CaP diagnosticados en consultas de urología privadas (aproximadamente un 10% del total), ni sujetos mayores de 80 años, junto con la aplicación de otros criterios de selección, habríamos contactado con prácticamente la totalidad de los casos de CaP diagnosticados en ambos hospitales participantes.

Además, los casos fueron invitados a participar en un periodo máximo de 3 meses desde el diagnóstico hasta la entrevista y recogida de información epidemiológica. De esta forma, evitaríamos un sesgo de información producido

por el cambio de estilos de vida (alimentación, actividad física o hábitos de sueño) que pudiera producirse tras ser diagnosticados de un CaP.

Por todo ello, consideramos que la muestra de casos era representativa del total de varones con una edad comprendida entre 40 y 80 años diagnosticados en los dos principales hospitales de Granada.

ii) Representatividad de la muestra de controles. Los controles eran seleccionados de forma aleatoria de entre el total de varones del listado de los médicos de familia de los 16 Centros de Salud participantes, apareando por edad esperada de los casos, con una diferencia máxima de 5 años (la población de estudio y selección de la misma puede ser consultada en el apartado de Metodología).

Consideramos que nuestra muestra de controles es representativa de los varones sanos con edad entre 40 y 80 años residentes en el área de asistencia del Distrito Sanitario Granada y Metropolitano por las siguientes fundamentos: 1) se seleccionaron 16 Centros de Salud, 10 de ellos del Distrito Sanitario Metropolitano Granada y 6 de la capital, involucrando a participantes de toda la provincia, tanto del área urbana como rural; 2) los participantes fueron seleccionados al azar del listado de los médicos participantes. De esta forma, si algún control hubiera sido diagnosticado con CaP, podría haber sido seleccionado como caso de CaP; y 3) los controles fueron apareados por edad esperada de los casos, con una diferencia máxima de 5 años, por lo tanto, el grupo control estuvo constituido por población sin CaP representativa de los grupos de edad en los que ocurren los casos.

Tanto en el grupo de casos como controles, la tasa de participación fue elevada, 81,6% para los casos de CaP y del 87,2% para los controles, lo que supera en para ambos grupos el 80% de participación.

Finalmente, a pesar del carácter local de este estudio, consideramos que los resultados obtenidos podrían ser extrapolables a otras poblaciones de varones con características similares.

1.3 Calidad de la información recogida

En cuanto a las fuentes y estrategias de recogida de información, previo consentimiento informado, se tuvo acceso a la historia clínica de los participantes, lo que facilitó la recogida de los datos clínicos y anatomopatológicos, junto con la recogida de muestras de saliva en 24 horas que permitió la medición de los niveles de melatonina. Más compleja fue la obtención de la información referida a los hábitos de vida individuales y, especialmente la recogida de información de las variables de hábitos de sueño:

Duración del sueño: se utilizó el cuestionario MCTQ referido a los 40 años y el año previo a la entrevista para medir la duración del sueño, cuestionario ampliamente empleado (Roenneberg, Wirz-Justice and Mellow, 2003).

Existen métodos objetivos que mediante parámetros fisiológicos evalúan el sueño como es la polisomnografía nocturna, considerada el “gold standard” para la evaluación del sueño (Rundo and Downey, 2019). Sin embargo, este método únicamente permite evaluar el sueño en el momento actual. Dado que el CaP es una enfermedad con un largo periodo de latencia, la exposición de interés en

nuestro estudio es la referida a la vida adulta, hecho que justificaría que no haya sido la polisomnografía nocturna el método empleado.

Previos estudios han recogido la duración del sueño de forma categórica, sin emplear un instrumento validado, y sin diferenciar la duración del sueño en días laborales y días libres (Markt et al., 2015, 2016; Angel T Y Wong et al., 2020). Estos aspectos han sido considerados con el empleo del MCTQ, permitiendo un abordaje global (días laborales y días libres) y una cuantificación del sueño de forma continua. Junto con ello, este cuestionario permite evaluar conjuntamente la duración del sueño y el cronotipo, sin necesidad de usar una herramienta para cada exposición, y recoge información acerca de otros aspectos relacionados con el sueño, como el tiempo necesario para conciliar el sueño o el tiempo de exposición a la luz.

A partir de la duración del sueño en días laborables y días libres, se calculó la duración del sueño promedio, la cual fue categorizado a partir de las recomendaciones de sueño de la NSF (Hirshkowitz et al., 2015), dada la ausencia de un consenso sobre la categorización de la duración del sueño o la definición de horas de sueño "normales" (Chen et al., 2018). En relación a la etapa en la que se recoge la información sobre la duración del sueño, en nuestro estudio consideramos los 40 años como edad de referencia de los hábitos de sueño adoptados en la vida adulta, como así lo estiman estudios previos (Papantoniou et al., 2015, 2016, 2017).

Finalmente, aunque no se puede descartar la existencia de sesgos de información, particularmente, un sesgo de memoria al referirnos a la duración del

sueño en una etapa de la vida pasada, creemos que si estuviera presente sería no diferencial, afectando de igual modo a casos y a controles, y, por lo tanto, dirigiendo las estimaciones obtenidas hacia el nulo.

Cronotipo: fue medido mediante el cuestionario MCTQ referido a los 40 años y el año previo a la entrevista. Junto con este cuestionario, en la submuestra de participantes que accedieron a recoger las muestras de saliva se empleó adicionalmente el cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad desarrollado por Horne y Östberg (MEQ) haciendo referencia al momento de la entrevista (Horne and Ostberg, 1976).

Estudios previos, como el desarrollado por Dickerman y colaboradores emplearon una única pregunta basada en el cuestionario de Horne y Östberg (“Will you try to estimate to what extent you are a morning or an evening person?”). Tal y como declaran los propios autores ésta única pregunta presenta una buena correlación con la versión completa del cuestionario, pero su empleo no permite descartar la introducción de un sesgo de clasificación (Barbra A Dickerman et al., 2016). Behrens y colaboradores optaron por el empleo del punto medio del sueño para la clasificar a los sujetos en matutinos, intermedios y nocturnos (Behrens et al., 2017). Sin embargo, a diferencia del MCTQ, cuestionario que incluye unos puntos de corte preestablecidos e independientes de la población de estudio, los mencionados autores emplearon el percentil 25 del punto medio del sueño de su población de estudio para diferenciar entre cronotipo matutino e intermedio y el percentil 75 para discriminar entre sujetos con cronotipo intermedio y nocturno (Behrens et al., 2017).

Por todo lo expuesto, consideramos que los instrumentos empleados habrían permitido realizar una buena aproximación del cronotipo de los varones incluidos en el estudio.

Turnos de trabajo: teniendo en cuenta que un individuo puede estar empleado en múltiples trabajos a lo largo de la vida, pudiendo implicar horarios y turnos de trabajo muy diversos, la recogida de esta variable se complejiza. Dada la ausencia de un instrumento que permita la recogida de información sobre los turnos de trabajo, nos basamos en las recomendaciones de la IARC (Stevens et al., 2011). Esta organización indica la necesidad de recoger información acerca de tres dominios principales de los turnos de trabajo (Stevens et al., 2011):

i) **el sistema de turnos**, incluyendo hora de inicio del turno, número de horas por día, tipo de turno permanente de noche o rotativo, velocidad y dirección del turno rotativo, así como si es regular o irregular.

De acuerdo a esta recomendación, se recogió la hora de inicio, de finalización y duración de todos los trabajos que cada participante había desarrollado. A partir de esta información, mediante el empleo de la definición de turno de noche establecida por el Estatuto de Trabajadores en España, se consideró trabajo de turno nocturno aquel que implicaba trabajar parcial o totalmente, al menos durante 3 horas, entre las 22:00 y las 6:00 h, y 3 turnos al mes (Núm, 2015).

Además, se distinguió entre turno permanente de noche y rotativo. Se recogió información adicional, velocidad y dirección del turno rotativo, variables que no

podieron ser analizadas por dos motivos debido a la reducción del tamaño muestral de sujetos que habían trabajado en turno rotativo (35 controles y 58 casos), así como la dificultad para considerar estas variables cuando se habían ocupado diversos trabajos con velocidades y direcciones del turno que podían diferir entre sí.

ii) años trabajados en un determinado trabajo que requería turno nocturno, así como **años acumulados en la vida laboral en turno de noche**.

Los años acumulados en turno de noche a lo largo de la vida fueron recogidos para todos los trabajos con al menos un año de duración. A partir de los años acumulados en turno de noche, se emplearon los terciles creados con los puntos de corte del grupo control. Al no existir una recomendación sobre limitación del trabajo a turnos, se hace necesario el empleo terciles dependientes de la población de estudio. De igual modo, estudios previos, emplearon terciles, cuartiles o categorías establecidas a priori, hecho que dificulta la comparación entre estudios (Papantoniou *et al.*, 2015; Åkerstedt *et al.*, 2017; Behrens *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018; Barul, Richard and Parent, 2019).

iii) **intensidad del turno de trabajo** (tiempo libre entre sucesivos días laborables).

La intensidad del turno de trabajo, medida como número de días en turno de noche al año fue también recogida. Al igual que para los años acumulados, se

se emplearon los terciles creados con los puntos de corte del grupo control, con las limitaciones ya mencionadas en el punto anterior.

Teniendo en cuenta la variabilidad de horarios que puede existir en un mismo trabajo, así como la posibilidad de haber desempeñado trabajos muy diversos, no descartamos que pueda existir un sesgo de clasificación. Sin embargo, si estuviera presente afectaría de igual modo a casos y controles, dado que la posibilidad de que los hábitos de sueño, y más concretamente el turno de trabajo, se comporten como un agente carcinogénico no es algo que la población española tenga demasiado presente.

Cabe destacar la limitación del tamaño muestral, especialmente en los análisis estratificados por cronotipo y agresividad y la evaluación de la interacción entre el cronotipo y el trabajo nocturno, donde los números son inferiores y podríamos haber carecido de potencia estadística para detectar asociaciones e interacciones significativas. Finalmente, aunque ajustamos por los posibles factores de confusión que se asociaron tanto con el turno de trabajo nocturno como con el riesgo de CaP, no podemos descartar la existencia de otros agentes ocupacionales relacionados con el turno de trabajo nocturno y el CaP.

Ritmo de melatonina: este es el primer estudio que evalúa el ritmo de la melatonina en su conjunto en pacientes con CaP, a través de seis determinaciones en saliva en 24 horas, considerando tanto la acrofase como la amplitud. La melatonina también se puede medir en sangre y orina (Middleton, 2013). La medición de sangre es la forma más directa, pero se necesitarían varias muestras de sangre a lo largo del día, resultando inviable. Por otro lado, podríamos medir la

concentración total de su principal metabolito, la 6-sulfatoximelatonina, en orina. Esta última técnica es un abordaje parcial que no permite establecer el ritmo global de melatonina en un día, ni tampoco la amplitud y acrofase. Por lo tanto, la saliva es la forma ideal, no invasiva, de medir el ritmo circadiano de melatonina, ya que el 30% de la melatonina en la sangre es eliminada directamente por la saliva y, reflejando con precisión el ritmo circadiano en sangre, así como su la producción pineal de melatonina (Gooneratne et al., 2003). Sin embargo, hasta la fecha, la mayoría de los estudios epidemiológicos que tienen como objetivo evaluar la asociación entre melatonina y cáncer han medido la melatonina con una sola muestra de orina (Wang *et al.*, 2014; Brown *et al.*, 2015; Poole *et al.*, 2015; Sigurdardottir *et al.*, 2015; Tai *et al.*, 2016).

El elevado coste económico de la determinación de cada ritmo de melatonina, nos condujo a la reducción de la muestra 41 controles y 40 casos para el 5º objetivo planteado en esta tesis doctoral. Sin embargo, tamaños similares fueron empleados en estudios previos (Sigurdardottir *et al.*, 2015; Tai *et al.*, 2016; Farahani *et al.*, 2020).

2 Discusión de los resultados del estudio

2.1 De la población de estudio

La edad media de la población fue de 67,7 años (DE 7,5) en los casos de CaP y 66,1 años (DE 7,9) en el grupo control, media de edad muy similar a previos estudios de casos y controles que exploraron esta misma asociación en población europea (Papantoniou et al., 2015; Tse et al., 2017), y ligeramente superior a la media de edad del estudio de casos y controles canadiense, Prostate Cancer and

Environment Study (PROtEuS) (Barul, Richard and Parent, 2019). La diferencia en la media de edad podría ser explicada por los criterios de selección empleados, concretamente el criterio selección relativo a la edad (≤ 75 años) (Barul, Richard and Parent, 2019).

El 51,6% de los casos y 50,4% de los controles de CaP presentaron estudios secundarios, porcentaje en consonancia con previos estudios epidemiológicos de CaP (Barbra A Dickerman et al., 2016; Tse et al., 2017; Wendeu-Foyet et al., 2018; Barul, Richard and Parent, 2019), aunque superior al reportado en el estudio MCC-Spain (Papantoniou et al., 2015).

La mayor parte de la población (68,2% de los casos y 66,9% de los controles) se encontraban jubilados, hecho lógico dado que el 60,8% de la población de estudio (55,4% de los controles y el 65,3% de los casos) superaba los 65 años, edad establecida en España para la jubilación, pudiendo ésta ser adelantada si se reúnen un conjunto de requisitos. El 83,0% de los controles y casos de CaP se encontraban casados o viviendo en pareja.

El IMC medio fue 28,2 kg/cm² (DE4,0) en el grupo de casos y 28,5 kg/cm² (DE4,0) en el grupo control, presentando sobrepeso u obesidad el 79,4% de los casos (51,2% con sobrepeso y 28,2% con obesidad) y el 81,5% de los controles (52,4% con sobrepeso y 29,1% con obesidad). Estos porcentajes de sobrepeso y obesidad son superiores a los obtenidos en estudios previos (Papantoniou et al., 2015; Wendeu-Foyet et al., 2018), pero están en consonancia con los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2017 para varones españoles con edades comprendidas entre los 65 y 74 años (grupo de edad mayoritario en CAPLIFE)

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

(INE. Instituto Nacional de Estadística, no date). De acuerdo a los datos arrojadas por el INE, el 50,6% de los varones españoles con edad comprendida entre los 65 y 74 años presentan sobrepeso y el 24,7% obesidad. Estas cifras nos alertan del problema actual del sobrepeso y obesidad en la población española.

La población de estudio correspondió mayoritariamente a exfumadores (54,0% de los casos y 55,7% de los controles), proporción en consonancia con estudios previos (Papantoniou et al., 2015; Behrens et al., 2017; Wendeu-Foyet et al., 2018).

En relación al nivel de actividad física, el 29,6% de los casos y el 34,0% de los controles realizaban un bajo nivel de actividad física, cifra ligeramente inferior al 36,5% arrojado por el INE para varones con una edad comprendida entre los 55 y 69 años en el año 2017 (INE. Instituto Nacional de Estadística, no date). Sin embargo, el porcentaje de varones españoles con alto nivel de actividad física es del 20,9%, porcentaje que supera el de nuestra población de estudio (12,0% de los casos y 14,9% de los controles) (INE. Instituto Nacional de Estadística, no date). Esta diferencia podría ser explicada por el rango de edad para la que el INE reporta las cifras, de 55 a 69 años, no pudiendo ser consultado para etapas posteriores en las que el nivel de actividad física pudiera ser inferior.

La media de horas sentado al día sobrepasó las 7 horas diarias tanto para casos como para controles, 7,6 horas/día (DE 3,5) y 7,4 horas/día (DE 3,2) en casos y controles, respectivamente. Además, un 26,5% de los casos y un 24,6% de los controles reconocían pasar más de 9 horas al día sentados, cifra ligeramente inferior al 28,9%, porcentaje de varones españoles con edad

comprendida entre 65 y 74 años que reconocían ser sedentarios según los datos reportados por la Encuesta Nacional de Salud de 2017 (INE. Instituto Nacional de Estadística, no date).

La dieta de la población de estudio fue hipercalórica, 2490,9 kcal/día (DE 617,8) en los casos y 2402,1 kcal/día (DE 651,4) en los controles. En cuanto al consumo de alcohol, la población de estudio presentó valores ligeramente inferiores, 13,6 g/día (DE 17,0) en el grupo de casos y 11,3 g/día (DE 14,4) en el grupo control, a los de varones españoles con edad comprendida entre 65 y 74 años y más de 75 años, cuyo consumo se situó en 16,7 g/día (DE 15,8) y 14,0 g/día (DE 10,6), respectivamente (INE. Instituto Nacional de Estadística, no date). A pesar de que estos datos corroboran una tendencia favorable respecto al consumo de alcohol, la prevalencia de sujetos que no cumplían con las recomendaciones, es decir, cuyo consumo sobrepasaba los 28 gramos/día fue del 16,2% para los casos y 10,4% para los controles.

En relación a la puntuación obtenida en el score de la WCRF/AICR de 2018, ésta fue de 3,5 puntos (DE 1,0) en el grupo control, puntuación muy similar a la obtenida en la población control del grupo PREDIMED (3,8 puntos), y la cohorte suiza desarrollada para evaluar la asociación entre estas recomendaciones y el riesgo de cáncer (3,3 puntos), a pesar de que en ambos estudios la población de referencia está compuesta tanto por hombres como por mujeres pero con una media de edad muy similar a la de nuestro estudio (Barrubés et al., 2020; Kaluza et al., 2020). Hasta la actualidad, ningún otro estudio ha analizado la puntuación del score de 2018 de la WCRF/AICR en población con CaP considerando los,

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

criterios operacionales establecidos en el año 2019 (Aicr and WCRF, no date a; Shams-White et al., 2019). Aunque se ha calculado con las recomendaciones previas del año 2007 (Romaguera et al., 2012, 2017; Arab et al., 2013; Turati et al., 2017), estas puntuaciones no son comparables al introducirse e eliminarse items en la versión de 2018 con respecto a la de 2007 (Aicr and WCRF, no date b; Wiseman, 2008; Shams-White et al., 2019).

El porcentaje de sujetos con antecedentes primarios de CaP se situó en el 21,8% para los casos y 10,5% para los controles. Estas cifras son muy similares a las arrojadas por estudios previos como el estudio EPICAP, que sitúa la prevalencia de antecedentes familiares de CaP en 22,3% para los casos y 8,7% para los controles o el estudio PROtEuS dónde la presencia de antecedentes 8,7% para los controles y es del 23,9% para los casos y 10,0% para los controles (Wendeu-Foyet et al., 2018; Barul, Richard and Parent, 2019).

El 6,7% de los casos y 7,0% de los controles reconocían padecer 3 o más comorbilidades en el momento de la entrevista. En relación a la sintomatología urinaria, el 27,4% de los sujetos con CaP no presentaban sintomatología urinaria alguna, el 38,9% sintomatología leve, y el 7,1% sintomatología severa. Los síntomas urinarios no han sido previamente evaluados en población recién diagnosticada de CaP, sí en sujetos con CaP en evolución tras recibir un tratamiento específico como puede ser la braquiterapia o radioterapia (Christie et al., 2005; Bittner et al., 2007).

En relación a la agresividad del tumor, el 76,1% de los casos fueron de baja agresividad (ISUP 1 - 2), cifra muy similar a la reportada por estudios previos.

Concretamente, el estudio EPICAP declaró que el 77,4% de los casos incluidos eran de baja agresividad y el 77,9% en el estudio PROtEus (Wendeu-Foyet et al., 2018; Barul, Richard and Parent, 2019).

2.2 De la duración del sueño y su asociación con el CaP

La duración media del sueño de la población de estudio se situó en 7,0 horas/día con una DE 1,1 en controles y 1,2 en casos de CaP. En relación al cumplimiento de las recomendaciones de la NSF, más de la mitad de la población (51,1% de los casos y 53,9% de los controles) cumplían con las recomendaciones de sueño diarias, es decir, tenían una duración del sueño de más de 7 horas/día y menos de 9 horas/día. En nuestra población, se observó un menor cumplimiento de estas recomendaciones entre casos, 51,1%, frente a controles, 53,9%. Estos porcentajes están en consonancia con los resultados reportados por Knutson y colaboradores, quienes informaron que aproximadamente el 50% de los estadounidenses pasaban de 7 a 9 horas durmiendo (Knutson et al., 2017) .

Al estratificar por agresividad, fueron los casos de baja agresividad los que cumplían con estas recomendaciones en menor medida, el 50,0% de los casos de baja agresividad no cumplían frente al 53,9% de los controles y el 54,1% de los casos de alta agresividad. No es posible comparar el cumplimiento de las recomendaciones de la NSF de nuestra población con CaP, dado que no se han empleado previamente en dicha población.

Cuando se evaluó la relación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP, no se encontró asociación entre un inadecuado número de horas de sueño y el riesgo de CaP independientemente de la agresividad del tumor. Estos resultados

están en consonancia con lo publicado hasta la fecha. Así, un estudio de cohortes finlandés no encontró asociación entre la duración del sueño y la incidencia de CaP ni tampoco con la mortalidad por este tumor (Barbra A Dickerman et al., 2016). También Markt y colaboradores han evaluado la asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP, a partir de dos estudios de cohortes desarrollados con población sueca y estadounidense (Markt et al., 2015, 2016), sin hallar asociación para el CaP, independientemente de la agresividad y letalidad del tumor (Markt et al., 2015, 2016).

Se hace difícil la comparación de nuestros resultados con los estudios previos, dado que cada uno de ellos ha empleado unos puntos de corte diferentes y, por lo tanto, diferentes categorías para la duración del sueño, a pesar de la existencia de las recomendaciones de la NSF (Hirshkowitz et al., 2015).

