

Asociación entre el cociente del segundo y cuarto dedo y el riesgo de cáncer de próstata: Un estudio de casos y controles en población mediterránea

Second to Fourth Digit Ratio and Prostate Cancer Risk: A Case-control Study in Mediterranean Population

Damián García-Escudero¹ Julián J. Arenal-González^{2,3} Jaime Mendiola^{2,3} Julián Oñate-Celdrán¹ Evdochia Adoamnei^{2,3} Carlos Sánchez-Rodríguez¹ Paula Samper-Mateo¹ Marcos Torres-Roca¹ Olimpia Molina-Hernández¹ Pablo L. Guzmán Martínez-Valls¹ Alberto M. Torres-Cantero^{2,3,4,5}

¹ Servicio de Urología, Hospital General Universitario "Reina Sofía," Murcia (Murcia), España

² Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Universidad de Murcia, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Espinardo (Murcia), España

³ Grupo de Investigación en Metodología de la Salud, Instituto de Investigación, Biosanitaria de Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia (Murcia), España

⁴ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

⁵ Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca," El Palmar (Murcia), España

Address for correspondence Damián García Escudero, MD, Hospital General Universitario "Reina Sofía, Dirección: Av. Intendente Jorge Palacios, 1. 30003 Murcia, España (e-mail: d.garcia.escudero@gmail.com).

Urol Colomb 2021;30:34–39.

Resumen

Palabras clave

- ▶ cociente 2D:4D
- ▶ cáncer de próstata
- ▶ exposición prenatal a andrógenos
- ▶ riesgo de cáncer de próstata
- ▶ marcadores androgénicos
- ▶ diagnóstico precoz del cáncer de próstata

Objetivo Evaluar la asociación entre el cociente de los dedos segundo y cuarto (2D:4D), como un biomarcador de la exposición prenatal a andrógenos, y la presencia de cáncer de próstata (CaP).

Métodos Estudio de casos y controles con 260 hombres que consultaron en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia, España). Los casos ($n = 125$) fueron pacientes diagnosticados de CaP por anatomía patológica a los que se les realizó una prostatectomía radical. Los controles ($n = 135$) fueron pacientes que consultaron en Urología por otro motivo y que no mostraron signos ni síntomas de patología prostática. La longitud del 2D y 4D de la mano derecha fue medida mediante un pie de rey digital y se calculó el cociente entre ambos (2D:4D). Para los análisis estadísticos se utilizaron modelos de regresión logística obteniendo Odds ratios (OR) crudas y ajustadas e intervalos de confianza al 95%.

Resultados Los casos presentaron un cociente 2D:4D significativamente menor que los controles. El cociente 2D:4D se relacionó significativamente con la presencia de CaP. Tras el ajuste multivariante, se observó que los varones que se encontraban en el primer

received
November 8, 2019
accepted
April 28, 2020
published online
August 7, 2020

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713091>.
ISSN 0120-789X.
e ISSN 2027-0119.

© 2020. Sociedad Colombiana de Urología. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

tercil de distribución del cociente 2D:4D, presentaban casi el doble de riesgo de padecer CaP (OR 1,9; IC 95% 1,1–4,0; P-valor = 0,040) en comparación con los varones que se encontraban en el segundo y tercer tercil.

Conclusiones Una mayor exposición prenatal a andrógenos, reflejada por un cociente 2D:4D menor, podría estar asociado con riesgo aumentado de padecer CaP, pero más estudios son necesarios para corroborar esos hallazgos.

Abstract

Objective To evaluate the association between second to fourth digit (2D:4D) ratio, as a biomarker of prenatal androgen exposure, and the presence of prostate cancer (PCa).

Methods This was a case-control study of 260 men attending a Department of Urology in a Murcia Region hospital (Spain). Cases ($n = 125$) were patients who underwent radical prostatectomy due to PCa and were diagnosed by specimen's histopathology. Controls ($n = 135$) were patients who showed no signs or symptoms of prostate disease. The length of 2D and 4D of the right hand was measured two times using a digital caliper, and the ratio calculated (2D:4D). Unconditional multiple logistic regressions [crude and adjusted Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI)] were performed to evaluate associations between the 2D:4D ratio and presence of PCa.

Results Cases showed significantly lower 2D:4D ratios than controls. 2D:4D ratios were significantly associated with the presence of PCa. After controlling for important covariates, men in the first tertile of the 2D:4D ratio distribution, compared with the second and third tertile, were almost two-times [OR 1.9 (95% CI 1.1–4.0; P-value = 0.040)] more likely to have PCa.

Conclusions A higher prenatal androgen exposure, indicated by lower 2D:4D ratios, might be associated with higher PCa risk, but further research is needed to confirm these findings in other male populations.