Se debe tener presente que no solamente la duración del sueño podría estar relacionada con el CaP, sino que otras características del sueño, como puede ser la calidad del mismo, podrían estar involucradas en la patogénesis de este tumor, aspecto no abordado en nuestro estudio. Así el estudio de Dickerman y colaboradores sugiere que aquellos hombres que nunca se sienten descansados al despertar tendrían mayor riesgo de CaP letal que aquellos que se sienten siempre descansados al levantarse (Barbra A Dickerman et al., 2016). En este mismo sentido, un reciente estudio sugiere que una pobre calidad del sueño podría comportarse como un factor de riesgo de CaP de alto grado (Wiggins et al., 2020).

2.3 Del cronotipo y su asociación con el CaP

El cronotipo predominante en nuestra población de estudio fue el matutino, presente en el 61,8% de los casos de CaP y el 60,7% de los controles. Esta tipología de cronotipo fue aún más prevalente entre los casos de alta agresividad (66,0%) que en los casos de baja agresividad (60,3%). La minoría de los sujetos (8,5% de los controles y 9,8% de los casos) fueron clasificados como nocturnos. La distribución del cronotipo fue similar a la obtenida para la población masculina incluida en el estudio MCC-Spain, aunque con una prevalencia mayor de cronotipo matutino (el 51,1% de los casos y el 49,2% de los controles incluidos en el estudio MCC-Spain tenían un cronotipo matutino).y menor proporción de individuos con cronotipo nocturno (el 14,1% de los casos de CaP y 13,2% de los controles del estudio MCC-Spain) (Papantoniou et al., 2015).

Estas diferencias podrían ser parcialmente explicadas por la menor proporción de hombres con turno de trabajo de noche observada nuestro estudio. Así, mientras que en CAPLIFE el 20,9% de los casos y 16,4% de los controles habían desarrollado un trabajo con horario nocturno durante al menos un año de su vida, esta proporción asciende al 33,1% y 29,1% entre los casos y controles del estudio MCC-Spain, respectivamente (Papantoniou et al., 2015). Teniendo en cuenta que el horario de trabajo es un condicionante de tipo social del cronotipo (Adan et al., 2012), y que en nuestra población de estudio desarrollaron con menor frecuencia trabajos que involucraban horario de noche, es razonable encontrar que un mayor porcentaje de sujetos tengan cronotipo matutino y un menor porcentaje de individuos se adapten a un cronotipo de tipo vespertino en

comparación a los resultados obtenidos por Papantoniou y colaboradores (Papantoniou et al., 2015).

Estudios previos evaluaron la asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP (Barbra A Dickerman et al., 2016; Behrens et al., 2017). A pesar de que los resultados son difícilmente comparables por el empleo de diferentes instrumentos y categorías para medir el cronotipo en estudios previos, ninguno de estos estudios pudo concluir que el cronotipo esté asociado con el riesgo de CaP, resultados en consonancia con los derivados de este trabajo (Barbra A Dickerman et al., 2016; Behrens et al., 2017).

2.4 Del turno de trabajo y su asociación con el CaP

En relación a la frecuencia de turno de trabajo de noche, el 20,9% de los casos y 16,4% de los controles incluidos en nuestro estudio habían trabajado durante al menos un año en turno de noche. Concretamente, el 8,4% de los controles y el 8,2% de los casos habían trabajado en turno de noche permanente y el 12,5% de los controles y el 8,2% de los casos lo habían hecho en turno de tipo rotativo.

Estas cifras son superiores a la arrojadas por el estudio de Tse y colaboradores, en el que el 13,5% de los casos y el 7,5% de los controles tenían turno de trabajo nocturno. Sin embargo, son inferiores a las obtenidas en el estudio MCC-Spain, en el que como se indicaba anteriormente, el 33,1% de los casos y 29,1% de los controles habían trabajado en turno de noche, y las desprendidas por el estudio EPICAP, donde la prevalencia de turno de trabajo nocturno se situó en el 35,0% en el grupo control y 36,5% en el grupo de casos (Papantoniou et al., 2015; Tse et al., 2017; Wendeu-Foyet et al., 2018).

Las diferencias encontradas en relación a la proporción de hombres que habían trabajado en turno de noche pueden ser explicadas en gran medida por el empleo de diferentes definiciones de trabajo nocturno, al no existir una única definición del mismo. De esta manera, en nuestro estudio se empleó la definición establecida por las autoridades competentes en materia laboral en España, siendo definido el turno de noche como trabajar parcialmente o completamente, ≥ 3 horas, entre las 22:00 y las 06:00 horas al menos tres veces al mes y se recopiló información sobre todo trabajo realizado a lo largo de la vida con al menos un año de duración (Núm, 2015). Tse y colaboradores lo definieron como todo aquel que involucrase trabajar a cualquier hora entre las 00:00 y las 05:00 horas más de una vez al mes durante al menos un año (Tse et al., 2017); el estudio MCC-Spain lo definió como haber trabajado parcial o completamente entre las 00:00 y las 06:00 horas al menos tres veces al mes durante al menos un año (Papantoniou et al., 2015); y EPICAP utilizó la definición legal francesa de trabajo nocturno, considerando todo aquel que implicase trabajar al menos 270 horas de noche o tres noches al mes durante un año, incluyendo todos los trabajos con 6 meses de duración (Wendeu-Foyet et al., 2018). Esta última definición es más amplia, al contemplar trabajo con duración superior a 6 meses, lo que podría explicar las diferencias en la prevalencia de turno de noche del estudio EPICAP con respecto a nuestro estudio.

Independientemente de la definición empleada, nuestros resultados sugieren que el turno de noche podría incrementar el riesgo de CaP en un 42%, en comparación con sujetos con turno diurno, resultados en línea con los arrojados

por el estudio de Tse et al. (Tse et al., 2017), y el estudio de cohortes alemán desarrollado por Behrens et al. (Behrens et al., 2017). De la misma forma, el estudio MCC-Spain sugiere un mayor riesgo de CaP, ORa = 1,14 (IC 95% de 0,94-1,37) para los sujetos que alguna vez habían trabajado en turno nocturno durante al menos un año (Papantoniou et al., 2015). Sin embargo, nuestros resultados contrastan con la ausencia de asociación hallada en otros estudios como EPICAP, PROtEuS y el estudio de cohortes sueco y finlandés (Barbra A Dickerman et al., 2016; Åkerstedt et al., 2017; Wendeu-Foyet et al., 2018; Barul, Richard and Parent, 2019).

De acuerdo a nuestros resultados, fueron los trabajadores en turno rotativo los que presentaron mayor riesgo de desarrollar CaP. Estos sujetos con turno rotativo, tendrían un 66% más de riesgo de desarrollar CaP que aquellos con trabajo diurno; esta misma tendencia fue observada por el estudio MCC-Spain (Papantoniou et al., 2015). Aunque el grupo de trabajo de la IARC contempla la existencia de dos tipos de trabajo nocturno, permanente y rotativo (IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019), esta distinción no se utilizó en la cohorte sueca ni en el estudio de casos y controles de Tse y colaboradores (Åkerstedt et al., 2017; Tse et al., 2017).

En base a nuestros resultados, únicamente los sujetos con turno de trabajo rotativo tendrían mayor riesgo de desarrollar CaP, tendencia de riesgo no tan evidente para el trabajo nocturno permanente. De igual modo, se ha observado para el cáncer colorrectal (Papantoniou et al., 2017). Una mayor cronodisrupción entre los trabajadores con turno rotativo podría explicar este hecho. En este

sentido, un estudio reciente reveló que los trabajadores con turno rotativo tenían picos de melatonina más tardíos y menos pronunciados que los trabajadores con turno diurno (Razavi *et al.*, 2019).

En relación a los indicadores de turno de trabajo no observamos una clara tendencia entre el tiempo de exposición en turno de noche y el riesgo de CaP, resultados en línea con estudios previos (Åkerstedt *et al.*, 2017; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018; Barul, Richard and Parent, 2019). En cambio, en el estudio MCC-Spain y la cohorte alemana encontraron una tendencia de riesgo a medida que aumentaban los años de exposición (Papantoniou *et al.*, 2015; Behrens *et al.*, 2017). Ahora bien, estos resultados no son comparables al emplear diferentes puntos de corte para establecer las categorías de tiempo de exposición como se mencionó en el apartado de discusión de la metodología de estudio.

Unido a lo expuesto anteriormente, debemos tener en cuenta otros indicadores del trabajo a turnos, como puede ser el tiempo transcurrido desde el cese del trabajo a turnos. En este sentido, un reciente estudio indica que el incremento del riesgo de desarrollar CaP en sujetos con turno de trabajo nocturno tras transcurrir 20 años de cese del mismo podría ser nulo (Kogevinas *et al.*, 2019). Aunque el tiempo de cese del trabajo nocturno fue medido y analizado (datos no mostrados), la falta de poder estadístico nos impidió abordar este objetivo.

2.5 De la posible interacción del cronotipo en la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de CaP

Nuestros resultados sugieren que los trabajadores con turno de noche y cronotipo nocturno tendrían el mayor riesgo de CaP, ORa=3,15 (IC 95% de 0,94-

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

10,59), seguido de aquellos con cronotipo intermedio, ORa=1,78 (IC 95% de 0,88-3,61), mientras que los trabajadores con cronotipo matutino presentarían un ligero incremento del riesgo, ORa=1,14 (IC 95% de 0,72-1,82). Estos resultados apuntan hacia la existencia de una posible interacción del cronotipo en la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de CaP ($p\text{-int}=0,185$). Cabe destacar que el cronotipo interaccionaría en la asociación entre la duración del trabajo a turnos y el CaP, siendo los sujetos con cronotipo nocturno y duración superior a los 7 años los que presentarían mayor riesgo de CaP, ORa= 2,46 (IC 95% 0,52-11,76).

En este sentido, se ha propuesto que una mejor alineación del cronotipo con el turno de trabajo podría conllevar menor alteración del ritmo circadiano, y por consiguiente, influir en la asociación entre los turnos de trabajo y el CaP, siendo los individuos con cronotipo nocturno los que mejor se adaptarían al trabajo a turnos (Razavi *et al.*, 2019). En contraposición, se ha demostrado que los sujetos con cronotipo nocturno tienen peor calidad del sueño tanto en trabajos que implican turnos diurnos como aquellos con turno de nocturnidad (Martin *et al.*, 2015). Esto podría explicar nuestros hallazgos de un mayor riesgo entre sujetos con un cronotipo vespertino.

Escasos estudios han evaluado el rol del cronotipo en la asociación entre el turno de trabajo y el riesgo de CaP. El estudio EPICAP y un estudio de casos y controles finlandés proponen que serían los hombres con cronotipo vespertino con turno de trabajo de noche los que presentarían el mayor riesgo de CaP, respaldando nuestros resultados (Barbra A Dickerman *et al.*, 2016; Wendeu-Foyet *et al.*, 2018). Este hallazgo contrasta con los resultados de la cohorte alemana, la

cual sugiere que serían los sujetos matutinos con turno nocturno los que presentarían el mayor riesgo de CaP (Behrens et al., 2017). Por otro lado, el estudio MCC-Spain sugiere que no existe interacción del cronotipo en la mencionada asociación (Papantoniou et al., 2015).

2.6 Del ritmo circadiano de melatonina

Hasta la fecha, este es el primer estudio que analiza la curva de melatonina medida en 24 horas en sujetos con y sin CaP. Nuestros resultados sugieren que los casos de CaP presentan niveles inferiores que la población sin CaP, independientemente de la sintomatología urinaria de los casos, la agresividad y extensión tumoral y el tipo de cronotipo de los participantes. Además, la amplitud fue menor en los participantes con CaP en comparación con los participantes sin CaP de edad similar, y una acrofase tardía podría asociarse positivamente con CaP.

Teniendo en cuenta que los niveles de melatonina pudieran ser menores en edades más avanzadas y durante los meses de verano por la mayor duración de los días, ambas variables, edad y estación de recogida de las muestras de saliva, resultan de especial interés. La edad de los casos, 67,0 años (DE 7,3), fue ligeramente inferior a la de los controles, 67,5 años (DE 5,5) de los controles (p-valor=0,599). El 69,2% de las muestras de saliva de casos y el 79,0% de las de los controles fueron recogidas durante el otoño-invierno (p-valor=0,366).

Tampoco se observaron diferencias en la duración y calidad del sueño, cronotipo, o turnos de trabajo. Tanto los casos de CaP como los controles tenían

una duración de sueño de más de 7 horas, un cronotipo mayoritariamente matutino, buena calidad de sueño y nunca habían trabajado un turno de noche.

Son escasos los estudios epidemiológicos que han analizado los niveles de esta hormona. El estudio de casos y controles de Tai y colaboradores observó que el nivel de 6-sulfatoximelatonina medido a partir de la primera orina de la mañana era inferior en los casos de CaP que en los controles (Tai *et al.*, 2016). Sus autores sugieren que los hombres con niveles superiores a la mediana de 6-sulfatoximelatonina tenían significativamente menos probabilidades de padecer CaP, ORa = 0,59 (IC 95% = 0,35-0,99) (Tai *et al.*, 2016). El estudio de cohortes de casos, realizado por Sigurdardottir y colaboradores, propuso que los hombres con niveles de 6-sulfatoximelatonina matutinos por debajo de la mediana tendrían un 47% más de riesgo de CaP, ORa = 1,47 (IC 95% = 0,94-2,30) (Sigurdardottir *et al.*, 2015). En ambos estudios, los niveles de melatonina se midieron en orina con una única medida.

Nuestros resultados están en línea con los de los dos estudios mencionados anteriormente (Sigurdardottir *et al.*, 2015; Tai *et al.*, 2016). Sin embargo, nuestros resultados son más completos al realizar un abordaje a través del ritmo circadiano de melatonina, permitiendo apreciar la disminución global de los niveles de esta hormona en pacientes con CaP, independientemente de la sintomatología, extensión y agresividad del tumor, y medir la amplitud y acrofase. Los sujetos con CaP de nuestro estudio tienen, en promedio, niveles de melatonina 64,0% (IC 95% -73,4, -51,4) más bajos que los hombres sanos de una edad similar. Además, observamos que una amplitud alta podría estar asociada a una menor presencia

de CaP, ORa = 0,31 (IC 95% 0,11-0,86). Datos que hablan a favor de una posible relación entre el ritmo circadiano y el cáncer, y en concreto el CaP.

Nuestro estudio también sugiere que los casos de CaP podrían tener una acrofase posterior a los controles. Esto no se ha explorado previamente en pacientes con CaP. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que los trabajadores con turno nocturno rotativo tienen una acrofase posterior en comparación con los trabajadores del turno diurno (Razavi *et al.*, 2019). La IARC clasifica el trabajo por turnos como "probablemente cancerígeno para los seres humanos (Grupo 2A)" para el cáncer de mama, colorrectal y de próstata, y la melatonina puede ser parte del proceso patogénico asociado con la acción de los factores de riesgo potenciales para el Ca (IARC Monographs Vol 124 group and June, 2019). El comportamiento similar de los niveles de melatonina encontrado en nuestro estudio, independientemente de la existencia o no de síntomas urinarios en el CaP frente a los controles, refuerza el papel potencial del ritmo circadiano en la etiología del cáncer de próstata. Lo mismo ocurre con la agresividad o extensión del tumor.

A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados de este trabajo, realizado con una amplia muestra de varones, permiten incrementar la evidencia acerca de la carcinogenicidad el turno de trabajo, especialmente del trabajo de tipo rotativo. Esta alteración del ciclo circadiano se evidenció a través de la medición de los niveles de melatonina en saliva, sentando las bases para la realización de futuros estudios que analicen la asociación entre los niveles de melatonina y el riesgo de CaP.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

Determinar la etiología del CaP no es fácil, debido en parte a la heterogeneidad biológica de la enfermedad. Por lo tanto, la prevención del CaP es un desafío, teniendo en cuenta que los factores de riesgo establecidos, edad, raza/etnia, antecedentes familiares y variantes genéticas, son no modificables. Además, debemos considerar que el uso de resultados de estudios observacionales para establecer relaciones causales es limitado debido a múltiples problemas que estos presentan. Por lo tanto, se necesitan más estudios para confirmar esta asociación, incluida una buena definición de la exposición, considerando únicamente casos incidentes de CaP, midiendo el cronotipo individual como un posible modificador del efecto y determinando el ritmo circadiano a través de los niveles de melatonina, indicador del ciclo biológico interno.

CONCLUSIONES

1. En relación a la duración del sueño, tanto casos como controles, tuvieron una duración media del sueño de 7 horas. Según las recomendaciones de la National Sleep Foundation, aproximadamente la mitad de la población tenían una duración del sueño recomendada, mientras que una sexta parte de la población no cumplía con estas recomendaciones, siendo ligeramente superior el porcentaje de casos de CaP que no cumplían. La duración del sueño no se asoció con el riesgo de CaP, independientemente de la agresividad tumoral.

2. El cronotipo matutino predominó en la población de estudio. Fue ligeramente superior el porcentaje de casos de CaP con cronotipo nocturno que el de controles. No se observó asociación entre el cronotipo y el CaP, independientemente de la agresividad del tumor.

3. La ocupación en turno nocturno fue superior entre los casos de CaP que, entre los controles, especialmente la ocupación en turno rotativo. El hecho de haber desarrollado un trabajo con turno de noche durante al menos un año aumentó el riesgo de CaP en un 42%, siendo este incremento del riesgo del 66% para trabajos con turnos de tipo rotativo. Esta asociación fue especialmente observada en casos de baja agresividad. No se pudo establecer una clara relación entre la duración e intensidad del trabajo de noche y el riesgo de CaP.

4. El cronotipo podría interaccionar en la asociación entre el turno de trabajo y el riesgo de CaP, siendo mayor el riesgo de desarrollar CaP entre los trabajadores con turno de noche y cronotipo nocturno, seguido por aquellos con turno de noche y cronotipo intermedio.

Hábitos de sueño como factor de riesgo de cáncer de próstata

5. Se observó una alteración del ritmo circadiano en sujetos con CaP, observándose niveles más bajos de melatonina en los casos de CaP, independientemente de la sintomatología urinaria de los casos, la agresividad tumoral y extensión tumoral, y el cronotipo de los participantes. Además, la amplitud de melatonina fue menor en los participantes con CaP en comparación con los participantes sin CaP de edad similar, y una acrofase tardía podría asociarse positivamente con CaP.

CONCLUSIONS

1. In relation to the duration of sleep, both cases and controls had an average sleep duration of 7 hours. According to the recommendations of the National Sleep Foundation, approximately half of the population had a recommended sleep duration, while a sixth of the population did not comply with these recommendations, with a slightly higher percentage of PCa cases that did not comply. Sleep duration was not associated with PCa risk, regardless of tumor aggressiveness.

2. The morning chronotype predominates in the study population. The percentage of PCa cases with nocturnal chronotype was slightly higher than that of controls. It is not associated with chronotype and PCa, regardless of the aggressiveness of the tumor.

3. Occupancy in the night shift was higher among PCa cases than among controls, especially occupation in the rotating shift. The fact of having carried out a night shift job for at least one year increased the risk of PCa by 42%, this increased risk being 66% for work with rotating shifts. This association was especially observed in cases of low aggressiveness. No clear relationship could be established between the duration and intensity of night work and the risk of PCa.

4. The chronotype could interact in the association between the work shift and the risk of PCa, with the risk of developing PCa being greater among workers with night shift and night chronotype, followed by those with night shift and intermediate chronotype.

5. An alteration of the circadian rhythm is performed in subjects with PCa, observing lower levels of melatonin in PCa cases, regardless of the urinary symptoms of the cases, tumor aggressiveness and tumor extension, and the chronotype of the participants. Furthermore, the melatonin amplitude was lower in participants with PCa compared to participants without PCa of similar age, and a late acrophase could be positively associated with PCa.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Rahman, O. (2019) 'Prostate Cancer Incidence and Mortality in Relationship to Family History of Prostate Cancer; Findings From The PLCO Trial', *Clinical Genitourinary Cancer*. Elsevier Inc., 17(4), pp. e837–e844. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.015.

Adan, A. *et al.* (2012) 'Circadian typology: A comprehensive review', *Chronobiology International*. Chronobiol Int, pp. 1153–1175. doi: 10.3109/07420528.2012.719971.

Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans (no date). Available at: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> (Accessed: 2 April 2020).

Aicr and WCRF (no date a) *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective A summary of the Third Expert Report*. Available at: <http://gco.iarc.fr/today> (Accessed: 9 January 2020).

Akerstedt, T. *et al.* (1979) 'Melatonin excretion, body temperature and subjective arousal during 64 hours of sleep deprivation.', *Psychoneuroendocrinology*. England, 4(3), pp. 219–225. doi: 10.1016/0306-4530(79)90005-2.

Åkerstedt, T. *et al.* (2017) 'Night work and prostate cancer in men: a Swedish prospective cohort study.', *BMJ open*. British Medical Journal Publishing Group, 7(6), p. e015751. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015751.

Arab, L. *et al.* (2013) 'Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations reduces prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans.', *Nutrition and cancer*,

65(5), pp. 633–43. doi: 10.1080/01635581.2013.789540.

Aune, D. D. . b d *et al.* (2015) 'Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies', *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(1), pp. 87–117. doi: 10.3945/ajcn.113.067157.

Barber, L. *et al.* (2018) 'Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk HHS Public Access', *Clin Cancer Res*, 24(23), pp. 5910–5917. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0370.

Barkoukis, H. (2007) '{A figure is presented}Importance of Understanding Food Consumption Patterns', *Journal of the American Dietetic Association*, 107(2), pp. 234–236. doi: 10.1016/j.jada.2006.12.024.

Barrubés, L. *et al.* (2020) 'Association between the 2018 WCRF/AICR and the Low-Risk Lifestyle Scores with Colorectal Cancer Risk in the Predimed Study', *Journal of Clinical Medicine*. MDPI AG, 9(4), p. 1215. doi: 10.3390/jcm9041215.

Barry, M. *et al.* (1992) 'The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association.', *The Journal of urology*. United States, 148(5), pp. 1549–57; discussion 1564. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5.

Barry, M. J. *et al.* (2017) 'The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia.', *The Journal of urology*. United States, 197(2S), pp. S189–S197. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.071.

Barry, M. J. and Simmons, L. H. (2017) 'Prevention of Prostate Cancer Morbidity

and Mortality: Primary Prevention and Early Detection.', *The Medical clinics of North America*. United States, 101(4), pp. 787–806. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.009.

Barul, C., Richard, H. and Parent, M.-E. (2019) 'Night-Shift Work and Risk of Prostate Cancer: Results From a Canadian Case-Control Study, the Prostate Cancer and Environment Study.', *American journal of epidemiology*. United States, 188(10), pp. 1801–1811. doi: 10.1093/aje/kwz167.

Behrens, T. *et al.* (2017) 'Shift work and the incidence of prostate cancer: A 10-year follow-up of a German population-based cohort study', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 43(6), pp. 560–568. doi: 10.5271/sjweh.3666.

Bertuccio, P. *et al.* (2019) 'Cancer mortality in Europe in 2015, and an overview of trends since 1990.', *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. England. doi: 10.1093/annonc/mdz179.

Bielen, J., Melada, A. and Markelic, I. (2015) 'Depression and circadian typology.', *Psychiatria Danubina*. Croatia, 27(2), pp. 190–192.

Bittner, N. *et al.* (2007) 'The impact of acute urinary morbidity on late urinary function after permanent prostate brachytherapy', *Brachytherapy*. Brachytherapy, 6(4), pp. 258–266. doi: 10.1016/j.brachy.2007.08.008.

Bonaconsa, M. *et al.* (2014) 'Differential modulation of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus, liver and heart of aged mice', *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc., 55, pp. 70–79. doi: 10.1016/j.exger.2014.03.011.

Bray, F. *et al.* (2018) 'Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.', *CA: a cancer journal for clinicians*. United States, 68(6), pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

Brown, S. B. *et al.* (2015) 'Urinary Melatonin Concentration and the Risk of Breast Cancer in Nurses' Health Study II', *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press, 181(3), pp. 155–162. doi: 10.1093/aje/kwu261.

Brum, M. C. B. *et al.* (2020) 'Night shift work, short sleep and obesity', *Diabetology and Metabolic Syndrome*. BioMed Central Ltd., 12(1). doi: 10.1186/s13098-020-0524-9.

Buysse, D. J. *et al.* (1989) 'The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research', *Psychiatry Research*. Elsevier, 28(2), pp. 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.

Buyyounouski, M. K. *et al.* (2017) 'Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.', *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(3), pp. 245–253. doi: 10.3322/caac.21391.

Byrne, K. S. *et al.* (2017) 'Vasectomy and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)', *Journal of Clinical Oncology*, 35(12), pp. 1297–1303. doi: 10.1200/JCO.2016.70.0062.

Cao, J. *et al.* (2019) 'Sleep duration and risk of breast cancer: The JACC Study.', *Breast cancer research and treatment*. Netherlands, 174(1), pp. 219–225. doi: 10.1007/s10549-018-4995-4.

Cao, Q. *et al.* (2009) 'A role for the clock gene *per1* in prostate cancer.', *Cancer research*. United States, 69(19), pp. 7619–7625. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4199.

Castello, A. *et al.* (2018) 'Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study.', *The Journal of urology*. United States, 199(2), pp. 430–437. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.087.

Castelló, A. *et al.* (2017) 'Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study.', *Maturitas*. Ireland, 103, pp. 8–15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.020.

Castelló, A. *et al.* (2018) 'High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study', *Gastric Cancer*. Springer Japan, 21(3), pp. 372–382. doi: 10.1007/s10120-017-0774-x.

Castelló, A. *et al.* (2019) 'Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer.', *European journal of nutrition*. Germany, 58(4), pp. 1495–1505. doi: 10.1007/s00394-018-1674-5.

Chang, W. P. and Lin, C. C. (2017) 'Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer', *European Journal of Oncology Nursing*. Churchill Livingstone, 29, pp. 79–84. doi: 10.1016/j.ejon.2017.05.008.

Chen, H. *et al.* (2015) 'Systematic enrichment analysis of potentially functional regions for 103 prostate cancer risk-associated loci.', *The Prostate*. United States,

75(12), pp. 1264–1276. doi: 10.1002/pros.23008.

Chen, Y. *et al.* (2018) 'Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship.', *BMC cancer*. England, 18(1), p. 1149. doi: 10.1186/s12885-018-5025-y.

Cho, S. *et al.* (2019) 'Night shiftwork and prostate-specific antigen level in a tire manufacturing factory', *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 31(1), pp. 1–9. doi: 10.35371/aoem.2019.31.e19.

Christie, D. *et al.* (2005) 'Delayed rectal and urinary symptomatology in patients treated for prostate cancer by radiotherapy with or without short term neo-adjuvant androgen deprivation', *Radiotherapy and Oncology*. Radiother Oncol, 77(2), pp. 117–125. doi: 10.1016/j.radonc.2005.10.005.

Conlon, M., Lightfoot, N. and Kreiger, N. (2007) 'Rotating shift work and risk of prostate cancer.', *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 18(1), pp. 182–3. doi: 10.1097/01.ede.0000249519.33978.31.

Crespo-Salgado, J. J. *et al.* (2015) 'Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria', *Atención Primaria*, 47(3), pp. 175–183. doi: 10.1016/j.aprim.2014.09.004.

Datos y recursos | Eurofound (no date). Available at: <https://www.eurofound.europa.eu/data> (Accessed: 2 April 2020).

Davenport, M. T. *et al.* (2019) 'Vasectomy and the risk of prostate cancer in a prospective US Cohort: Data from the NIH-AARP Diet and Health Study',

Andrology, 7(2), pp. 178–183. doi: 10.1111/andr.12570.

Dicker, D. *et al.* (2018) 'Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017', *The Lancet*, 392(10159), pp. 1684–1735. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31891-9.

Dickerman, Barbra A. *et al.* (2016) 'Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins', *Cancer Causes and Control*. Springer International Publishing, 27(9), pp. 1049–1058. doi: 10.1007/s10552-016-0778-6.

Dickerman, Barbra A *et al.* (2016) 'Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins.', *Cancer causes & control: CCC*. Netherlands, 27(11), pp. 1361–1370. doi: 10.1007/s10552-016-0815-5.

Distrito Sanitario Granada-Metropolitano - Distrito Sanitario Granada-Metropolitano (no date). Available at: https://www.dsgranada-metropolitano.org/conocenos/distrito_sanitario_granada_metropolitano
(Accessed: 11 April 2020).

Drake, I. *et al.* (2012) 'Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmo', (4). doi: 10.3945/ajcn.112.039438.Prostate.

Eeles, R. A. *et al.* (2013) 'Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array.', *Nature genetics*. United States, 45(4),

pp. 385–91, 391e1-2. doi: 10.1038/ng.2560.

Engin, A. (2017) 'Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity.', *Advances in experimental medicine and biology*. United States, 960, pp. 19–52. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_2.

Epstein, J. I. (2010) 'An Update of the Gleason Grading System', *Journal of Urology*, 183(2), pp. 433–440. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.046.

Epstein, J. I. *et al.* (2015) 'The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma', *The American Journal of Surgical Pathology*. United States, 40(2), pp. 244–252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.

Er, V. *et al.* (2014) 'Adherence to dietary and lifestyle recommendations and prostate cancer risk in the prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) trial.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(10), pp. 2066–77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0322.

Erren, T. C. *et al.* (2016) 'Sleep and cancer: Synthesis of experimental data and meta-analyses of cancer incidence among some 1,500,000 study individuals in 13 countries.', *Chronobiology international*. England, 33(4), pp. 325–350. doi: 10.3109/07420528.2016.1149486.

Erren, T. C. *et al.* (2019) 'IARC 2019: "Night shift work" is probably carcinogenic: What about disturbed chronobiology in all walks of life?', *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 14, p. 29. doi: 10.1186/s12995-019-

0249-6.

Farahani, H. *et al.* (2020) 'Serum and Saliva Concentrations of Biochemical Parameters in Men with Prostate Cancer and Benign Prostate Hyperplasia', *Laboratory medicine*. NLM (Medline), 51(3), pp. 243–251. doi: 10.1093/labmed/lmz053.

Fenton, J. J. *et al.* (2018) 'Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer evidence report and systematic review for the us preventive services task force', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 1914–1931. doi: 10.1001/jama.2018.3712.

Ferlay, J. (2019) 'Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 : GLOBOCAN sources and methods'. doi: 10.1002/ijc.31937.

Flynn-Evans, E. E. *et al.* (2013) 'Shiftwork and prostate-specific antigen in the national health and nutrition examination survey', *Journal of the National Cancer Institute*, 105(17), pp. 1292–1297. doi: 10.1093/jnci/djt169.

Garde, A. H. *et al.* (2020) 'How to schedule night shift work in order to reduce health and safety risks', *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. Nordic Association of Occupational Safety and Health (NOROSH). doi: 10.5271/sjweh.3920.

Gerashchenko, G. V. *et al.* (2019) 'Expression of cancer-associated genes in prostate tumors at mRNA and protein levels', *Biopolymers and Cell*, 35(1), pp. 39–53. doi: 10.7124/bc.000995.

Giri, V. N. and Beebe-Dimmer, J. L. (2016) 'Familial prostate cancer HHS Public Access', *Semin Oncol*, 43(5), pp. 560–565. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.001.

Gleason, D. F., Mellinger, G. T. and Ardvig, L. J. (1974) 'Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging', *Journal of Urology*. United States, 111(1), pp. 58–64. doi: 10.1016/S0022-5347(17)59889-4.

Global Cancer Observatory (no date). Available at: <https://gco.iarc.fr/> (Accessed: 15 September 2020).

Gooneratne, N. S. *et al.* (2003) 'The validity and feasibility of saliva melatonin assessment in the elderly', *Journal of Pineal Research*, 34(2), pp. 88–94. doi: 10.1034/j.1600-079X.2003.02945.x.

Grossman, D. C. *et al.* (2018) 'Screening for prostate cancer US Preventive services task force recommendation statement', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 319(18), pp. 1901–1913. doi: 10.1001/jama.2018.3710.

Gutierrez-Gonzalez, E. *et al.* (2018) 'Dietary Zinc and Risk of Prostate Cancer in Spain: MCC-Spain Study.', *Nutrients*. Switzerland, 11(1). doi: 10.3390/nu11010018.

Gutierrez, D. and Arbesman, J. (2016) 'Circadian Dysrhythmias, Physiological Aberrations, and the Link to Skin Cancer.', *International journal of molecular sciences*. Switzerland, 17(5). doi: 10.3390/ijms17050621.

Harris, R. P. *et al.* (2001) 'Current methods of the U.S. preventive services task force: A review of the process', *American Journal of Preventive Medicine*. Elsevier Inc., 20(3 SUPPL.), pp. 21–35. doi: 10.1016/S0749-3797(01)00261-6.

Hayes, J. H. and Barry, M. J. (2014) 'Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: A review of current evidence', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 1143–1149. doi: 10.1001/jama.2014.2085.

Hirshkowitz, M. *et al.* (2015) 'National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary', *Sleep Health*. National Sleep Foundation, 1(1), pp. 40–43. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010.

Hita-Contreras, F. *et al.* (2014) 'Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia', *Rheumatology International*. Springer Verlag, 34(7), pp. 929–936. doi: 10.1007/s00296-014-2960-z.

Ho, J. Y. and Hendi, A. S. (2018) 'Recent trends in life expectancy across high income countries: Retrospective observational study', *BMJ (Online)*, 362. doi: 10.1136/bmj.k2562.

Van Hoang, D. *et al.* (2018) 'Prostate Cancer Risk Reduced by Physical Activity Even Among Men With Prolonged Sitting Time: A Study From Vietnam', *Asia Pacific Journal of Public Health*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, 30(3), pp. 227–234. doi: 10.1177/1010539518756980.

Hoang, D. Van *et al.* (2019) 'Dietary inflammatory index is associated with

increased risk for prostate cancer among Vietnamese men', *Nutrition*, 62, pp. 140–145. doi: 10.1016/j.nut.2018.12.012.

Horne, J. A. and Ostberg, O. (1976) 'A self assessment questionnaire to determine Morningness Eveningness in human circadian rhythms', *International Journal of Chronobiology*. *Int J Chronobiol*, 4(2), pp. 97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1027738/> (Accessed: 28 September 2020).

Horne, J. A. and Östberg, O. (1977) 'Individual differences in human circadian rhythms', *Biological Psychology*. Elsevier, 5(3), pp. 179–190. doi: 10.1016/0301-0511(77)90001-1.

Hrafnkelsdottir, S. M. *et al.* (2015) 'Physical activity from early adulthood and risk of prostate cancer: A 24-Year follow-up study among icelandic men', *Cancer Prevention Research*, 8(10), pp. 905–911. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0035.

Hsueh, Y. M. *et al.* (2017) 'Levels of plasma selenium and urinary total arsenic interact to affect the risk for prostate cancer', *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 107, pp. 167–175. doi: 10.1016/j.fct.2017.06.031.

Hurley, S. *et al.* (2019) 'Chronotype and postmenopausal breast cancer risk among women in the California Teachers Study.', *Chronobiology international*. England: Taylor and Francis Ltd, 36(11), pp. 1504–1514. doi: 10.1080/07420528.2019.1658113.

Husby, A., Wohlfahrt, J. and Melbye, M. (2020) 'Vasectomy and Prostate Cancer Risk: A 38-Year Nationwide Cohort Study', *Journal of the National Cancer Institute*,

112(1), pp. 71–77. doi: 10.1093/jnci/djz099.

IARC Monographs Vol 124 group and June, I. (2019) 'Carcinogenicity of night shift work.', *The Lancet. Oncology*. England: NLM (Medline), 20(8), pp. 1058–1059. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30455-3.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., International Agency for Research on Cancer. and World Health Organization. (2010) *Painting, firefighting, and shiftwork*. International Agency for Research on Cancer.

INE. Instituto Nacional de Estadística (no date). Available at: <https://www.ine.es/> (Accessed: 24 September 2020).

Instituto Internacional de la Melatonina (no date). Available at: <https://www.institutodemelatonina.com/> (Accessed: 11 April 2020).

Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, E. (no date) *Ritmos circadianos hoja informativa*. Available at: <https://www.nigms.nih.gov>. (Accessed: 25 January 2021).

International Agency for Research on Cancer (2016) 'Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer - Centre international de recherche sur le cancer (OMS). Commission européenne : 12 façons de rédu', p. 12. Available at: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>.

Itani, O. *et al.* (2017) 'Short sleep duration and health outcomes: a systematic

review, meta-analysis, and meta-regression', *Sleep Medicine*. Elsevier B.V., 32, pp. 246–256. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.006.

Jagannath, A., Peirson, S. N. and Foster, R. G. (2013) 'Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness.', *Current opinion in neurobiology*. England, 23(5), pp. 888–894. doi: 10.1016/j.conb.2013.03.008.

Jemal, A. *et al.* (2014) *El Atlas del Cáncer, 2ª Edición*.

Jike, M. *et al.* (2018) 'Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression', *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd, pp. 25–36. doi: 10.1016/j.smr.2017.06.011.

Jones, P. *et al.* (2017) 'The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK Women's Cohort Study.', *International journal of epidemiology*. England, 46(6), pp. 1786–1796. doi: 10.1093/ije/dyx155.

Juda, M., Vetter, C. and Roenneberg, T. (2013) 'Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers.', *Journal of biological rhythms*. United States, 28(2), pp. 141–151. doi: 10.1177/0748730412475042.

Kaluza, J. *et al.* (2020) 'Adherence to the WCRF/AICR 2018 recommendations for cancer prevention and risk of cancer: prospective cohort studies of men and women', *British Journal of Cancer*. Springer Nature, 122(10), pp. 1562–1570. doi: 10.1038/s41416-020-0806-x.

Kiss, Z. and Ghosh, P. M. (2016) 'WOMEN IN CANCER THEMATIC REVIEW: Circadian rhythmicity and the influence of "clock" genes on prostate cancer.',

Endocrine-related cancer. England, 23(11), pp. T123–T134. doi: 10.1530/ERC-16-0366.

Knutson, K. L. *et al.* (2017) 'The National Sleep Foundation's Sleep Health Index', *Sleep Health*. Elsevier Inc, 3(4), pp. 234–240. doi: 10.1016/j.sleh.2017.05.011.

Kogevinas, M. *et al.* (2019) 'Prostate cancer risk decreases following cessation of night shift work', *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc., 145(9), pp. 2597–2599. doi: 10.1002/ijc.32528.

Krstev, S. and Knutsson, A. (2019) 'Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis', *JOURNAL OF CANCER PREVENTION*, 24(2). doi: 10.15430/JCP.2019.24.2.91.

Kubo, T. *et al.* (2006) 'Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study', *American Journal of Epidemiology*, 164(6), pp. 549–555. doi: 10.1093/aje/kwj232.

Kuriyama, M. *et al.* (1980) 'Quantitation of Prostate-specific Antigen in Serum by a Sensitive Enzyme Immunoassay', *Cancer Research*, 40(12), pp. 4658–4662.

Lane, J. A. *et al.* (2017) 'Prostate cancer risk related to foods, food groups, macronutrients and micronutrients derived from the UK Dietary Cohort Consortium food diaries', *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), pp. 274–283. doi: 10.1038/ejcn.2016.162.

Lee, J. *et al.* (2007) 'Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea.', *Cancer control : journal of the*

Moffitt Cancer Center. United States, 14(1), pp. 78–85. doi: 10.1177/107327480701400111.

Leung, M. *et al.* (2016) 'Shift Work, Chronotype, and Melatonin Patterns among Female Hospital Employees on Day and Night Shifts.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. United States: American Association for Cancer Research Inc., 25(5), pp. 830–838. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1178.

Lewis-Mikhael, A. M. *et al.* (2016) 'Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis', *Occupational and Environmental Medicine*. BMJ Publishing Group, pp. 134–144. doi: 10.1136/oemed-2014-102692.

Li, Y. *et al.* (2017) 'Melatonin for the prevention and treatment of cancer', *Oncotarget*. Impact Journals LLC, 8(24), pp. 39896–39921. doi: 10.18632/oncotarget.16379.

Lim, J. T. *et al.* (2019) 'Association between serum heavy metals and prostate cancer risk – A multiple metal analysis', *Environment International*. Elsevier Ltd, 132. doi: 10.1016/j.envint.2019.105109.

Lin, P.-H., Aronson, W. and Freedland, S. J. (2019) 'An update of research evidence on nutrition and prostate cancer.', *Urologic oncology*. United States, 37(6), pp. 387–401. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.006.

Liu, R. *et al.* (2020) 'The association between sleep duration and prostate cancer:

A systematic review and meta-analysis', *Medicine*. NLM (Medline), 99(28), p. e21180. doi: 10.1097/MD.00000000000021180.

Loeb, S. *et al.* (2014) 'Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer.', *European urology*. Switzerland: Elsevier, 65(6), pp. 1046–1055. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062.

Lynch, B. M. *et al.* (2014) 'Sedentary behavior and prostate cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. United States, 23(5), pp. 882–889. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0808.

Markt, S. C. *et al.* (2015) 'Insufficient Sleep and Risk of Prostate Cancer in a Large Swedish Cohort', *Sleep*, 38(9), pp. 1405–1410. doi: 10.5665/sleep.4978.

Markt, S. C. *et al.* (2016) 'Sleep Duration and Disruption and Prostate Cancer Risk: a 23-Year Prospective Study.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. United States, 25(2), pp. 302–308. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1274.

Martin-Moreno, J. M. *et al.* (1993) 'Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain.', *International Journal of Epidemiology*, 22(3), pp. 512–9. doi: 10.1093/ije/22.3.512.

Martin, J. S. *et al.* (2015) 'Day and night shift schedules are associated with lower sleep quality in Evening-types.', *Chronobiology international*. England, 32(5), pp.

627–636. doi: 10.3109/07420528.2015.1033425.

McMahon, D. M. *et al.* (2019) 'Diet-related inflammation and risk of prostate cancer in the California Men's Health Study', *Annals of Epidemiology*, 29, pp. 30–38. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.008.

Melo, M. C. A. *et al.* (2017) 'Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review.', *Sleep medicine reviews*. England, 34, pp. 46–58. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.007.

Middleton, B. (2013) 'Measurement of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin', *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, 1065, pp. 171–199. doi: 10.1007/978-1-62703-616-0_11.

Miles, F. L., Neuhouser, M. L. and Zhang, Z. F. (2018) 'Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort', *Proceedings of the International Astronomical Union*. Cambridge University Press, 120(6), pp. 703–710. doi: 10.1017/S0007114518001812.

Moller, E. *et al.* (2016) 'Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study.', *International journal of cancer*. United States, 138(4), pp. 853–865. doi: 10.1002/ijc.29842.

Moreiras, O. *et al.* (2003) 'Tablas de composición de alimentos.' Available at: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IscScript=juiga.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=001723> (Accessed: 9 January 2021).

Morfeld, P. and Erren, T. C. (2019) 'Shift work, chronotype, and cancer risk-letter', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research Inc., p. 1404. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0329.

Mottet, N. *et al.* (2017) 'EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent', *European Urology*, 71(4), pp. 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

Nair-Shalliker, V. *et al.* (2017) 'Adult body size, sexual history and adolescent sexual development, may predict risk of developing prostate cancer: Results from the New South Wales Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR)', *International Journal of Cancer*, 140(3), pp. 565–574. doi: 10.1002/ijc.30471.

Neuzillet, Y. *et al.* (2019) 'Aggressiveness of Localized Prostate Cancer: the Key Value of Testosterone Deficiency Evaluated by Both Total and Bioavailable Testosterone: AndroCan Study Results.', *Hormones & cancer*. United States: Springer US, 10(1), pp. 36–44. doi: 10.1007/s12672-018-0351-8.

Núm (2015) *Disposición 11430 del BOE núm. 255 de 2015*. Available at: <http://www.boe.es> (Accessed: 17 April 2020).

Nyberg, T. *et al.* (2019) 'Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk', *European Urology*. Elsevier B.V., 75(5), pp. 834–845. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.015.

Ocupados por frecuencia con la que trabajan por la noche, sexo y grupo de edad. Valores absolutos y porcentajes respecto al total de cada grupo de edad(5123) (no date). Available at: <https://ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=5123#!tabs-grafico>

(Accessed: 15 May 2020).

Pal, M. *et al.* (2019) 'Body size and dietary risk factors for aggressive prostate cancer: a case–control study', *Cancer Causes and Control*. Springer International Publishing, 30(12), pp. 1301–1312. doi: 10.1007/s10552-019-01234-7.

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C. and Stefanadis, C. (2006) 'Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 16(8), pp. 559–568. doi: 10.1016/j.numecd.2005.08.006.

Pandi-Perumal, S. R. *et al.* (2007) 'Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), pp. 1–11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020.

Papa, Nathan P *et al.* (2017) 'Ejaculatory frequency and the risk of aggressive prostate cancer : Findings from a case-control study', *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier, 35(8), pp. 530.e7-530.e13. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.03.007.

Papa, N P *et al.* (2017) 'Total and beverage-specific alcohol intake and the risk of aggressive prostate cancer: a case-control study.', *Prostate cancer and prostatic diseases*. England, 20(3), pp. 305–310. doi: 10.1038/pcan.2017.12.

Papadimitriou, N. *et al.* (2019) 'A nutrient-wide association study for risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition and the Netherlands Cohort Study', *European Journal of Nutrition*. Springer Berlin

Heidelberg, (0123456789). doi: 10.1007/s00394-019-02132-z.

Papantoniou, K. *et al.* (2015) 'Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study.', *International journal of cancer*. United States, 137(5), pp. 1147–1157. doi: 10.1002/ijc.29400.

Papantoniou, K. *et al.* (2016) 'Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population.', *European journal of epidemiology*. Netherlands, 31(9), pp. 867–878. doi: 10.1007/s10654-015-0073-y.

Papantoniou, K. *et al.* (2017) 'Shift work and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. Nordic Association of Occupational Safety and Health, 43(3), pp. 250–259. doi: 10.5271/sjweh.3626.

Pelser, C. *et al.* (2013) 'Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 22(4), pp. 697–707. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1196-T.

Perez-Cornago, A., Travis, R. C., *et al.* (2017) 'Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).', *International journal of cancer*. United States, 141(2), pp. 287–297. doi: 10.1002/ijc.30741.

Perez-Cornago, A., Appleby, P. N., *et al.* (2017) 'Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study.', *BMC medicine*. England, 15(1), p. 115. doi: 10.1186/s12916-017-0876-7.

Pierorazio, P. M. *et al.* (2013) 'Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system', *BJU International*, 111(5), pp. 753–760. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x.

Poole, E. M. *et al.* (2015) 'Urinary melatonin and risk of ovarian cancer', *Cancer Causes and Control*. Kluwer Academic Publishers, 26(10), pp. 1501–1506. doi: 10.1007/s10552-015-0640-2.

Porreca, A. *et al.* (2018) 'Disease-specific and general health-related quality of life in newly diagnosed prostate cancer patients: the Pros-IT CNR study.', *Health and quality of life outcomes*. England, 16(1), p. 122. doi: 10.1186/s12955-018-0952-5.

Pukkala, E. *et al.* (2003) 'Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study.', *Aviation, space, and environmental medicine*. United States, 74(7), pp. 699–706.

Quante, A. S. *et al.* (2020) 'in Germany by 2020 and 2030', pp. 2649–2656. doi: 10.1002/cam4.767.

Quinn, M. and Babb, P. (2002) 'Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons.', *BJU international*. England, 90(2), pp. 162–173. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.2822.x.

Rangul, V. *et al.* (2018) 'The associations of sitting time and physical activity on total and site-specific cancer incidence: Results from the HUNT study, Norway.', *PloS one*, 13(10), p. e0206015. doi: 10.1371/journal.pone.0206015.

Rapisarda, V. *et al.* (2018) 'Cadmium exposure and prostate cancer: insights,

mechanisms and perspectives.’, *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. United States, 23, pp. 1687–1700. doi: 10.2741/4667.

Rawla, P. (2019) ‘Epidemiology of Prostate Cancer.’, *World journal of oncology*. Canada, 10(2), pp. 63–89. doi: 10.14740/wjon1191.

Razavi, P. *et al.* (2019) ‘Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses.’, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. United States: American Association for Cancer Research Inc., 28(7), pp. 1177–1186. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1018.

RCG - *Registro de Cáncer de Granada* (no date). Available at: <https://www.registrocancergranada.es/es/> (Accessed: 16 September 2020).

Rebbeck, T. R. (2017) ‘Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography.’, *Seminars in radiation oncology*. United States, 27(1), pp. 3–10. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.08.002.

Rebbeck, T. R. and Haas, G. P. (2014) ‘Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence.’, *The Canadian journal of urology*. Canada, 21(5), pp. 7496–7506.

Rehman, K. *et al.* (2018) ‘Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences’, *Journal of Cellular Biochemistry*. Wiley-Liss Inc., 119(1), pp. 157–184. doi: 10.1002/jcb.26234.

Reiter, R. J. (1991) ‘Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its

physiological interactions', *Endocrine Reviews*. *Endocr Rev*, 12(2), pp. 151–180. doi: 10.1210/edrv-12-2-151.

Ren, Z. J. *et al.* (2019) 'First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis', *BMC Cancer*. BioMed Central Ltd., 19(1), p. 871. doi: 10.1186/s12885-019-6055-9.

Reulen, R. C. *et al.* (2017) 'Physical activity and risk of prostate and bladder cancer in China: The South and East China case-control study on prostate and bladder cancer', *PLoS ONE*, 12(6), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0178613.

Review, E. (2020) 'Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study', 98121(12), pp. 1749–1769. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.

Richmond, R. C. *et al.* (2019) 'Investigating causal relations between sleep traits and risk of breast cancer in women: Mendelian randomisation study', *The BMJ*. BMJ Publishing Group, 365. doi: 10.1136/bmj.l2327.

Rider, J. R. *et al.* (2017) 'Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up', 70(6), pp. 974–982. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.Ejaculation.

Rivera-izquierdo, M. *et al.* (2020) 'Shift work and prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4). doi: 10.3390/ijerph17041345.

Rodriguez-Sanchez, L. *et al.* (2019) 'Different spatial pattern of municipal prostate cancer mortality in younger men in Spain.', *PloS one*. United States, 14(1), p. e0210980. doi: 10.1371/journal.pone.0210980.

Roenneberg, T. *et al.* (2007) 'Epidemiology of the human circadian clock.', *Sleep medicine reviews*. England, 11(6), pp. 429–438. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.005.

Roenneberg, T., Wirz-Justice, A. and Mellow, M. (2003) 'Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes.', *Journal of biological rhythms*. United States, 18(1), pp. 80–90. doi: 10.1177/0748730402239679.

Rohrmann, S. *et al.* (2013) 'Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition', *British Journal of Cancer*, 108(3), pp. 708–714. doi: 10.1038/bjc.2012.520.

Romaguera, D. *et al.* (2012) 'Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), pp. 150–163. doi: 10.3945/ajcn.111.031674.

Romaguera, D. *et al.* (2017) 'Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study', *International Journal of Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 141(1), pp. 83–93. doi: 10.1002/ijc.30722.

Román Viñas, B. *et al.* (2013) 'Validación en población catalana del cuestionario internacional de actividad física', *Gaceta Sanitaria*, 27(3), pp. 254–257. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.05.013.

Rowles, J. L. *et al.* (2017) 'Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis', *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(4), pp. 361–377. doi: 10.1038/pcan.2017.25.

Rundo, J. V. and Downey, R. (2019) 'Polysomnography', in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., pp. 381–392. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4.

Russo, G. I. *et al.* (2019) 'Adherence to Mediterranean diet and prostate cancer risk in Sicily: population-based case-control study.', *International journal of impotence research*. England, 31(4), pp. 269–275. doi: 10.1038/s41443-018-0088-5.

Schneider, L. *et al.* (2019) 'Dietary patterns based on the Mediterranean diet and DASH diet are inversely associated with high aggressive prostate cancer in PCaP.', *Annals of epidemiology*. United States, 29, pp. 16-22.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.08.012.

Schulpen, M. and van den Brandt, P. A. (2019) 'Adherence to the Mediterranean Diet and Risks of Prostate and Bladder Cancer in the Netherlands Cohort Study.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. United States, 28(9), pp. 1480–1488. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0224.

Schwartzbaum, J., Ahlbom, A. and Feychting, M. (2007) 'Cohort study of cancer

risk among male and female shift workers', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 33(5), pp. 336–343. doi: 10.5271/sjweh.1150.

Sedentary Behaviour Research Network, S. B. R. (2012) 'Letter to the Editor: Standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours"', *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. NRC Research Press, 37(3), pp. 540–542. doi: 10.1139/h2012-024.

'SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the assessment of obesity management' (2000) in *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L., pp. 587–597. doi: 10.1016/s0025-7753(00)71632-0.

Seikkula, H. *et al.* (2020) 'Vasectomy and the risk of prostate cancer in a Finnish nationwide population-based cohort', *Cancer Epidemiology*. Elsevier, 64(November 2019), p. 101631. doi: 10.1016/j.canep.2019.101631.

SEOM (2020) 'Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020', *Red Española de Registros de Cáncer*, pp. 1–21.

Shams-White, M. M. *et al.* (2019) 'Operationalizing the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Cancer Prevention Recommendations: A Standardized Scoring System.', *Nutrients*. Switzerland, 11(7). doi: 10.3390/nu11071572.

Shen, J. *et al.* (2019) 'Sleep duration and risk of cancer in the Mexican American Mano-a-Mano Cohort.', *Sleep health*. United States, 5(1), pp. 78–83. doi: 10.1016/j.sleh.2018.09.004.

Shivappa, N. *et al.* (2014) 'Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index', *Public Health Nutrition*, 17(8), pp. 1689–1696. doi: 10.1017/S1368980013002115.

Shivappa, N. *et al.* (2015) 'Increased Dietary Inflammatory Index (DII) Is Associated With Increased Risk of Prostate Cancer in Jamaican Men', *Nutr Cancer*, 67(6), pp. 941–948. doi: 10.1080/01635581.2015.1062117.

Shivappa, N. *et al.* (2016) 'Increased Inflammatory Potential of Diet is Associated with Increased Risk of Prostate Cancer in Iranian Men.', *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*. Switzerland, 86(3–4), pp. 161–168. doi: 10.1024/0300-9831/a000395.

Shivappa, N. *et al.* (2017) 'Association Between a Dietary Inflammatory Index and Prostate Cancer Risk in Ontario, Canada.', *Nutrition and cancer*. NIH Public Access, 69(6), pp. 825–832. doi: 10.1080/01635581.2017.1339095.

Shivappa, N *et al.* (2018) 'Association between Dietary Inflammatory Index and Prostate Cancer in Shiraz Province of Iran', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(2), pp. 415–420. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.415.

Shivappa, Nitin *et al.* (2018) 'Increased inflammatory potential of diet is associated with increased odds of prostate cancer in Argentinian men', *Cancer Causes & Control*. Springer International Publishing, 29(9), pp. 803–813. doi: 10.1007/s10552-018-1056-6.

Sigurdardottir, L. G. *et al.* (2015) 'Urinary Melatonin Levels, Sleep Disruption, and

Risk of Prostate Cancer in Elderly Men HHS Public Access', *Eur Urol*, 67(2), pp. 191–194. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.008.

Silva, J. F. S. *et al.* (2016) 'Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature.', *Reviews on environmental health*. Germany, 31(3), pp. 311–327. doi: 10.1515/reveh-2016-0001.

Sinha, R. *et al.* (2009) 'Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States.', *American journal of epidemiology*. United States, 170(9), pp. 1165–1177. doi: 10.1093/aje/kwp280.

Smittenaar, C. R. *et al.* (2016) 'Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035', *Nature Publishing Group*. Nature Publishing Group, (October), pp. 1147–1155. doi: 10.1038/bjc.2016.304.

Steck, S. E. *et al.* (2018) 'Calcium, magnesium, and whole-milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP).', *The American journal of clinical nutrition*. United States, 107(5), pp. 799–807. doi: 10.1093/ajcn/nqy037.

Stevens, R. G. *et al.* (2007) 'Meeting report: The role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases', in *Environmental Health Perspectives*. Environ Health Perspect, pp. 1357–1362. doi: 10.1289/ehp.10200.

Stevens, R. G. *et al.* (2011) 'Considerations of circadian impact for defining "shift work" in cancer studies: IARC Working Group Report.', *Occupational and environmental medicine*. England, 68(2), pp. 154–162. doi: 10.1136/oem.2009.053512.

Tabayoyong, W. and Abouassaly, R. (2015) 'Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy', *Surgical Clinics of North America*, 95(5), pp. 1023–1039. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.001.

Tai, S.-Y. *et al.* (2016) 'Urinary melatonin-sulfate/cortisol ratio and the presence of prostate cancer: A case-control study', *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/srep29606.

Taitt, H. E. (2018) 'Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location.', *American journal of men's health*. United States, 12(6), pp. 1807–1823. doi: 10.1177/1557988318798279.

Tan, S.-H., Petrovics, G. and Srivastava, S. (2018) 'Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities.', *International journal of molecular sciences*, 19(4). doi: 10.3390/ijms19041255.

Tang, B. *et al.* (2017) 'Smoking increased the risk of prostate cancer with grade group ≥ 4 and intraductal carcinoma in a prospective biopsy cohort', *Prostate*, 77(9), pp. 984–989. doi: 10.1002/pros.23354.

Thivel, D. *et al.* (2018) 'Physical Activity, Inactivity, and Sedentary Behaviors: Definitions and Implications in Occupational Health', *Frontiers in Public Health*, 6(October), pp. 1–5. doi: 10.3389/fpubh.2018.00288.

Toledo, E. *et al.* (2015) 'Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial a randomized clinical trial',

JAMA Internal Medicine. American Medical Association, 175(11), pp. 1752–1760. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838.

Trudeau, K. *et al.* (2020) 'Dietary Patterns Are Associated with Risk of Prostate Cancer in a Population-Based Case-Control Study in Montreal, Canada', *Nutrients*. NLM (Medline), 12(7), p. 1907. doi: 10.3390/nu12071907.

Truong, K. K. *et al.* (2016) 'Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer.', *Annals of the American Thoracic Society*. United States, 13(7), pp. 1144–1154. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-125FR.

Tse, L. A. *et al.* (2017) 'Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong', *Environment International*. Elsevier, 107(April), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.envint.2017.06.012.

Turati, F. *et al.* (2017) 'Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and colorectal cancer risk', *European Journal of Cancer*, 85, pp. 86–94. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.015.

Turati, F. *et al.* (2018) 'Mediterranean diet and breast cancer risk', *Nutrients*. MDPI AG, 10(3). doi: 10.3390/nu10030326.

Umesawa, M. *et al.* (2014) 'Relationship between vegetable and carotene intake and risk of prostate cancer: The JACC study', *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 110(3), pp. 792–796. doi: 10.1038/bjc.2013.685.

Urología - Hospital Universitario Clínico San Cecilio (no date). Available at:

<https://www.husc.es/especialidades/urologia> (Accessed: 11 April 2020).

Urología - Hospital Universitario Virgen de las Nieves (no date). Available at:

https://www.huvn.es/asistencia_sanitaria/urologia (Accessed: 11 April 2020).

Valenzuela, F. J. *et al.* (2016) 'Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature.', *International journal of endocrinology*. Egypt, 2016, p. 2746909. doi: 10.1155/2016/2746909.

Vanttola, P. *et al.* (2020) 'Employees with shift work disorder experience excessive sleepiness also on non-work days: a cross-sectional survey linked to working hours register in Finnish hospitals', *Industrial Health*. National Institute of Industrial Health. doi: 10.2486/indhealth.2019-0179.

Vázquez-Salas, R. A. *et al.* (2016) 'Dietary inflammatory index and prostate cancer risk in a case-control study in Mexico', *British Journal of Nutrition*, 116(11), pp. 1945–1953. doi: 10.1017/S0007114516003986.

Vela Navarrete, R. *et al.* (1994) '[Cultural and linguistic validation, in Spanish, of the International Prostatic Symptoms Scale (I-PSS)].', *Actas urológicas españolas*. Spain, 18(8), pp. 841–847.

Versión ICD-10: 2016 (no date). Available at: <https://icd.who.int/browse10/2016/en> (Accessed: 20 January 2020).

Vetter, C. (2018) 'Circadian disruption: What do we actually mean?', *European Journal of Neuroscience*. doi: 10.1111/ejn.14255.

Vidal, A. C. *et al.* (2014) 'Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: Results from the REDUCE study', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(12), pp. 2936–2942. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0795.

Vidal, A. C. *et al.* (2019) 'Dietary inflammatory index (DII) and risk of prostate cancer in a case-control study among Black and White US Veteran men.', *Prostate cancer and prostatic diseases*. England, 22(4), pp. 580–587. doi: 10.1038/s41391-019-0143-4.

Wang, X. S. *et al.* (2014) 'First-morning urinary melatonin and breast cancer risk in the guernsey study', *American Journal of Epidemiology*, 179(5), pp. 584–593. doi: 10.1093/aje/kwt302.

Welsh, D. K., Takahashi, J. S. and Kay, S. A. (2010) 'Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties.', *Annual review of physiology*. United States, 72, pp. 551–577. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.

Wendeu-Foyet, M. G. *et al.* (2018) 'Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study', *Occupational and Environmental Medicine*, 75(8), pp. 573–581. doi: 10.1136/oemed-2018-105009.

Wendeu-Foyet, M. G. and Menegaux, F. (2017) 'Circadian Disruption and Prostate Cancer Risk: An Updated Review of Epidemiological Evidences', *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 26(7), pp. 985–991. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1030.

Wiggins, E. K. *et al.* (2020) 'Sleep quality and prostate cancer aggressiveness: Results from the REDUCE trial', *The Prostate*. John Wiley and Sons Inc., p.

pros.24052. doi: 10.1002/pros.24052.

Willett, W. (2013) *Nutritional Epidemiology, Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199754038.001.0001.

Willett, W. C. *et al.* (1995) 'Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating.', *The American journal of clinical nutrition*. United States, 61(6 Suppl), pp. 1402S-1406S. doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S.

Wiseman, M. (2008) 'The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.', *The Proceedings of the Nutrition Society*. England, 67(3), pp. 253–256. doi: 10.1017/S002966510800712X.

Wong, Angel T Y *et al.* (2020) 'Sleep duration and breast cancer incidence: Results from the Million Women Study and meta-analysis of published prospective studies', *Sleep*. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/sleep/zsaa166.

Wong, Angel T.Y. *et al.* (2020) 'Urinary Melatonin in Relation to Breast Cancer Risk: Nested Case–Control Analysis in the DOM Study and Meta-analysis of Prospective Studies', *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. American Association for Cancer Research (AACR). doi: 10.1158/1055-9965.epi-20-0822.

World Cancer Research Fund (2018) 'Summary of Strong Evidence on Diet , Nutrition ',.

Wu, J. *et al.* (2018) 'A 24-year prospective study of dietary α -linolenic acid and lethal prostate cancer', *International Journal of Cancer*, 142(11), pp. 2207–2214.

doi: 10.1002/ijc.31247.

Wu, K. *et al.* (2016) 'Associations between unprocessed red and processed meat, poultry, seafood and egg intake and the risk of prostate cancer: A pooled analysis of 15 prospective cohort studies.', *International journal of cancer*. United States, 138(10), pp. 2368–2382. doi: 10.1002/ijc.29973.

Wulff, K. *et al.* (2010) 'Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease.', *Nature reviews. Neuroscience*. England, 11(8), pp. 589–599. doi: 10.1038/nrn2868.

Xu, Y. *et al.* (2019) 'Family history is significantly associated with prostate cancer and its early onset in Chinese population', *The Prostate*. John Wiley and Sons Inc., 79(15), pp. 1762–1766. doi: 10.1002/pros.23900.

Zhen, J. T. *et al.* (2018) 'Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations', *Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 124(15), pp. 3105–3117. doi: 10.1002/cncr.31316.

Zhou, C. K. *et al.* (2016) 'Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group', *International Journal of Cancer*, 138(6), pp. 1388–1400. doi: 10.1002/ijc.29894.

Zhu, Y. *et al.* (2009) 'Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study.', *Cancer research*. United States, 69(24), pp. 9315–9322. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0648.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Grados de recomendación del *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF).

Tabla 2: Clasificación de los niveles de actividad física según los criterios establecidos por el IPAQ-SF.

Tabla 3: Alimentos incluidos en cada grupo del *Mediterranean Diet Score*.

Tabla 4: Puntuación asignada a cada grupo de alimentos según frecuencia de consumo.

Tabla 5: Construcción de la puntuación de cumplimiento de las recomendaciones del WCRF/AICR.

Tabla 6: Correspondencia entre patrón de Gleason, puntuación de Gleason total, grupos de grados de la ISUP y clasificación de la agresividad del tumor.

Tabla 7: Estadios pronósticos de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tabla 8: Distribución de las variables sociodemográficas de casos de CaP y controles.

Tabla 9: Distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida de casos de CaP y controles.

Tabla 10: Cumplimiento de las recomendaciones del WCRF/AIRC en casos de CaP y controles.

Tabla 11: Distribución de las variables clínicas y antecedentes familiares de casos de CaP y controles.

Tabla 12: Descripción de las variables sociodemográficas del grupo control según la duración del sueño.

Tabla 13: Descripción de las variables antropométricas y de estilos de vida del grupo control según la duración del sueño.

Tabla 14: Descripción de las variables clínicas y antecedentes familiares del grupo control según la duración del sueño.

Tabla 15: Asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP global.

Tabla 16: Asociación entre la duración del sueño y el riesgo de CaP según agresividad tumoral.

Tabla 17: Descripción de las variables sociodemográficas del grupo control según el cronotipo.

Tabla 18: Descripción de las variables antropométricas y de estilos de vida del grupo control según el cronotipo.

Tabla 19: Descripción de las variables clínicas y antecedentes familiares del grupo control según el cronotipo.

Tabla 20: Asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP global.

Tabla 21: Asociación entre el cronotipo y el riesgo de CaP según agresividad tumoral.

Tabla 22: Distribución de las variables sociodemográficas en el grupo control según el turno de trabajo.

Tabla 23: Distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida en el grupo control según el turno de trabajo.

Tabla 24: Descripción de las variables clínicas y antecedentes familiares del grupo control según el turno de trabajo.

Tabla 25: Asociación entre el turno de trabajo y el riesgo de CaP global.

Tabla 26: Distribución de los indicadores del turno de trabajo y su asociación con CaP global.

Tabla 27: Distribución de los indicadores del turno de trabajo permanente de noche y su asociación con el CaP global.

Tabla 28: Distribución de los indicadores del turno de trabajo rotativo y su asociación con el CaP global.

Tabla 29: Distribución del turno de trabajo e indicadores del mismo según agresividad tumoral.

Tabla 30: Asociación entre el turno de trabajo e indicadores del mismo y riesgo de CaP según agresividad.

Tabla 31: Distribución del turno de trabajo e indicadores de turno de trabajo de acuerdo al cronotipo.

Tabla 32: Asociación entre el turno de trabajo, sus indicadores, y el riesgo de CaP de acuerdo al cronotipo.

Tabla 33: Distribución de las variables sociodemográficas de casos y controles con determinación de ritmo circadiano.

Tabla 34: Distribución de las variables antropométricas y de estilos de vida de controles y casos de CaP con determinación de ritmo circadiano.

Tabla 35: Distribución de las variables clínicas y antecedentes familiares de controles y casos de CaP con determinación de ritmo circadiano.

Tabla 36: Características relacionadas con los hábitos de sueño en casos y controles con determinación del ritmo de melatonina.

Tabla 37: Porcentaje de variación del ritmo de melatonina en saliva en casos de CaP comparado a controles, y de acuerdo a la sintomatología urinaria, agresividad tumoral y extensión del tumor.

Tabla 38: Asociación entre la amplitud y acrofase de melatonina y la presencia de CaP.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de cáncer a nivel mundial en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.

Figura 2: Mapa de tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad de CaP en todo el mundo en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.

Figura 3: Mapa de tasas estimadas de mortalidad estandarizadas por edad de CaP en todo el mundo en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.

Figura 4: Número estimado de casos incidentes de CaP en 2020 y 2040, en todo el mundo, en hombres, incluidas todas las edades.

Figura 5: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de cáncer en España en 2020, en hombres, incluidas todas las edades.

Figura 6: Distribución de Riesgos Relativos de mortalidad por CaP en España en el periodo 2010 y 2014.

Figura 7: Tasas de incidencia estandarizadas por edad para población española desde 1993 hasta 2012.

Figura 8: Matriz de relación de factores dietéticos, nutricionales y de actividad física y su evidencia para el CaP.

Figura 9: Distribución de horas de sueño de población española masculina con una edad comprendida entre los 34 y 44 años.

Figura 10: Proceso de activación del núcleo supraquiasmático en ausencia de luz.

Figura 11: Cronotipos en función del momento de inicio de la producción de melatonina.

Figura 12: Distribución de la población europea masculina de acuerdo a la pregunta “¿Cuántas veces al mes trabaja usted por la noche?”

Figura 13: Distribución de la población europea masculina de acuerdo a la pregunta: ¿Tiene que hacer turnos?

Figura 14: Distribución de los días trabajados por la noche de la población española masculina, 2019.

Figura 15: Clasificación de la IARC del turno de trabajo nocturno.

Figura 16: Cuestionario de frecuencia alimentaria (CFC)

Figura 17: Instrucciones para la recogida de muestras de saliva

Figura 18: Cálculo de la duración del sueño

Figura 19: Recomendaciones sobre la duración del sueño National Sleep Foundation (NSF).

Figura 20: Cálculo del punto medio del sueño en días libres (MSF) y corregido por el exceso de sueño en comparación a días laborables (MSFsc).

Figura 21: Ejemplo de la clasificación del cronotipo atendiendo al punto medio del sueño en días libres corregido por el exceso de sueño en comparación a días laborables (MSFsc).

Figura 22: Clasificación de los turnos de trabajo de acuerdo a las recomendaciones de la IARC.

Figura 23: Diagrama de flujo de la muestra de estudio.

Figura 24: Diagrama de caja de la duración promedio del sueño a los 40 años en casos de CaP y controles.

Figura 25: Cumplimiento de las recomendaciones duración del sueño de la National Sleep Foundation (NSF) en casos de CaP y controles.

Figura 26: Diagrama de caja de la duración promedio del sueño a los 40 años en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.

Figura 27: Cumplimiento de las recomendaciones de la National Sleep Foundation (NSF) en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.

Figura 28: Distribución del cronotipo en casos de CaP y controles.

Figura 29: Distribución del cronotipo (NSF) en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.

Figura 30: Distribución del turno de trabajo (diurno/nocturno) entre casos de CaP y controles.

Figura 31: Distribución del turno de trabajo (diurno, de noche permanente o rotatorio) en casos de CaP y controles.

Figura 32: Diagrama de flujo de los sujetos con muestra de saliva.

Figura 33: Ritmo de melatonina* (pg/ml) en casos y controles de CaP.

Figure 34: Ritmo de melatonina* (pg/ml) en casos de CaP y controles según cronotipo.

Figura 35: Ritmo de melatonina* (pg/ml) en casos de CaP y controles según sintomatología urinaria, agresividad tumoral extensión del tumor.

ANEXOS

Anexo I: Cuestionario de recogida de información

PI-0514-2016

ID Participante

Entrevistador/a:

Hospital/Centro de Salud:

Numero Historia Clínica:

Fecha de la entrevista:

Hora inicio:

- Caso 1
- Control 0

Consentimiento 0 No
1 Sí

Sangre 0 No
1 Sí

Hoja Selección 0 No
1 Sí

Saliva 0 No
1 Sí

Dieta 0 No
1 Sí

Datos clínicos 0 No
1 Sí

A. SECCIÓN SOCIO-DEMOGRÁFICA

A1. Nombre _____

A2. Apellidos _____

A3. ¿Cuál es su fecha de nacimiento? ____ / ____ / ____ [saltar a A4]
(día) (mes) (año)

[Si no lo sabe] ¿Podría decirme su edad? ____ años

A4. ¿Dónde nació usted?

Provincia _____

País _____

A5. ¿Cuál es la dirección completa de su residencia actual?

Calle, número, piso _____

Ciudad _____

Código postal _____

Provincia _____

País _____

A6. ¿Cuánto tiempo ha vivido usted en esta misma dirección?

____ Número Semanas

Meses

Años

[Nota: si el sujeto ha vivido menos de 6 meses en la residencia actual y la residencia anterior no se encuentra dentro del área de influencia del hospital, terminar entrevista]

A7. ¿Cuál es el número de teléfono de su residencia actual? _____

A8. ¿Podría darme otro teléfono de contacto, un móvil o el de algún familiar, para poder localizarle en caso de necesitarlo? _____

A9. ¿Cuál es el grado o nivel de estudios más alto que usted completó?

- No sabe leer ni escribir 0
- Estudios primarios completos o incompletos (EGB hasta 5º curso, ESO) 1
- Estudios secundaria baja (EGB completa, ESO, graduado escolar)..... 2
- Estudios secundaria alta (Bachillerato superior, BUP)..... 3
- Estudios postsecundaria no terciaria (FP de grado superior)..... 4
- Estudios terciaria (Diplomaturas)..... 5
- Licenciatura o equivalente 6
- Maestría o equivalente (Grado o Licenciatura)..... 7
- Doctorado o equivalente (Doctorado, Máster o estudios de posgrado) 8
- No clasificado en otra parte 9

A10. ¿Cuál es su situación laboral actual, o en la última ocupación que ha desempeñado?

- Directores/as y gerentes de establecimientos de 10 o más asalariados/as y profesionales tradicionalmente asociados/as a licenciaturas universitarias..... 6

- Directores/as y gerentes de establecimientos de menos de 10 asalariados/as, profesionales tradicionalmente asociados/as a diplomaturas universitarias y otros/as profesionales de apoyo técnico. Deportistas y artistas..... 5
 - Ocupaciones intermedias: asalariados/as de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y de otros servicios..... 4
 - Trabajadores/as por cuenta propia..... 3
 - Supervisores/as y trabajadores/as en ocupaciones técnicas cualificadas..... 2
 - Trabajadores/as cualificados/as del sector primario y otros/as trabajadores/as semicualificados/as..... 1
 - Trabajadores/as no cualificados/as..... 0
 - NS..... 9
- Especificar trabajo: _____

A11. Actualmente, ¿está usted soltero/a, o está casado/a, o viviendo con su compañero/a, viudo/a, separado/a o divorciado?

- Soltero/a, nunca casado.....0 [saltar a siguiente sección]
- Casado o viviendo con un compañero/a sentimental.....1
- Separado o divorciado.....2
- Viudo/a.....3
- NS.....9

A12. ¿Cuál es el grado o nivel de estudios más alto que su pareja completó?

- No sabe leer ni escribir 0
- Estudios primarios completos o incompletos (EGB hasta 5º curso, ESO) 1
- Estudios secundaria baja (EGB completa, ESO, graduado escolar).....2
- Estudios secundaria alta (Bachillerato superior, BUP).....3
- Estudios postsecundaria no terciaria (FP de grado superior).....4
- Estudios terciaria (Diplomaturas).....5
- Licenciatura o equivalente 6
- Maestría o equivalente (Grado o Licenciatura).....7
- Doctorado o equivalente (Doctorado, Máster o estudios de posgrado) 8
- No clasificado en otra parte 9

A13. ¿Cuál es la situación laboral actual, o en la última ocupación que ha desempeñado su pareja?

- Directores/as y gerentes de establecimientos de 10 o más asalariados/as y profesionales tradicionalmente asociados/as a licenciaturas universitarias..... 6
 - Directores/as y gerentes de establecimientos de menos de 10 asalariados/as, profesionales tradicionalmente asociados/as a diplomaturas universitarias y otros/as profesionales de apoyo técnico. Deportistas y artistas..... 5
 - Ocupaciones intermedias: asalariados/as de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y de otros servicios..... 4
 - Trabajadores/as por cuenta propia..... 3
 - Supervisores/as y trabajadores/as en ocupaciones técnicas cualificadas..... 2
 - Trabajadores/as cualificados/as del sector primario y otros/as trabajadores/as semicualificados/as..... 1
 - Trabajadores/as no cualificados/as..... 0
 - NS..... 9
- Especificar trabajo: _____

B. SECCIÓN DE HISTORIA PERSONAL Y DATOS ANTROPOMÉTRICOS

B1. ¿Cuál era su peso a los 20 años aproximadamente (desnudo y sin zapatos)?

____ kg

No sabe=999

B2. ¿Cuál era su peso a los 40 años aproximadamente (desnudo y sin zapatos)?

____ kg

No sabe=999

B3. ¿Cuál era su peso a los 60 años aproximadamente (desnudo y sin zapatos)?

____ kg

No sabe=999

B4. ¿Cuál era su peso hace un año (desnudo y sin zapatos)?

____ kg

No sabe=999

B5. ¿Cuánto mide usted?

____ cm

NS=999

B6. ¿Cuál es su peso actual (desnudo y sin zapatos)?

____ kg

No sabe=999

A continuación, voy a preguntarle sobre el uso de cinturones y ropa ajustada.

B7. ¿Ha utilizado usted cinturones durante...?		B8. ¿Cuántos días por semana lo usaba?	B9. Cuántos días por semana utilizaba pantalones muy ajustados en la cintura?
El último año	Si, sin ser ajustado....1 Si, ajustado.....2 No.....0	____ NS=99 No utilizaba=00	____ NS=99 No utilizaba=00
En promedio durante su vida adulta	Si, sin ser ajustado....1 Si, ajustado.....2 No.....0	____ NS=99 No utilizaba=00	____ NS=99 No utilizaba=00

C.TABACO

C1. A lo largo de su vida, ¿ha fumado usted? "SI" significa al menos 100 cigarrillos o 360 gramos de tabaco a lo largo de la vida.

- Si 1
 No..... 0 [saltar a C8]
 No sabe 9

C1b. ¿Ha fumado usted alguna vez de forma habitual, es decir, al menos un cigarrillo por día durante seis meses o más?

- Si 1
 No..... 0 [saltar a C8]
 No sabe 9

C2. ¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar?

_____ años

NS=99

C3. ¿Usted fuma actualmente (considerando actualmente como el mes anterior)?

- No..... 0 [saltar a C6]
 Si, diariamente 1
 Si, ocasionalmente2
 No sabe 9

C4. ¿Cuánto fuma actualmente, de promedio?

Numero de cigarrillos: |__|__| por día/semana/mes/año
 Numero de puros por semana: |__|__| 0 si <1 puro/semana
 Tabaco de pipa en: |__|__|__| gramos / semana

C4b. ¿Qué tipo de tabaco fuma?

- Rubio..... 0
 Negro 1
 Rubio y negro 2
 No sabe 9

C5. ¿Ha dejado de fumar o fuma menos que antes?

- Si 1
 No..... 0 [saltar a C8]
 No sabe 9

C6. ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar o redujo la cantidad que fumaba?

|__|__| años

NS=99

C7. De promedio durante todo el tiempo que fumo, antes de que dejara de fumar o redujera la cantidad, ¿cuánto fumaba?

Numero de cigarrillos: |__|__| por día/semana/mes/año
 Numero de puros por semana: |__|__| 0 si <1 puro/semana
 Tabaco de pipa en: |__|__|__| gramos / semana

C8. Durante su infancia y adolescencia, ¿fumaba alguna persona regularmente dentro de su casa?

- Si 1
 No..... 0 [saltar a C12]
 No sabe 9

C9. ¿Cuántas personas fumaban en su casa?

|_|_| personas

C10. En promedio durante su vida adulta, ¿ha fumado alguna persona regularmente dentro de su casa?

- Sí 1
 No..... 0 [saltar a C12]
 No sabe 9

C11. ¿Cuántas personas fuman o fumaban en su casa?

|_|_| personas

C12. En promedio durante su vida laboral, ¿compartía su espacio de trabajo con personas que fumaban?

- Sí 1
 No..... 0 [saltar a C15]
 No sabe 9

C13. Aproximadamente, ¿durante cuánto tiempo diría que trabajó en ambientes cargados de humo?

|_|_| años

C14. En este/estos trabajos, ¿Cuánta gente fumaba a su alrededor?

|_|_|_| personas

N5=999

C15. En su tiempo de ocio, ¿frecuenta o ha frecuentado usted ambientes cargados de humo?

- Sí..... 1
 No..... 0 [Saltar a sección siguiente]

C16. Aproximadamente, ¿durante cuánto tiempo diría usted que ha estado expuesto a ambientes cargados de humo en su tiempo de ocio?

En la adolescencia (hasta los 18 años) |_|_| horas por semana

En su juventud (entre los 19-30 años) |_|_| horas por semana

A partir de los 30 años..... |_|_| horas por semana

D. ACTIVIDAD FÍSICA

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar físicamente activo/a en los últimos 7 días.

Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades intensas que usted realizó en los últimos 7 días. Las **ACTIVIDADES FÍSICAS INTENSAS** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

D1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ días por semana

Ninguna actividad física intensa.....0 ➡ *Vaya a la pregunta 3*

D2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro.....99

Piense en todas las actividades moderadas que usted realizó en los últimos 7 días. Las **ACTIVIDADES MODERADAS** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

D3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis?. No incluya caminar.

_____ días por semana

Ninguna actividad física moderada.....0 ➡ *Vaya a la pregunta 5.*

D4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro.....99

Piense en el tiempo que usted dedicó a CAMINAR en los últimos 7 días. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

D5. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

_____ días por semana

Ninguna caminata.....0 ➡ *Vaya a la pregunta 7.*

D6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro.....99

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted SENTADO durante los días hábiles de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

D7. Durante los últimos 7 días ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro.....99

E. HÁBITOS DE SUEÑO. Cuestionario Ritmo Circadiano

	CUADRO A:		CUADRO B:	
	Alrededor a los 40 años		Durante el último año	
	Los días de trabajo o entre semana	Los días libres o de fin de semana	Los días de trabajo o entre semana	Los días libres o de fin de semana
<p><i>Vamos a hacerle preguntas sobre sus hábitos del sueño. Por favor, responda de acuerdo a lo que usted considera una semana estándar, basándose en sus condiciones de vida.</i></p> <p>E0. ¿Cuántos días laborables tenía a una semana?</p>	_____ días laborales/ semana		_____ días laborales/ semana	
<p>E1. ¿A qué hora se acostaba normalmente?</p> <p><i>[Nota entrevistador: consignar todas las horas usando la escala de 24 h]</i></p>	_ _ : _ _ horas NS= 99:99			
<p>E2. Si tiene en cuenta que puede permanecer despierto algún tiempo cuando está en la cama (leyendo, mirando la tele, etc.), ¿en realidad a qué hora apagaba las luces y estaba listo para dormir?</p>	_ _ : _ _ horas NS= 99:99			
<p>E3. ¿Cuántos minutos necesitaba para conciliar el sueño?</p>	_ _ _ minutos NS=99			

E4. ¿A qué hora se despertaba?	_ _ : _ _ horas NS= 99:99			
E5. ¿Cuánto tiempo pasaba desde que se despertaba hasta que decide levantarse?	_ _ _ minutos NS=99			
E6. ¿Utiliza despertador?	No.....0 Sí.....1 No sabe.....9	No.....0 Sí.....1 No sabe.....9	No.....0 Sí.....1 No sabe.....9	No.....0 Sí.....1 No sabe.....9
Le preguntaré a continuación sobre el tiempo que pasa al aire libre . E7. ¿Cuánto tiempo pasaba al aire libre, de promedio?	_ _ , _ horas NS=99,9			
<i>Ahora voy a preguntar sobre si usted se considera más matutino o más nocturno. Si por ejemplo le gusta dormir un poco más durante los días libres comparado con los días laborables o si no se puede levantar los lunes por la mañana entonces sería más un tipo nocturno. Sin embargo, si se levanta por la mañana y se siente despierto directamente o si prefiere acostarse temprano por la noche entonces es más probable que sea matutino.</i>	Extremadamente "matutino".....0 Moderadamente "matutino".....1 Levemente "matutino".....2 Normal.....3 Levemente "nocturno".....4 Moderadamente "nocturno".....5 Extremadamente "nocturno".....6 No sabe.....9	Extremadamente "matutino".....0 Moderadamente "matutino".....1 Levemente "matutino".....2 Normal.....3 Levemente "nocturno".....4 Moderadamente "nocturno".....5 Extremadamente "nocturno".....6 No sabe.....9	Extremadamente "matutino".....0 Moderadamente "matutino".....1 Levemente "matutino".....2 Normal.....3 Levemente "nocturno".....4 Moderadamente "nocturno".....5 Extremadamente "nocturno".....6 No sabe.....9	Extremadamente "matutino".....0 Moderadamente "matutino".....1 Levemente "matutino".....2 Normal.....3 Levemente "nocturno".....4 Moderadamente "nocturno".....5 Extremadamente "nocturno".....6 No sabe.....9
E8. ¿Cómo se consideraba?				

E9. Cuando era niño, ¿cómo se consideraba?

- Extremadamente "matutino".....0
- Moderadamente "matutino".....1
- Levemente "matutino".....2
- Normal.....3
- Levemente "nocturno".....4
- Moderadamente "nocturno".....5
- Extremadamente "nocturno".....6
- No sabe.....9

E10. Cuando era adolescente, ¿cómo se consideraba?

- Extremadamente "matutino".....0
- Moderadamente "matutino".....1
- Levemente "matutino".....2
- Normal.....3
- Levemente "nocturno".....4
- Moderadamente "nocturno".....5
- Extremadamente "nocturno".....6
- No sabe.....9

E11. [Si es mayor de 65 años] Hacia la mitad de su vida, ¿cómo se consideraba?

- Extremadamente "matutino".....0
- Moderadamente "matutino".....1
- Levemente "matutino".....2
- Normal.....3
- Levemente "nocturno".....4
- Moderadamente "nocturno".....5
- Extremadamente "nocturno".....6
- No sabe.....9

Ahora le voy a preguntar sobre sus hábitos de sueño en dos períodos de su vida, a los 40 años aproximadamente y en el último año.

	CUADRO A:		CUADRO B:	
	Alrededor a los 40 años		Durante el último año	
	Los días de trabajo o entre semana	Los días libres o de fin de semana	Los días de trabajo o entre semana	Los días libres o de fin de semana
E12. ¿Qué luminosidad tenía la habitación en la que generalmente dormía?	Totalmente oscura.....0 Casi totalmente oscura.1 Tenue.....2 Bastante iluminada.....3			
E13. Durante la semana, ¿cuántos días dormía siesta?	___ días/semana	___ días/semana	___ días/semana	___ días/semana
E14. ¿Cuánto tiempo dura, de promedio, la siesta?	_ _ _ Minutos			
E15. ¿Solía despertarse por las noches?	No.....0 [ir a pregunta E20] Sí..... 1		No.....0 [ir a pregunta E20] Sí..... 1	
E16. ¿Cuántas noches por semana se despertaba?	___ noches por semana		___ noches por semana	
E17. ¿Cuántas veces se despertaba por noche?	___ veces por noche		___ veces por noche	
E18. ¿Solía despertarse para ir a orinar?	No.....0 Sí.....1		No.....0 Sí.....1	

E19. ¿Solía encender la luz cuando se despertaba durante la noche? (habitación y/o lavabo)	Nunca0 Algunas veces1 Siempre2 No sabe.....9	Nunca0 Algunas veces1 Siempre2 No sabe9
E20. En una escala del 1 al 10, ¿Cuánto le molesta el ruido que llega a su habitación mientras duerme?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (no me molesta)-----> (me molesta en extremo)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (no me molesta)-----> (me molesta en extremo)
E21. En una escala del 1 al 10, ¿Cómo valoraría el nivel de descanso durante el sueño?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (muy malo)-----> (muy bueno)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (muy malo)-----> (muy bueno)

	CUADRO A: Antes de los 40 años	CUADRO B: Desde los 40 años hasta el año previo																																																								
E23. ¿Ha acudido alguna vez a su médico para referirle algún problema con el sueño?	No0 [saltar a E25] Sí1	No0 [saltar a E25] Sí1																																																								
E24. Haciendo referencia a un mes habitual de su vida, ¿con qué frecuencia ha sufrido estos problemas?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Menos de 5 veces (0)</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">6-15 veces (1)</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">16-30 veces (2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Problemas para conciliar el sueño</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Sensación de inquietud durante el día</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Sensación de demasiado sueño durante el día</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>No dormir lo suficiente</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Menos de 5 veces (0)	6-15 veces (1)	16-30 veces (2)	Problemas para conciliar el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sensación de inquietud durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sensación de demasiado sueño durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No dormir lo suficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Menos de 5 veces (0)</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">6-15 veces (1)</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">16-30 veces (2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Problemas para conciliar el sueño</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Sensación de inquietud durante el día</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Sensación de demasiado sueño durante el día</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>No dormir lo suficiente</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Menos de 5 veces (0)	6-15 veces (1)	16-30 veces (2)	Problemas para conciliar el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sensación de inquietud durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sensación de demasiado sueño durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No dormir lo suficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Menos de 5 veces (0)	6-15 veces (1)	16-30 veces (2)																																																							
Problemas para conciliar el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Sensación de inquietud durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Sensación de demasiado sueño durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
No dormir lo suficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
	Menos de 5 veces (0)	6-15 veces (1)	16-30 veces (2)																																																							
Problemas para conciliar el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Sensación de inquietud durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
Sensación de demasiado sueño durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
No dormir lo suficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																							
E25. ¿Alguna vez le dijo su médico que tenía un desorden del sueño? Desorden diagnosticado	No0 [saltar a la siguiente sección] Sí1 No sabe9 [saltar a la siguiente sección]	No0 [saltar a la siguiente sección] Sí1 No sabe9 [saltar a la siguiente sección]																																																								
E26. ¿Ha sido diagnosticado de alguno de estos desordenes del sueño?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 60%;">Apnea del sueño</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>Insomnio</td> <td style="text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Síndrome de piernas inquietas</td> <td style="text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Otros (especificar): _____</td> <td style="text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Apnea del sueño	Sí (1) No (0)			Insomnio	Sí (1) No (0)			Síndrome de piernas inquietas	Sí (1) No (0)			Otros (especificar): _____	Sí (1) No (0)			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 60%;">Apnea del sueño</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>Insomnio</td> <td style="text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Síndrome de piernas inquietas</td> <td style="text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Otros (especificar): _____</td> <td style="text-align: center;">Sí (1) No (0)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Apnea del sueño	Sí (1) No (0)			Insomnio	Sí (1) No (0)			Síndrome de piernas inquietas	Sí (1) No (0)			Otros (especificar): _____	Sí (1) No (0)																										
Apnea del sueño	Sí (1) No (0)																																																									
Insomnio	Sí (1) No (0)																																																									
Síndrome de piernas inquietas	Sí (1) No (0)																																																									
Otros (especificar): _____	Sí (1) No (0)																																																									
Apnea del sueño	Sí (1) No (0)																																																									
Insomnio	Sí (1) No (0)																																																									
Síndrome de piernas inquietas	Sí (1) No (0)																																																									
Otros (especificar): _____	Sí (1) No (0)																																																									

E27. ¿A qué edad empezó a tener problemas del sueño?	_ _ años NS=99	_ _ años NS=99
E28. ¿A qué edad dejó de tener problemas del sueño?	_ _ años NS=99	_ _ años NS=99

F. OCUPACIÓN

A continuación, me gustaría hacerle algunas preguntas sobre el tipo de trabajo que usted ha hecho.

F1. ¿Ha tenido usted algún trabajo?

- Sí1
 No..... 0 [*Saltar a sección siguiente*]
 No sabe..... 9

F2. ¿Está usted actualmente trabajando, sin trabajo o trabajos domésticos o está jubilado?

- Trabajando.....0
 Sin trabajo.....1
 Trabajos domésticos.....2
 Jubilado/a.....3

Ahora voy a preguntarle por cada uno de los trabajos que **usted ha tenido**. Estoy interesado en los trabajos que han tenido **una duración de al menos 1 año**. Empezaremos anotando el nombre de la empresa, el cargo y los años trabajados de su primer trabajo y seguiremos por cada uno de los trabajos que ha tenido hasta la actualidad.

	F3. ¿Cuál era el nombre de la empresa, la ciudad, provincia y país?	F4. ¿Cuál era la actividad de la empresa?	F5. ¿Cuál fue el cargo que ocupaba usted en esa empresa?	F6. ¿A qué edad empezó a trabajar allí?	F7. ¿A qué edad dejó de trabajar allí?
1	Nombre: Ciudad: Provincia: País:			_____ NS=99	_____ NS=99
2	Nombre: Ciudad: Provincia: País:			_____ NS=99	_____ NS=99
3	Nombre: Ciudad: Provincia: País:			_____ NS=99	_____ NS=99
4	Nombre: Ciudad: Provincia: País:			_____ NS=99	_____ NS=99
5	Nombre: Ciudad: Provincia: País:			_____ NS=99	_____ NS=99
6	Nombre: Ciudad: Provincia: País:			_____ NS=99	_____ NS=99

	F8. ¿Qué tipo de trabajo era, por lo que concierne a la actividad física según las siguientes categorías?	F9. ¿Cuántas horas al día trabajaba?	F10. En Este trabajo, ¿cuántas horas diarias pasaba al aire libre de promedio?	F11. ¿Qué tipo de trabajo era, respecto al turno?	F12. ¿Cuál fue su horario habitual de trabajo?	F13. ¿Cuántos días por mes trabajaba en turno de noche?	F13b. ¿Son estos días de trabajo en turno de noche consecutivos, de promedio?	F14. ¿Qué intensidad de luz había en este lugar de trabajo?	F15. ¿Qué tipo de trabajo tenía en este lugar de trabajo?
TRABAJO 1: Usted ha Mencionado que había trabajado de (CARGO) en la empresa (EMPRESA)	Sedentario.....0 Poco activo.....1 Moderadamente activo..2 Bastante activo.....3 Muy activo.....4 NS.....9	_____ NS=99	_____ NS=99	Día.....0 Noche....1 Rotativo.2 [ir a F15] NS.....9	De _____ :_____ A _____ :_____	_____ NS=99	SI.....1 NO.....0 NS.....9 [si nochesmest1 =00 saltar a F14]	Tenue.....0 Normal...1 Intensa..2 NS.....9	M L T L N L
TRABAJO 2: Usted ha Mencionado que había trabajado de (CARGO) en la empresa (EMPRESA)	Sedentario.....0 Poco activo.....1 Moderadamente activo..2 Bastante activo.....3 Muy activo.....4 NS.....9	_____ NS=99	_____ NS=99	Día.....0 Noche....1 Rotativo.2 [ir a F15] NS.....9	De _____ :_____ A _____ :_____	_____ NS=99	SI.....1 NO.....0 NS.....9 [si nochesmest2 =00 saltar a F14]	Tenue.....0 Normal...1 Intensa..2 NS.....9	M L T L N L
TRABAJO 3: Usted ha Mencionado que había trabajado de (CARGO) en la empresa (EMPRESA)	Sedentario.....0 Poco activo.....1 Moderadamente activo..2 Bastante activo.....3 Muy activo.....4 NS.....9	_____ NS=99	_____ NS=99	Día.....0 Noche....1 Rotativo.2 [ir a F15] NS.....9	De _____ :_____ A _____ :_____	_____ NS=99	SI.....1 NO.....0 NS.....9 [si nochesmest3 =00 saltar a F14]	Tenue.....0 Normal...1 Intensa..2 NS.....9	M L T L N L

TRABAJO 4: Usted ha Mencionado que había trabajado de (CARGO) en la empresa (EMPRESA)	Sedentario.....0 Poco activo.....1 Moderadamente activo..2 Bastante activo.....3 Muy activo.....4 NS.....9	_____ NS=99	_____ NS=99	Día.....0 Noche...1 Rotativo.2 [ir a F15] NS.....9	De _____:_____ A _____:_____	_____ NS=99	SI.....1 NO.....0 NS.....9 [si nochesmest3 =00 saltar a F14]	Tenue....0 Normal...1 Intensa..2 NS.....9
TRABAJO 5: Usted ha Mencionado que había trabajado de (CARGO) en la empresa (EMPRESA)	Sedentario.....0 Poco activo.....1 Moderadamente activo..2 Bastante activo.....3 Muy activo.....4 NS.....9	_____ NS=99	_____ NS=99	Día.....0 Noche...1 Rotativo.2 [ir a F15] NS.....9	De _____:_____ A _____:_____	_____ NS=99	SI.....1 NO.....0 NS.....9 [si nochesmest3 =00 saltar a F14]	Tenue....0 Normal...1 Intensa..2 NS.....9
TRABAJO 6: Usted ha Mencionado que había trabajado de (CARGO) en la empresa (EMPRESA)	Sedentario.....0 Poco activo.....1 Moderadamente activo..2 Bastante activo.....3 Muy activo.....4 NS.....9	_____ NS=99	_____ NS=99	Día.....0 Noche...1 Rotativo.2 [ir a F15] NS.....9	De _____:_____ A _____:_____	_____ NS=99	SI.....1 NO.....0 NS.....9 [si nochesmest3 =00 saltar a F14]	Tenue....0 Normal...1 Intensa..2 NS.....9

[Nota para la entrevistadora: Definiciones de actividad física en el trabajo:]

1. Sedentario (Implica estar sentado casi siempre, sin desarrollar actividad física)
2. Poco activa (profesiones o actividades que requieren alguna actividad física (estar de pie, algún desplazamiento corto)
3. Moderadamente activa (trabajos manuales que no requieren transporte de peso)
4. Bastante activa (trabajos o actividades de pie-andando que requieren actividad física)
5. Muy activa (Trabajo muy vigoroso que requiere importante gasto energético)

Aunque ya ha descrito todos sus trabajos, a continuación, me gustaría hacerle unas preguntas sobre un tipo concreto de trabajo para verificar la exposición a pesticidas.

F16. ¿Ha trabajado alguna vez como agricultor o como ganadero o criador de animales de granja?

- Sí 1
- No 0 [ir a la siguiente sección]

F17. ¿Ha utilizado alguna vez insecticidas tipo Diclorvos, como DDVP o Vapona, que se utilizan normalmente en cultivos de tabaco, lechuga, tomates, o en instalaciones con animales de granja?

- Sí 1
- No 0
- NS..... 9

F18. ¿Ha utilizado alguna vez insecticidas tipo Foratos, como Timetoato también conocido como Thimet, que se utilizan normalmente en cultivos de maíz, algodón o patata o en instalaciones con animales de granja?

- Sí 1
- No 0
- NS..... 9

F19. ¿Ha utilizado alguna vez herbicidas tipo butirato, también conocido como Sutan, que se utilizan normalmente en cultivos de maíz, soja, cereales o uvas?

- Sí 1
- No0
- NS.....9

F20. ¿Ha utilizado alguna vez insecticidas del grupo de Fonofos, como el Difonato que se utilizan en cultivos de tabaco, cacahuete, canas de azúcar?

- Sí 1
- No0
- NS..... 9

F21. ¿Ha utilizado alguna vez otros pesticidas que no han sido mencionados, como por ejemplo Lorsban, Dursban u otros? Si "sí", por favor especifique que pesticida era. Si no recuerda el nombre, ¿podría decirme para que cultivo lo utilizaba?

- Sí 1 Especificar: _____
- No0
- NS..... 9

F22. De promedio, ¿cuál era la frecuencia de uso?

- | | | |
|--------------|-----------|--------------------------|
| _____ Número | 0 Semanas | <input type="checkbox"/> |
| NS=99 | 1 Meses | <input type="checkbox"/> |
| | 2 Años | <input type="checkbox"/> |

F23. De promedio, ¿cuántas veces por año aplicaba pesticidas?

|_|_| veces/año
NS=99

G. TURNOS DE TRABAJO

[Nota entrevistadores: Sólo a los que nos han contestado que han trabajado de noche alguna vez y para todos los trabajos nocturnos realizados.]

G1. ¿Usted ha trabajado de noche de modo permanente durante al menos 1 año seguido en su vida laboral?

- No.....0 [saltar a G5]
 Sí.....1

A continuación, por favor, enumere los empleos en los que ha trabajado de noche, y le haré preguntas específicas para cada uno de ellos.

Número de trabajo* e.g	G2. ¿Cuántas noches trabajaba por semana?	G3. ¿Cuál era el número máximo de noches consecutivas trabajadas, sin descanso?	G4. De promedio, ¿cuántos días descansaba entre noches por semana?	G4b. ¿Cuánto tiempo ha permanecido en este turno de trabajo?
	_ _	_ _	_ _	_ _
	_ _	_ _	_ _	_ _
	_ _	_ _	_ _	_ _

[Nota entrevistadores: Sólo a los que nos han contestado que han trabajado en turnos rotativos alguna vez]

G5. ¿Usted ha dicho que ha trabajado al menos durante 1 año seguido en turnos rotativos?

No.....0 [ir a la siguiente sección]

Sí.....1

Núm trabaj o e.g	G6. Los cambios de rotación, ¿cómo eran?	Turno de mañana			Turno de tarde			Turno de noche			Días Libres	G17. Después de hacer turno de noche, ¿qué turno le seguía?	G18. ¿Cada cuánto cambiaba de turno?
		G7. ¿Cuántas mañanas trabajaba por mes?	G8. Hora inicio	G9. Hora final	G10. ¿Cuántas tardes trabajaba por mes?	G11. Hora inicio	G12. Hora final	G13. ¿Cuántas noches trabajaba por mes?	G14. Hora inicio	G15. Hora final	G16. ¿Cuántos días libres tenía por mes?		
	a) Fijos o regulares...0 b) Irregulares o flexibles...1	_ _ _	De_ _ _	A_ _	_ _ _	De_ _	A_ _	_ _ _	De_ _	A_ _	_ _ _	a) Tarde.....0 b) Mañana.....1 c) Variable.....2	Cada _ _ _ <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses
	a) Fijos o regulares...0 b) Irregulares o flexibles...1	_ _ _	De_ _ _	A_ _	_ _ _	De_ _	A_ _	_ _ _	De_ _	A_ _	_ _ _	a) Tarde.....0 b) Mañana c) Variable	Cada _ _ _ <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses

	a) Fijos o regulares...0 b) Irregulares o flexibles...1	_ _ _	De_ _ _	A_ _	_ _ _	De_ _	A_ _	_ _ _	De_ _	A_ _	_ _ _	a) Tarde.....0 b) Mañana c) Variable	Cada _ _ _ <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses
--	--	-------	-------------	------	-------	-------	------	-------	-------	------	-------	--	---

H. CALIDAD DE VIDA

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

H1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal.

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada

H2. ¿Su salud actual le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora?

H3. ¿Su salud actual le limita para **subir** varios pisos por la escalera?

Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia...

1	2	3	4	5
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

H4. **Hizo menos** de lo que hubiera querido hacer a causa de **su salud física**.

H5. **Tuvo que dejar de hacer** algunas tareas en su trabajo o en sus actividades diarias a causa de su **salud física**.

Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia...

1	2	3	4	5
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

H6. **Hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, **por algún problema emocional** (triste, deprimido o nervioso)

H7. **No hizo** su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, **por algún problema emocional** (triste, deprimido o nervioso)

--	--	--	--	--

H8. Durante **las 4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante **las 4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante **las 4 últimas semanas** ¿con qué frecuencia...

1	2	3	4	5
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

H9. se sintió **calmado** y **tranquilo**?

--	--	--	--	--

H10. **tuvo mucha energía**?

--	--	--	--	--

H11. se sintió **desanimado** y **triste**?

--	--	--	--	--

H12. Durante **las 4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

I. SINTOMATOLOGÍA [SÓLO CASOS]

	Ninguna (0)	Menos de 1 vez de cada 5 (1)	Menos de la mitad de veces (2)	Aproximadamente la mitad de veces (3)	Más de la mitad de veces (4)	Casi siempre (5)
I1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?						
I2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?						
I3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?						
I4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?						
I5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?						
I6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?						
	Ninguna (0)	1 vez (1)	2 veces (2)	3 veces (3)	4 veces (4)	5 o más (5)
I7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?						
	Encantado (0)	Muy satisfecho (1)	Más bien satisfecho (2)	Tan satisfecho como insatisfecho (3)	Más bien insatisfecho (4)	Muy insatisfecho (5)
I8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?						

J. HISTORIA MÉDICA

En los últimos 5 años, ¿le han realizado alguna prueba de diagnóstico precoz o prevención del cáncer de próstata? Nos referimos a pruebas como colonoscopias que le hayan hecho estando usted bien, sin estar enfermo:

		J2. Aproximadamente, ¿cuándo le realizaron la prueba?	J3. ¿El resultado de esta prueba fue normal, es decir, todo estaba bien?	J4. ¿Hubo más pruebas para descartar alguna enfermedad?
J1. ¿Antígeno prostático específico o PSA, para detectar si existe algún problema en la próstata?	Sí.....1 No.....0 [ir a siguiente prueba] NS.....9	Menos de 6 meses...0 6 y <12 meses.....1 12-24 meses.....2 2-3 años.....3 3-5 años.....4 NS.....9	Sí, todo normal y no me hicieron más pruebas [ir a siguiente prueba]0 No, algo no era correcto ...1 NS.....9	Estoy a la espera de que me hagan más pruebas... [siguiente prueba] Me hicieron más pruebas.....
J5. Otras? Especificar: _____		Menos de 6 meses...0 6 y <12 meses.....1 12-24 meses.....2 2-3 años.....3 3-5 años.....4 NS.....9	Sí, todo normal y no me hicieron más pruebas [ir a siguiente prueba]0 No, algo no era correcto ...1 NS.....9	Tuvieron que hacer más pruebas pero al final todo fue normal Tuvieron que hacer más pruebas y estoy pendiente de resultados finales..... Estoy a la espera de que me hagan más pruebas. Me hicieron más pruebas y me diagnosticaron alguna enfermedad diagnosticada con la prueba (especificar):

J6. ¿Puede decirnos si le han hecho alguna vez una ecografía transrectal?

- Sí1
- No0 [saltar a J8]
- No sabe9 [saltar a J8]

J7. ¿Sabe cuál fue el resultado de esta prueba?

- Normal0
- Dudoso.....1
- Anormal.....2
- No sabe.....9

J8. ¿Puede decirnos si le han hecho alguna vez una biopsia de próstata, es decir, una prueba para extraer una pequeña muestra de su próstata?

- Sí1
- No0 [saltar a J5, otras pruebas de diagnóstico precoz]
- No sabe9 [saltar a J5 otras pruebas de diagnóstico precoz]

[Si J8=Sí] J9. ¿Sabe cuál fue el resultado de esta prueba?

- Normal0
- Dudoso.....1
- Anormal.....2
- No sabe.....9

[Entrevistador: ir a J5, otras pruebas de diagnóstico precoz]

[SÓLO CASOS]

J10. Su enfermedad actual por la cual usted está ingresado ahora en el hospital, ¿fue descubierta gracias a estas pruebas de detección precoz?

- Sí 1
- No..... 0
- No sabe..... 9

[TODOS]

111. ¿Su médico le ha diagnosticado alguna vez o le ha dicho que tenía alguna de las enfermedades siguientes [leer la lista en el cuadro]?

Condición/enfermedad	SÍ / NO	K12. ¿En qué año o a qué edad le diagnosticaron por primera vez de la condición X?	K13. ¿Durante cuánto tiempo tuvo la enfermedad/ condición X?	K14. ¿Aún padece o está siendo tratado para la condición?
Diabetes Mellitus 1	No0 Sí, sin tratamiento farmacológico.....1 Sí, tratamiento antidiabéticos orales...2 Sí, tratamiento insulina.....3 Sí, ambos tratamientos.....4	____ año ____ Edad NS=9999	____ Años NS=99	SÍ1 NO.....0
Diabetes Mellitus 2	No0 Sí, sin tratamiento farmacológico.....1 Sí, tratamiento antidiabéticos orales...2 Sí, tratamiento insulina.....3 Sí, ambos tratamientos.....4	____ año ____ Edad NS=9999	____ Años NS=99	SÍ1 NO.....0
Hipertensión	No0 Sí, sin tratamiento farmacológico...1 Sí, con tratamiento farmacológico.2	____ año ____ Edad NS=9999	____ Años NS=99	SÍ1 NO.....0
Colesterol/triglicéridos altos	SÍ.....1 NO.....0	____ año ____ Edad NS=9999	____ Años NS=99	SÍ1 NO.....0
Angina de pecho	SÍ.....1 NO.....0	____ año ____ Edad NS=9999	____ Años NS=99	SÍ1 NO.....0
Infarto de miocardio	SÍ.....1 NO.....0	____ año ____ Edad NS=9999	____ Años NS=99	SÍ1 NO.....0

Ictus (trombosis, embolia, infarto cerebral)	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Otros problemas circulatorios	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Litiasis renal	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Piedras vesiculares	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Asma	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
EPOC (bronquitis crónica, enfisema)	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Cáncer/ linfoma/leucemia	SÍ.....1 NO.....0 (ir a J15)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Segundo cáncer	SÍ.....1 NO.....0 (ir a J16)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Lupus	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Depresión (diagnosticada y en tratamiento)	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0
Ansiedad (diagnosticada y en tratamiento)	SÍ.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999	<input type="text"/> <input type="text"/> Años NS=99	SÍ.....1 NO.....0

Vasectomia	SI.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999		
Acne	SI.....1 NO.....0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> año <input type="text"/> <input type="text"/> Edad NS=9999		
Calvicie	NO.....0 Frontal.....1 Vertex.....2 Ambas.....3			

[Si J11=cáncer:]

J15. ¿Dónde estaba localizado el tumor?

- Pulmón0
- Colorrectal.....1
- Vejiga2
- Riñón.....3
- Estómago.....4
- Otros (especificar):.....5
- No sabe9

[Si =cáncer:]

J16. ¿Dónde estaba localizado el tumor?

- Pulmón0
- Colorrectal.....1
- Vejiga2
- Riñón.....3
- Estómago.....4
- Otros (especificar):.....5
- No sabe9

J17. ¿Le han diagnosticado alguna vez alguna enfermedad de próstata?

- Sí1
- No0 [saltar a sección siguiente]
- No sabe9 [saltar a sección siguiente]

J18. ¿Qué enfermedades de próstata le han diagnosticado?	J19. ¿Qué edad tenía usted cuando le diagnosticaron?	J20. ¿Cuántas veces durante su vida ha tenido una prostatitis (infección de próstata)?
Prostatitis o infección de la próstata	SÍ.....1 NO.....2 [saltar a sección enfermedad]	_ _ veces NS=99
Hiperplasia prostática benigna (HPB), es decir próstata de tamaño más grande de lo normal	SÍ.....1 NO.....2 [saltar a sección enfermedad]	_ _ NS=99
Otra. Especificar: _____	SÍ.....1 NO.....2 [saltar a sección enfermedad]	_ _ NS=99

J21. ¿Qué medicamento toma/tomaba?	J22. ¿A qué edad empezó a tomarlo?	J23. ¿A qué edad dejó de tomarlo?	J24. ¿Lo tomaba con regularidad?	J25. ¿Con qué frecuencia lo tomaba?	
	_____ NS=99	_____ Aun lo toma=98 NS=99	SÍ1 NO.....0	_____ NS=99	Día Semana Mes
	_____ NS=99	_____ Aun lo toma=98 NS=99	SÍ1 NO.....0	_____ NS=99	Día Semana Mes
	_____ NS=99	_____ Aun lo toma=98 NS=99	SÍ1 NO.....0	_____ NS=99	Día Semana Mes
	_____ NS=99	_____ Aun lo toma=98 NS=99	SÍ1 NO.....0	_____ NS=99	Día Semana Mes

Le voy a preguntar sobre las horas en que ha tomado ciertos medicamentos de forma habitual, a lo largo de su vida.

K. HISTORIA FAMILIAR

A continuación, me gustaría preguntarle sobre sus familiares tanto los que siguen vivos como los que ya hayan fallecido [rellenar la tabla para cada familiar]

Ahora le iré preguntando por cada uno de sus familiares.

FAMILIAR	K1. ¿Hombre o mujer?	K2. ¿Está Vivo?	K3. ¿A qué edad falleció? O ¿Qué edad tiene?	K4. ¿Cuál fue la causa de la muerte?	K5. ¿Padece o padeció cáncer o algún tumor maligno o diabetes?	K6. ¿Sabe qué tipo de tumor es/era?	K7. ¿Le da...
Padre		Sí...1 No...0	_ _ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):5 Próstata.....6 No sabe9	
Madre		Sí...1 No...0	_ _ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):5 Mama.....6 No sabe9	
Hermano-a 1	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	_ _ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9	

Hermano-a 2	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	<input type="text"/> Edad	No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9
Hermano-a 3	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	<input type="text"/> Edad	No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9
Hermano-a 4	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	<input type="text"/> Edad	No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9
Hermano-a 5	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	<input type="text"/> Edad	No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6

						Mama.....7 No sabe9
Hijo-a 1	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	_ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9
Hijo-a 2	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	_ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9
Hijo-a 3	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	_ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9

Hijo-a 4	Hombre...1 Mujer2	Sí...1 No...0	_ _ _ _ Edad		No.....0 Cáncer o tumor maligno...1 Diabetes.....2 NS.....9	Pulmón0 Colorrectal.....1 Vejiga2 Riñón.....3 Estómago.....4 Otros (especificar):.....5 Próstata.....6 Mama.....7 No sabe9
----------	---------------------------	------------------	------------------	--	--	--

L. MEDIDA DEL CONTORNO CINTURA Y CADERA, Y LONGITUD DE LOS DEDOS

A continuación, procederemos a medirle el contorno de su cintura y de su cadera

	1ª MEDIDA	2ª MEDIDA	3ª MEDIDA
L1. ¿Contorno de cintura?	_____ cm.	_____ cm.	_____ cm
L1. ¿Contorno de cadera?	_____ cm.	_____ cm.	_____ cm

MANO DERECHA

L3. Medida de la longitud del dedo índice _____ mm. _____ mm. _____ mm

L4. Medida de la longitud del dedo anular _____ mm. _____ mm. _____ mm

MANO IZQUIERDA

L5. Medida de la longitud del dedo índice _____ mm. _____ mm. _____ mm

L6. Medida de la longitud del dedo anular _____ mm. _____ mm. _____ mm

M. HÁBITOS ALIMENTARIOS

A continuación le preguntaré sobre sus hábitos alimentarios también en dos periodos de su vida, a los 40 años aproximadamente y durante el último año. Me gustaría que me contestara separadamente los días laborables y los días libres.

		Los días de trabajo o entre semana		Los días libres o de fin de semana	
		Empezaba a las:	Tiempo que dedicaba:	Empezaba a las:	Tiempo que dedicaba:
ALREDEDOR A LOS 40 AÑOS: ¿A qué hora solía...? // ¿Cuánto tiempo dedicaba a...?					
M1. Desayunar	<input type="checkbox"/> No desayunaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si desayunaba habitualmente....1	__:_h		__:_h	
M2. Almorzar (comida)	<input type="checkbox"/> No almorzaba habitualmente.....0 <input type="checkbox"/> Si almorzaba habitualmente....1	__:_h	__min	__:_h	__min
M3. Merendar	<input type="checkbox"/> No merendaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si merendaba habitualmente....1	__:_h		__:_h	
M4. Cenar	<input type="checkbox"/> No cenaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si cenaba habitualmente....1	__:_h	__min	__:_h	__min
M5. Tomar un tentempié antes de irse a dormir	<input type="checkbox"/> No tomaba tentempié habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si tomaba tentempié habitualmente....1	__:_h		__:_h	
M6. ¿Solía picotear entre las comidas principales del día?	<input type="checkbox"/> No picoteaba habitualmente.....0 <input type="checkbox"/> Si picoteaba habitualmente.....1	<input type="checkbox"/> Entre el desayuno y el almuerzo...0 <input type="checkbox"/> Entre la merienda y la cena.....1 <input type="checkbox"/> Entre la cena y el desayuno.....2		<input type="checkbox"/> Entre el desayuno y el almuerzo...0 <input type="checkbox"/> Entre la merienda y la cena.....1 <input type="checkbox"/> Entre la cena y el desayuno.....2	
DURANTE EL ÚLTIMO AÑO: ¿A qué hora suele...? // ¿Cuánto tiempo dedica a...?					
M7. Desayunar	<input type="checkbox"/> No desayunaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si desayunaba habitualmente....1	__:_h		__:_h	

M8. Almorzar (comida)	<input type="checkbox"/> No almorzaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si almorzaba habitualmente....1	__:_h	__min	__:_h	__min
M9. Merendar	<input type="checkbox"/> No merendaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si merendaba habitualmente....1	__:_h		__:_h	
M10. Cenar	<input type="checkbox"/> No cenaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si cenaba habitualmente....1	__:_h	__min	__:_h	__min
M11. Tomar un tentempié antes de irse a dormir	<input type="checkbox"/> No tomaba tentempié habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si tomaba tentempié habitualmente....1	__:_h		__:_h	
M12. ¿Solía picotear entre las comidas principales del día?	<input type="checkbox"/> No picoteaba habitualmente....0 <input type="checkbox"/> Si picoteaba habitualmente....1	<input type="checkbox"/> Entre el desayuno y el almuerzo...0 <input type="checkbox"/> Entre la merienda y la cena.....1 <input type="checkbox"/> Entre la cena y el desayuno.....2		<input type="checkbox"/> Entre el desayuno y el almuerzo...0 <input type="checkbox"/> Entre la merienda y la cena.....1 <input type="checkbox"/> Entre la cena y el desayuno.....2	

N. HISTORIA SEXUAL

N1. Edad de la primera eyaculación _____ años

N2. Frecuencia de eyaculación a los 20 años

- Nunca..... 0
 Menos de una vez al mes..... 1
 Entre 1 y 3 veces al mes..... 2
 Una vez a la semana..... 3
 Entre 2 y 3 veces por semana..... 4
 Entre 4 y 6 veces por semana..... 5
 Diariamente..... 6
 No sabe..... 7

N3. Frecuencia de eyaculación a los 30 años

- Nunca..... 0
 Menos de una vez al mes..... 1
 Entre 1 y 3 veces al mes..... 2
 Una vez a la semana..... 3
 Entre 2 y 3 veces por semana..... 4
 Entre 4 y 6 veces por semana..... 5
 Diariamente..... 6
 No sabe..... 7

N4. Frecuencia de eyaculación a los 40 años

- Nunca..... 0
 Menos de una vez al mes..... 1
 Entre 1 y 3 veces al mes..... 2
 Una vez a la semana..... 3
 Entre 2 y 3 veces por semana..... 4
 Entre 4 y 6 veces por semana..... 5
 Diariamente..... 6
 No sabe..... 7

N5. Frecuencia de eyaculación hace un año

- Nunca..... 0
 Menos de una vez al mes..... 1
 Entre 1 y 3 veces al mes..... 2
 Una vez a la semana..... 3
 Entre 2 y 3 veces por semana..... 4
 Entre 4 y 6 veces por semana..... 5
 Diariamente..... 6
 No sabe..... 7

N6. Número de parejas con las que ha tenido relaciones sexuales _____

N7. Número de mujeres con las que ha tenido relaciones sexuales _____

O. CALIDAD DE LA ENTREVISTA

- O0. Resultado final de la entrevista
- Acabada 1
 - Acabada parcialmente 2
 - No elegible..... 3
 - Fuera del área de estudio 4
 - Rechazo..... 5
 - Otras (especificar)..... 7
- O1. La cooperación de la persona entrevistada fue:
- Muy buena..... 1
 - Buena..... 2
 - Regular 3
 - Mala 4
- O2. Observaciones
-
- O3. Hora fin entrevista:

Anexo II: Cuestionario de Frecuencia de Consumo de alimentos

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (FFQ)

ID

022769

PÁGINA

1



así no marque

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo por término medio durante el año pasado. Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana sólo durante los 3 meses de verano, el consumo promedio al año es 1/semana		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
I. LÁCTEOS	1. Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. Nata o crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Yogurt entero (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9. Petit suisse (1, 55 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10. Requesón o cuajada (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	15. Helados (1 cucurucho)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cantidad		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
II. HUEVOS, CÁRMES, PESCADOS	16. Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19. Carne de ternera o vaca (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20. Carne de cerdo (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	21. Carne de cordero (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	22. Conejo o liebre (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	23. Hígado (temera, cerdo, pollo) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	28. Patés, foie-gras (25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30. Tocino, bacon, panceta (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla, ... (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	33. Pescados salados: bacalao, salazones (1 ración, 60 gr. en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

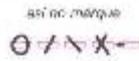
Un plato o ración de 200 grs. excepto cuando se indique:	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
39. Acelgas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Col, coliflor, brócoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Lechuga, endivias, escarola (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Tomate crudo (1, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Zanahoria, calabaza (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Judías verdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Pimientos (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Espárragos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Cebolla (media unidad, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Ajo (1 diente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. Patatas asadas o cocidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. Setas, niscalos, champiñones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Una pieza o ración	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
57. Naranja (una), pomelo (uno), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68. Frutas en almibar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. Almendras, cacahuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. Nueces (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Un plato o ración	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
73. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. Pizza (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BARCELONA 12/23/06 7613 11

de consumo de alimentos (PFQ)



ID

Repite el número de la 1ª hoja y vuelve a marcarlo

0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9

3

—
—

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, aliñar o para ensaladas, utilíza en total:

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
85. Aceite de oliva virgen (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89. Aceite de soja (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91. Margarina (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
93. Manteca de cerdo (10 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

No marque aquí

VII. BOLLERÍA Y PASTISERÍA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
96. Galletas Integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
99. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
100. Donuts (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
101. Magdalenas (1-2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
102. Pasteles (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
104. Chocolates y bombones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
107. Mantecados, mazapán (90 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VIII. MISCELANEA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
108. Croquetas, empanadillas, precocinados (una ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
109. Sopas y cremas de sobre (1 plato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
110. Mostaza (una cucharadita de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
114. Sal (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
115. Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
116. Azúcar (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
117. Miel (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
119. Otros alimentos de frecuente consumo:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
119.1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
119.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
119.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

119. Otros alimentos de frecuente consumo

119.1 (No marque aquí) 119.2 (No marque aquí) 119.3 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CÁS NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
120. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
121. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
122. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
123. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
124. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
125. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
126. Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127. Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129. Vaso de vino tinto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
130. Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
131. Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
132. Licores, anís o aniseles... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
133. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Habitualmente, ¿qué hace con la grasa de la carne? 1 La como 2 Se a quite

	SI	NO		SI	NO
¿Procura tomar mucha fibra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Evita el consumo de mantequilla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Procura tomar mucha fruta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Procura reducir el consumo de grasa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Procura tomar mucha verdura?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Procura reducir el consumo de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Procura tomar mucho pescado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Limita la sal en las comidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Suele comer entre comidas (picotear)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Le añade azúcar a algunas bebidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Sigue una dieta especial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Procura reducir el consumo de dulces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

→ Si ha contestado SÍ, señale el tipo de dieta:

No debe marcar esta zona sombreada

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CÁS NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA		
	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	5+
134.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134.1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134.2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

134 (No marque aquí) 134.1 (No marque aquí) 134.2 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Muchas gracias por su colaboración

Anexo III: Documento de recogida de información clínica

PI-0514-2016 1

Persona que cumplimenta el formulario: _____

Fecha: ___ / ___ / ____

CÁNCER DE PRÓSTATA. DATOS CLÍNICOS

DATOS DE LA PACIENTE

HC: _____ ID del estudio: _____

Hospital: _____

Nombres y apellidos: _____

Fecha de nacimiento: ___ / ___ / ____

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Fecha diagnóstico: ___ / ___ / ____

1ª biopsia positiva documentada:

Fecha de la toma de muestra: ___ / ___ / ____

Fecha del informe: ___ / ___ / ____

Tipo de biopsia: _____

Información anatomopatológica procedente de: Biopsia Pieza quirúrgica
(No son excluyentes, si es posible rellenar ambas)

Tipo histológico: Adenocarcinoma Otros (especificar): _____

Grado de Gleason, biopsia:

Grado primario: |__| |__| Grado secundario: |__| |__| Score de Gleason: |__| |__|

Grado de Gleason, cirugía:

Grado primario: |__| |__| Grado secundario: |__| |__| Score de Gleason: |__| |__|

Grado histopatológico

- GX No se puede evaluar el grado de diferenciación
- G1 Bien diferenciado (anaplasia débil) (Gleason 2-4)
- G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6)
- G3-4 Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia) (Gleason 7-10)

Para biopsia: nº biopsia: _____

Lado derecho

Nº total de cilindros: |__| |__|

Nº de cilindros afectados: nº |__| |__|

Porcentaje de tejido afectado por el tumor:
|__| |__| %

Lado izquierdo

Nº total de cilindros: |__| |__|

Nº de cilindros afectados: nº |__| |__|

Porcentaje de tejido afectado por el tumor:
|__| |__| %

Para pieza quirúrgica: nº biopsia _____

Tamaño del tumor: |__| |__|, |__| |__| cm³

o |__| |__|, |__| |__| cm X |__| |__|, |__| |__| cm X |__| |__|, |__| |__| cm

Margen de resección: Libre Afectado No consta

ESTADIO: EXTENSIÓN DEL TUMOR

Estadio clínico antes del tratamiento (ESENCIAL rellenarlo en casos sin cirugía o con neoadyuvancia):

TNM (clínico): T ____ N ____ M ____

Estadio patológico. Rellenar siempre que haya habido cirugía:

pTNM: pT ____ pN ____ pM ____

Tamaño Tumoral (T) <input type="checkbox"/> TX: El tumor primario no puede valorarse <input type="checkbox"/> T0: No existen evidencias de tumor primario <input type="checkbox"/> T1*: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen <input type="checkbox"/> T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado <input type="checkbox"/> T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido reseado <input type="checkbox"/> T1c: Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado) <input type="checkbox"/> T2: Tumor limitado a la próstata <input type="checkbox"/> T2a : Unilateral, afectación de la mitad de un lóbulo o menos <input type="checkbox"/> T2b: Unilateral, afectación de más de la mitad de un lóbulo pero no de ambos lóbulos <input type="checkbox"/> T2c: Afectación bilateral <input type="checkbox"/> T3: Extensión extraprostática <input type="checkbox"/> T3a: Extensión extraprostática <input type="checkbox"/> T3b: Invasión de vesículas seminales <input type="checkbox"/> T4: Tumor fijo o que invade estructuras vecinas diferentes de las vesículas seminales (cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.)	Afectación de Ganglios Linfáticos (N) <input type="checkbox"/> NX: Ganglios linfáticos regionales no evaluables <input type="checkbox"/> N0: No metástasis en ganglios linfáticos regionales <input type="checkbox"/> N1: Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales Presencia de Metástasis (M) <input type="checkbox"/> MX: No se ha podido valorar la existencia de metástasis a distancia <input type="checkbox"/> M0: No se encuentran metástasis a distancia <input type="checkbox"/> M1: Existen metástasis a distancia <input type="checkbox"/> M1a: Sin ganglios linfáticos regionales <input type="checkbox"/> M1b: Huesos <input type="checkbox"/> M1c: Otros órganos * T1 no existe
--	--

PSA en el momento del diagnóstico: |__|__|,|__|__|ng/ml. Fecha de detección: ____/____/____

Intervenciones quirúrgicas previas en próstata: Sí No

Tipo: _____ Fecha de intervención: ____/____/____

CLASIFICACIÓN DE D'AMICO:

1. Bajo riesgo: cT1–cT2a + Gleason <7 + PSA ≤10 ng/ml.
2. Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml).
3. Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

VIGILANCIA SOLO Sí No No se sabeINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Sí No No se sabeRADIOTERAPIA Sí No No se sabeQUIMIOTERAPIA Sí No No se sabeHORMONOTERAPIA Sí No No se sabe

OTROS PROCEDIMIENTOS ABLATIVOS NO QUIRÚRGICOS (CRIOTERAPIA, HIFU)

 Sí No No se sabe

Anexo IV: Cuestionario Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg (MEQ)



CRONOTIPO ADULTOS

Dr. Darío Acuña Castroviejo
Dra. Germaine Escames
Centro de Investigación Biomédica
Granada

Apellidos, Nombre:		Fecha:	
IMPORTANTE:			
<p>1. Lea cuidadosamente cada pregunta antes de responder y conteste a todas las preguntas</p> <p>3. Conteste en el orden numérico de las preguntas</p> <p>4. Cada pregunta debe responderse independientemente de las otras. Por favor, NO vea atrás para comprobar lo que ha respondido antes.</p> <p>5. Todas las preguntas tienen una selección de respuestas. Para cada pregunta, marque UNA sola respuesta.</p> <p>6. Las preguntas y su resultado serán mantenidas en estricta confidencialidad.</p>			
1ª. Aproximadamente, ¿a qué hora se levantara si fuera totalmente libre para planificar su día?:		6ª. Durante la primera media hora después de haberse levantado, ¿Cómo es su apetito?:	
-Entre 05:00 y 07:30	5	-Muy poco	1
-Entre 07:30 y 08:45	4	-Bastante poco	2
-Entre 08:45 y 10:45	3	-Bastante bueno	3
-Entre 10:45 y 12:00	2	-Muy bueno	4
-Entre 12:00 y 13:00	1		
2ª. Aproximadamente ¿a qué hora se acostaría si fuera totalmente libre para planificar su día?:		7ª. Durante la primera media hora después de haberse levantado, se encuentra:	
-Entre 20:00 y 21:00	5	-Muy cansado	1
-Entre 21:00 y 22:15	4	-Bastante cansado	2
-Entre 22:15 y 00:15	3	-Bastante fresco	3
-Entre 00:15 y 01:45	2	-Muy fresco	4
-Entre 01:45 y 03:00	1		
3ª. Si tiene que levantarse a una hora específica por la mañana, ¿en qué grado depende del despertador para despertarse?:		8ª. Si al día siguiente no tiene ningún compromiso o no trabaja/estudia, ¿a qué hora se acuesta comparado con un día normal?:	
-Nada dependiente	4	-Un poco antes que de costumbre	4
-Ligeramente dependiente	3	-A la misma hora que siempre	3
-Bastante dependiente	2	-Un poco más tarde	2
-Muy dependiente	1	-Bastante más tarde	1
4ª. ¿con qué facilidad se levanta por la mañana?:		9ª. Ha decidido hacer ejercicio una hora dos veces a la semana. Un amigo le sugiere hacerlo entre las 07-08 de la mañana. Pensando sólo en su propio ritmo de actividad, ¿cómo cree que lo haría a esa hora?:	
-Nada fácil	1	-Muy bien	4
-No muy fácil	2	-Razonablemente bien	3
-Bastante fácil	3	-Con dificultad	2
-Muy fácil	4	-Con mucha dificultad	1
5ª. Durante la primera hora después de haberse levantado por la mañana, se encuentra:		10ª. ¿A qué hora por la tarde/noche siente cansancio y tiene necesidad de dormir?:	
-Nada alerta	1	-Entre 21:00 y 22:00	5
-Algo alerta	2	-Entre 22:00 y 23:15	4
-Bastante alerta	3	-Entre 23:15 y 01:45	3
-Muy alerta	4	-Entre 01:45 y 03:00	2
		-Entre 03:00 y 04:00	1

Apellidos, Nombre:	Fecha:
--------------------	--------

<p>11ª. Quiere hacer un test que dura 2 horas con la máxima eficacia, pero requiere la máxima concentración. Es totalmente libre de elegir el horario que desee para hacerlo. Considerando sólo su propio ritmo de actividad, ¿cuál periodo elegiría para hacerlo?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-De 08 a 10 horas</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="width: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-De 11 a 13 horas</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-De 15 a 17 horas</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-De 19 a 21 horas</td><td style="text-align: center;">0</td><td></td></tr> </table> <p>12ª. Si se acuesta a las 23:00 horas, ¿Qué grado de cansancio tiene?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-Nada cansado</td><td style="text-align: center;">0</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Un poco cansado</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Bastante cansado</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Muy cansado</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> </table> <p>13ª. Por algún motivo, tiene que acostarse varias horas después de lo habitual, pero no tiene necesidad de levantarse a una hora concreta al día siguiente. ¿Cuál de las siguientes situaciones le ocurriría con más probabilidad?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-Me despertaría a la hora habitual y no estaría cansado</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Me levantaría a la hora habitual y dormiría posteriormente</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Me levantaría a la hora habitual pero me dormiría inmediatamente</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Me levantaría más tarde de lo habitual</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> </table> <p>14ª. Una noche permanece despierto entre las 04:00 y las 06:00 horas para realizar cierta actividad. No tiene nada que hacer al día siguiente ¿Cuál de las siguientes alternativas sería mejor para usted?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-No me acostaría hasta terminar dicha actividad</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Me echaría una siesta antes y dormiría después</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Dormiría bien antes y me echaría una siesta después</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Dormiría sólo después de terminar la actividad</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> </table> <p>15ª. Es libre para planificar su día, tanto en relación al horario de trabajo/estudio como de ocio, pero tiene que hacer dos horas diarias de ejercicio intenso. Considerando sólo su propio ritmo de actividad, ¿cuál de los siguientes periodos seleccionaría?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-De 08 a 10 horas</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-De 11 a 13 horas</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-De 15 a 17 horas</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-De 19 a 21 horas</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> </table>	-De 08 a 10 horas	4		-De 11 a 13 horas	4		-De 15 a 17 horas	2		-De 19 a 21 horas	0		-Nada cansado	0		-Un poco cansado	2		-Bastante cansado	3		-Muy cansado	5		-Me despertaría a la hora habitual y no estaría cansado	4		-Me levantaría a la hora habitual y dormiría posteriormente	3		-Me levantaría a la hora habitual pero me dormiría inmediatamente	2		-Me levantaría más tarde de lo habitual	1		-No me acostaría hasta terminar dicha actividad	1		-Me echaría una siesta antes y dormiría después	2		-Dormiría bien antes y me echaría una siesta después	3		-Dormiría sólo después de terminar la actividad	4		-De 08 a 10 horas	4		-De 11 a 13 horas	3		-De 15 a 17 horas	2		-De 19 a 21 horas	1		<p>16ª. Ha decidido hacer ejercicio, y un amigo le sugiere que lo haga con él una hora dos veces a la semana, entre las 22:00-23:00 horas. Pensando sólo en su propio ritmo de actividad, ¿cómo cree que lo haría a esa hora?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-Muy bien</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Razonablemente bien</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Con dificultad</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Con mucha dificultad</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> </table> <p>17ª. Suponga que puede elegir su propio horario de trabajo/ estudio. Asume que son cinco horas diarias, incluidos los descansos, y que el trabajo es interesante y le gratifica/ pagan por los resultados obtenidos. ¿Cuál de las cinco horas consecutivas seleccionaría?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 04:00 y 08:00</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 08:00 y 09:00</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 09:00 y 14:00</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 14:00 y 17:00</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 17:00 y 04:00</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> </table> <p>18ª. ¿A qué hora del día se encuentra mejor?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 05:00 y 08:00</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 08:00 y 10:00</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 10:00 y 17:00</td><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 17:00 y 22:00</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Entre 22:00 y 05:00</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> </table> <p>19ª. Uno escucha sobre tipos de personas "madrugadoras" o "trasmochadoras", en el sentido de aquellas que son más activas por la mañana, o que lo son por la tarde/noche. ¿Con cuál de esos tipos se identifica?:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">-Definitivamente, tipo "madrugador"</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Más "madrugador" que "trasmochador"</td><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Más "trasmochador" que "madrugador"</td><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-Definitivamente "trasmochador"</td><td style="text-align: center;">1</td><td></td></tr> </table>	-Muy bien	1		-Razonablemente bien	2		-Con dificultad	3		-Con mucha dificultad	4		-Entre 04:00 y 08:00	5		-Entre 08:00 y 09:00	4		-Entre 09:00 y 14:00	3		-Entre 14:00 y 17:00	2		-Entre 17:00 y 04:00	1		-Entre 05:00 y 08:00	5		-Entre 08:00 y 10:00	4		-Entre 10:00 y 17:00	3		-Entre 17:00 y 22:00	2		-Entre 22:00 y 05:00	1		-Definitivamente, tipo "madrugador"	5		-Más "madrugador" que "trasmochador"	4		-Más "trasmochador" que "madrugador"	2		-Definitivamente "trasmochador"	1	
-De 08 a 10 horas	4																																																																																																																		
-De 11 a 13 horas	4																																																																																																																		
-De 15 a 17 horas	2																																																																																																																		
-De 19 a 21 horas	0																																																																																																																		
-Nada cansado	0																																																																																																																		
-Un poco cansado	2																																																																																																																		
-Bastante cansado	3																																																																																																																		
-Muy cansado	5																																																																																																																		
-Me despertaría a la hora habitual y no estaría cansado	4																																																																																																																		
-Me levantaría a la hora habitual y dormiría posteriormente	3																																																																																																																		
-Me levantaría a la hora habitual pero me dormiría inmediatamente	2																																																																																																																		
-Me levantaría más tarde de lo habitual	1																																																																																																																		
-No me acostaría hasta terminar dicha actividad	1																																																																																																																		
-Me echaría una siesta antes y dormiría después	2																																																																																																																		
-Dormiría bien antes y me echaría una siesta después	3																																																																																																																		
-Dormiría sólo después de terminar la actividad	4																																																																																																																		
-De 08 a 10 horas	4																																																																																																																		
-De 11 a 13 horas	3																																																																																																																		
-De 15 a 17 horas	2																																																																																																																		
-De 19 a 21 horas	1																																																																																																																		
-Muy bien	1																																																																																																																		
-Razonablemente bien	2																																																																																																																		
-Con dificultad	3																																																																																																																		
-Con mucha dificultad	4																																																																																																																		
-Entre 04:00 y 08:00	5																																																																																																																		
-Entre 08:00 y 09:00	4																																																																																																																		
-Entre 09:00 y 14:00	3																																																																																																																		
-Entre 14:00 y 17:00	2																																																																																																																		
-Entre 17:00 y 04:00	1																																																																																																																		
-Entre 05:00 y 08:00	5																																																																																																																		
-Entre 08:00 y 10:00	4																																																																																																																		
-Entre 10:00 y 17:00	3																																																																																																																		
-Entre 17:00 y 22:00	2																																																																																																																		
-Entre 22:00 y 05:00	1																																																																																																																		
-Definitivamente, tipo "madrugador"	5																																																																																																																		
-Más "madrugador" que "trasmochador"	4																																																																																																																		
-Más "trasmochador" que "madrugador"	2																																																																																																																		
-Definitivamente "trasmochador"	1																																																																																																																		

Anexo V: Cuestionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)



CUESTIONARIO PSQI

Dr. Darío Acuña-Castroviejo
 Dra. Germaine Escames
 Centro de Investigación Biomédica
 Granada

Nombre: _____ DNI: _____ Fecha: _____

Responda siempre en relación al último mes

PREGUNTAS		Valoración	
Q1. Habitualmente ¿a qué hora se ha ido a la cama por la noche?			
Q2. Habitualmente ¿cuánto tiempo (en minutos) ha tardado en quedarse dormido/a cada noche?			
Q3. Habitualmente ¿a qué hora se ha levantado por la mañana?			
Q4. ¿Cuántas horas ha dormido realmente por la noche? (Puede ser distinto al número de horas que ha pasado en la cama)			
Q5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para dormir por las...? (Cont.)			
Q5A. No podía dormirse antes de 30 min:	Valoración	Q5B. Tenía demasiado calor:	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q6B. Se despertaba durante la noche o demasiado pronto:	Valoración	Q6H. Tenía sueños desagradables:	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q6C. Tenía que levantarse para ir al baño:	Valoración	Q6L. Tenía dolor:	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q6D. No podía respirar con facilidad:	Valoración	Q6I. Comente otras razones que le hayan impedido dormir bien y que no haya indicado antes:	
Nunca durante el último mes	0		
Menos de una vez a la semana	1		
Una o dos veces por semana	2		
Tres o más veces por semana	3		
Q6E. Toesó o roncaba fuerte:	Valoración	Q6J. ¿Con qué frecuencia ha tenido problemas para dormir por otras(s) otras razones?/	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q6F. Tenía demasiado frío:	Valoración	Q6. Durante el último mes, ¿cómo evaluaría la calidad de su sueño en general?	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Muy buena	0
Menos de una vez a la semana	1	Bastante buena	1
Una o dos veces por semana	2	Bastante mala	2
Tres o más veces por semana	3	Muy mala	3

Nombre: _____ DNI: _____ Fecha: _____

Responda siempre en relación al último mes

Q7. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tomado medicamentos para ayudarlo a dormir?:	Valoración	Q10B. Usted ha hecho largas pesas entre respáculos mientras dormía:	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q8. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para mantenerse despierto/a mientras conducía, durante las comidas o en sus actividades sociales?:	Valoración	Q10C. Usted ha movido bruscamente o ha escuchado las piernas mientras dormía:	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q9. Durante el último mes, ¿hasta qué punto ha sido un problema para usted mantener el entusiasmo suficiente para llevar a cabo las cosas?:	Valoración	Q10D. Usted ha tenido momentos de desorientación o confusión cuando se despertaba por la noche:	Valoración
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
Q10. ¿Comparte la cama o la casa con alguien?:	Valoración	Q10E. Si usted ha presentado algún otro signo de inquietud mientras dormía, por favor, descríbalos:	
No comparto la cama ni la casa con nadie	0		
Comparto la casa con alguien que duerme en otra habitación	1		
Duerme en la misma habitación pero no en la misma cama	2		
Comparto la cama con alguien	3		
Q10. Si comparte la cama o la casa con alguien, pregúntele con qué frecuencia, durante el último mes...	Valoración	Q10F. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha presentado alguno de esos signos?:	Valoración
Q10A. Usted ha roncado fuerte:			
Nunca durante el último mes	0	Nunca durante el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1	Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces por semana	2	Una o dos veces por semana	2
Tres o más veces por semana	3	Tres o más veces por semana	3
OTROS FACTORES			Valoración
P1. En su dormitorio: ¿tiene TV, radio, ordenador, o similares que use cuando se acuesta?			
P2. En su dormitorio: ¿duerme con alguna luz encendida o recibe luz, aunque sea indirecta?			
P3. Cuando se acuesta: ¿lee en la cama un libro/revista en papel?			
P4. Cuando se acuesta: ¿lee en la cama en un portátil o tableta electrónica?			
P5. Si se despierta por la noche: ¿enciende la TV o el portátil o tableta?			
P6. Si se despierta por la noche: ¿enciende la luz?			

Anexo VI: Distribución de la duración del sueño, cronotipo y turnos de trabajo en controles, total de casos de CaP y estratificando por agresividad tumoral.

Tabla A: Duración media, mínima y máxima del sueño y cumplimiento de las recomendaciones de la National Sleep Foundation (NSF) en casos de CaP y controles.

	Controles N = 425	Casos de CaP N = 458	P-Valor
Duración del sueño*, media (DE) min-max	7,0 (1,1) 2,3-10,1	7,0 (1,2) 1,6-15,9	0,817
Duración del sueño*, n (%)			0,709
Recomendada	229 (53,9)	234 (51,1)	
Podría ser apropiada	128 (30,1)	146 (31,9)	
No recomendada	68 (16,0)	78 (17,0)	

DE, desviación estándar; max, máximo; min, mínimo

*La duración promedio del sueño no estuvo disponible para 4 controles y 7 casos, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

Tabla B: Duración media, mínima y máxima del sueño y cumplimiento de las recomendaciones de la National Sleep Foundation (NSF) en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.

	Controles n = 425	Casos de CaP de baja agresividad^β n = 348	Casos de CaP de alta agresividad^β n = 109	P-Valor
Duración del sueño*, media (DE) min-max	7,0 (1,1) 2,3-10,1	7,0 (1,2) 1,6-15,9	7,1 (1,0) 4,7-10,8	0,818
Duración del sueño*, n (%)				0,333
Recomendada	229 (53,9)	174 (50,0)	59 (54,1)	
Podría ser apropiada	128 (30,1)	108 (31,0)	38 (34,9)	
No recomendada	68 (16,0)	66 (19,0)	12 (11,0)	

DE, desviación estándar; max, máximo; min, mínimo

^βUn caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

*La duración promedio del sueño no estuvo disponible para 4 controles, 6 casos de baja agresividad y 1 caso de alta agresividad, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso.

Tabla C: Distribución del cronotipo en casos de CaP y controles.

	Controles N = 425	Casos de CaP N = 458	P-Valor
Cronotipo*, n (%)			0,629
Matutino	258 (60,7)	283 (61,8)	
Intermedio	131 (30,8)	130 (28,4)	
Nocturno	36 (8,5)	45 (9,8)	

*El cronotipo no estuvo disponible para 4 controles y 7 casos, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso, y, por lo tanto, no fue posible establecer su cronotipo.

Tabla D: Distribución del cronotipo en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.

	Controles n = 425	Casos de CaP de baja agresividad ^ß n = 348	Casos de CaP de alta agresividad ^ß n = 109	P-Valor
Cronotipo*, n (%)				0,722
Matutino	258 (60,7)	210 (60,3)	72 (66,0)	
Intermedio	131 (30,8)	103 (29,6)	27 (24,8)	
Nocturno	36 (8,5)	35 (10,1)	10 (9,2)	

^ßUn caso no pudo ser categorizado mediante la clasificación ISUP al tratarse de un carcinoma neuroendocrino.

*El cronotipo no estuvo disponible para 4 controles, 6 casos de baja agresividad y 1 caso de alta agresividad, dado que estos sujetos no podían establecer un horario de descanso, y, por lo tanto, no fue posible establecer su cronotipo.

Tabla E: Distribución del turno de trabajo entre casos de CaP y controles.

	Controles N = 429	Casos de CaP N = 465	P-Valor
Turno de noche, n (%)			0,082
No	359 (83,7)	368 (79,1)	
Sí	70 (16,4)	97 (20,9)	
Tipo de turno de trabajo, n (%)			0,102
Diurno	359 (83,7)	368 (79,1)	
Permanente de noche	35 (8,2)	39 (8,4)	
Rotativo	35 (8,2)	58 (12,5)	

Tabla F: Niveles de melatonina en saliva (pg/ml) en casos de CaP y controles.

Niveles de melatonina (pg/ml), media (DE) mediana	Controles n=32	Casos de CaP n=39
Muestra 1	13,9 (12,9) 12,6	5,9 (7,4) 3,1
Muestra 2	23,2 (28,2) 12,5	8,1 (10,1) 3,9
Muestra 3	23,1 (21,3) 15,4	7,7 (7,9) 5,2
Muestra 4	26,6 (23,9) 22,6	13,8 (19,6) 6,2
Muestra 5	20,1 (14,7) 16,5	11,8 (24,5) 5,1
Muestra 6	13,8 (8,6) 12,7	7,2 (7,3) 5,6

DE, desviación estándar.

Tabla G: Niveles de melatonina en saliva (pg/ml) en controles y casos de CaP según sintomatología urinaria.

Niveles de melatonina (pg/ml), media (DE) mediana	Cronotipo matutino		Cronotipo intermedio-vespertino	
	Controles n=19	Casos de CaP n=29	Controles n=13	Casos de CaP n=10
Muestra 1	16,1 (15,5) 15,0	6,3 (8,3) 3,0	10,7 (7,0) 10,3	4,6 (3,9) 3,6
Muestra 2	29,6 (33,2) 19,7	7,8 (10,8) 3,5	13,9 (15,2) 8,7	8,7 (8,3) 6,9
Muestra 3	23,5 (20,4) 17,0	6,2 (5,7) 4,6	22,4 (23,4) 12,5	11,8 (11,7) 8,6
Muestra 4	25,9 (28,0) 17,2	14,8 (22,2) 5,8	27,8 (17,4) 23,5	10,8 (8,1) 9,4
Muestra 5	16,9 (10,7) 13,8	12,3 (27,9) 4,9	24,8 (18,7) 20,2	10,3 (9,7) 6,0
Muestra 6	14,2 (9,4) 12,7	7,2 (7,9) 5,6	13,1 (7,4) 12,7	7,2 (5,2) 6,8

DE, desviación estándar.

Tabla H: Niveles de melatonina en saliva (pg/ml) en controles y casos de CaP según cronotipo.

Niveles de melatonina (pg/ml), media (DE) mediana	Controles n=32	Casos sin sintomatología urinaria n=14	Casos con sintomatología urinaria leve n=13	Casos con sintomatología urinaria moderada-severa n=12
Muestra 1	13,9 (12,9) 12,6	7,6 (8,3) 4,6	5,9 (8,6) 3,1	3,9 (4,5) 2,1
Muestra 2	23,2 (28,2) 12,5	7,9 (12,1) 4,1	8,8 (9,9) 4,7	7,4 (8,6) 3,4
Muestra 3	23,1 (21,3) 15,4	6,2 (5,8) 3,5	9,0 (10,2) 5,2	7,9 (7,6) 6,1
Muestra 4	26,6 (23,9) 22,6	9,2 (11,3) 5,7	21,7 (26,0) 10,9	10,6 (17,8) 5,2
Muestra 5	20,1 (14,7) 16,5	16,3 (38,8) 5,2	13,0 (13,5) 7,6	5,2 (2,9) 4,0
Muestra 6	13,8 (8,6) 12,7	5,4 (3,6) 5,0	5,0 (4,3) 3,5	11,5 (10,8) 8,8

DE, desviación estándar.

Tabla I: Niveles de melatonina medidos en saliva (pg/ml) en controles y casos de CaP según agresividad tumoral.

Niveles de melatonina (pg/ml), media (DE) mediana	Controles n=32	Casos sin sintomatología urinaria n=14	Casos con sintomatología urinaria leve n=13
Muestra 1	13,9 (12,9) 12,6	6,7 (8,9) 3,2	4,6 (4,0) 3,0
Muestra 2	23,2 (28,2) 12,5	10,1 (11,9) 6,9	4,7 (5,0) 3,5
Muestra 3	23,1 (21,3) 15,4	7,9 (8,2) 6,1	7,2 (7,5) 4,6
Muestra 4	26,6 (23,9) 22,6	16,5 (23,3) 6,8	9,3 (10,7) 6,2
Muestra 5	20,1 (14,7) 16,5	15,7 (30,7) 7,0	5,5 (3,3) 4,9
Muestra 6	13,8 (8,6) 12,7	7,1 (8,5) 5,4	7,3 (4,9) 6,5

DE, desviación estándar.

Tabla J: Niveles de melatonina medidos en saliva (pg/ml) en controles y casos de CaP según extensión tumoral.

Niveles de melatonina (pg/ml), media (DE) mediana	Controles n=32	Casos localizados n=25	Casos localmente avanzados/metastásicos n=14
Muestra 1	13,9 (12,9) 12,6	5,9 (7,5) 3,2	5,9 (7,7) 2,4
Muestra 2	23,2 (28,2) 12,5	8,3 (11,0) 3,6	7,5 (8,7) 4,3
Muestra 3	23,1 (21,3) 15,4	7,7 (8,5) 5,2	7,7 (6,9) 5,7
Muestra 4	26,6 (23,9) 22,6	16,4 (22,9) 5,8	9,0 (10,4) 6,6
Muestra 5	20,1 (14,7) 16,5	9,8 (10,6) 5,4	15,3 (39,0) 4,6
Muestra 6	13,8 (8,6) 12,7	7,9 (8,6) 6,5	5,8 (3,5) 5,4

DE, desviación estándar.

Anexo VII: Publicaciones