Keywords

- ▶ second to fourth digit ratio
- ▶ prostate cancer
- ▶ androgen prenatal exposure
- ▶ prostate cancer risk
- ▶ androgen markers
- ▶ prostate cancer early diagnosis

Introducción

El cociente entre los dedos índice y anular de la mano es una medida antropométrica que permite predecir la exposición a andrógenos durante el periodo prenatal.^{1,2} Se trata de un dimorfismo sexual, con valores menores en hombres que en mujeres,^{3,4} siendo hasta un 25% mayor en esas últimas.⁵ El cociente se determina durante la etapa prenatal y persiste de forma estable durante la edad adulta.⁶ Se considera que los genes *homeobox* HOXA y HOXD son los controladores de dicho cociente digital.⁷ Además, esos genes también controlan la diferenciación y crecimiento de las gónadas y el aparato reproductor, con lo cual manejan tanto ese evento como el crecimiento y desarrollo de los dedos. Cualquier potencial mutación o alteración de dichos genes podría influir o acarrear cambios en ambos lugares. Ese proceso se inicia alrededor de la semana catorce del embarazo.⁸

Se ha visto que el cociente 2D:4D está relacionado negativa y positivamente con los niveles de exposición prenatal a la testosterona y a los estrógenos,⁹ respectivamente. A su vez, se ha planteado que los niveles de testosterona sérica en la edad adulta podrían relacionarse con la incidencia y el pronóstico del cáncer de próstata (CaP)^{10,11} pero los resultados no son concluyentes.¹² No obstante, también altos niveles endógenos

de hormonas prenatales podrían estar asociadas con un riesgo incrementado de CaP.¹³

Estudios recientes han evaluado la asociación entre el cociente 2D:4D y la presencia de CaP. Por ejemplo, *Rahman y col., (2011)*¹⁴ observaron que una relación 2D:4D disminuida y, en consecuencia, un alto nivel de testosterona prenatal estaría asociado con un mayor riesgo de CaP, siendo esa relación mayor en pacientes menores de 60 años. *Jin Kyu Oh y col., (2012)*⁷ y *Jung y col., (2011)*⁹ reflejaron resultados similares sugiriendo una relación entre 2D:4D y el CaP.

Por otro lado, *García Cruz y col., (2012)*¹⁵ encontraron una asociación positiva entre el cociente 2D:4D y el riesgo de padecer CaP en varones a los que se les realizó una biopsia de próstata. Los pacientes con un cociente de los dedos $>0,95$ tenían 4 veces mayor incidencia de CaP que aquellos con un cociente $\leq 0,95$. Sin embargo, otros trabajos, como el de *Muller y col., (2011)*¹ no encontraron una asociación consistente entre ambos parámetros.

Hasta donde conocemos, no existe ningún estudio previo de casos y controles que haya investigado la asociación entre el cociente 2D:4D, como un marcador de la exposición a andrógenos intrauterinos, y el riesgo de presentar CaP en varones mediterráneos, como es el propósito de nuestro estudio.

Métodos

Diseño del Estudio y Población

Se estableció un estudio de casos y controles ($n=260$) realizado entre Mayo de 2013 y Julio de 2015 en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (España). Las características básicas del estudio y el diseño se han descrito previamente.¹⁶ Brevemente, se obtuvo información sobre estilos de vida e historial médico personal y familiar de cada sujeto, incluyendo enfermedades (e.g., cáncer de próstata), anomalías y desordenes reproductivos en los familiares directos. Los casos ($n=125$) fueron pacientes intervenidos de CaP mediante prostatectomía radical y el diagnóstico basado en el estudio anatomopatológico en el mismo centro. Los controles ($n=135$) fueron pacientes vistos en consultas externas que no presentaban signos ni síntomas de enfermedad prostática (e.g. sintomatología del tracto urinario inferior), y que acudieron al servicio de Urología por un motivo diferente. No se ofreció ningún tipo de compensación económica. Se descartaron aquellos pacientes que presentaban cualquier tipo de limitación para realizarse el examen físico, algún tipo de cirugía perineal o hemorroides externas. Todos los participantes recibieron y firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital y la Universidad de Murcia (Ref. No. 776/2013).

Examen Físico y Medición del Cociente 2D:4D

Se evaluó la presencia de varicocele, hidrocele, quiste de epidídimo o cualquier otra alteración escrotal. Se obtuvo el peso y la altura de todos los pacientes para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Dos examinadores evaluaron, sin conocer el diagnóstico del paciente, la distancia del segundo

y cuarto dedo de la mano derecha en dos ocasiones utilizando un pie de rey digital (*Stainless Steel Digital Caliper*, VWR® International, LLC, West Chester, PA, USA). Para su medición, se colocaron los dedos encima de la mesa, con la palma posicionada en ángulo de unos 90°-100° respecto a los dedos (► **Figura 1**). La medida agrega el grosor de la cabeza del metacarpiano correspondiente a la distancia desde la base de la falange proximal hasta el final de la falange distal y representa el tejido blando en cada extremo. Se calculó el cociente 2D:4D y se utilizó el promedio de las dos medidas para su análisis.

Análisis Estadístico

Se realizó una estadística descriptiva utilizando los datos crudos y reflejados con medias, desviación típica (DT), medianas y percentiles 5-95, o porcentajes (%). Comparamos las variables continuas utilizando la prueba T de Student o de U de Mann-Withney y las variables categóricas mediante el test de Chi-cuadrado.

Llevamos a cabo una regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre la presencia de CaP (sí/no) y el cociente 2D:4D dicotomizada entre el primer tercil versus el 2° y 3° tercil conjuntamente. Se calcularon las Odds Ratio (OR) brutas y ajustadas con intervalos de confianza (IC) del 95%. La edad, el IMC y la historia familiar de CaP se usaron como covariables en el ajuste final multivariable. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas con un nivel de significación de 0,05 y se utilizó el programa estadístico IBM SPSS 25,0 (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.A.).

Resultados

Los casos fueron relativamente mayores que los controles y presentaron un IMC menor, así como mayor porcentaje de historia familiar de CaP, pero ambos grupos fueron similares

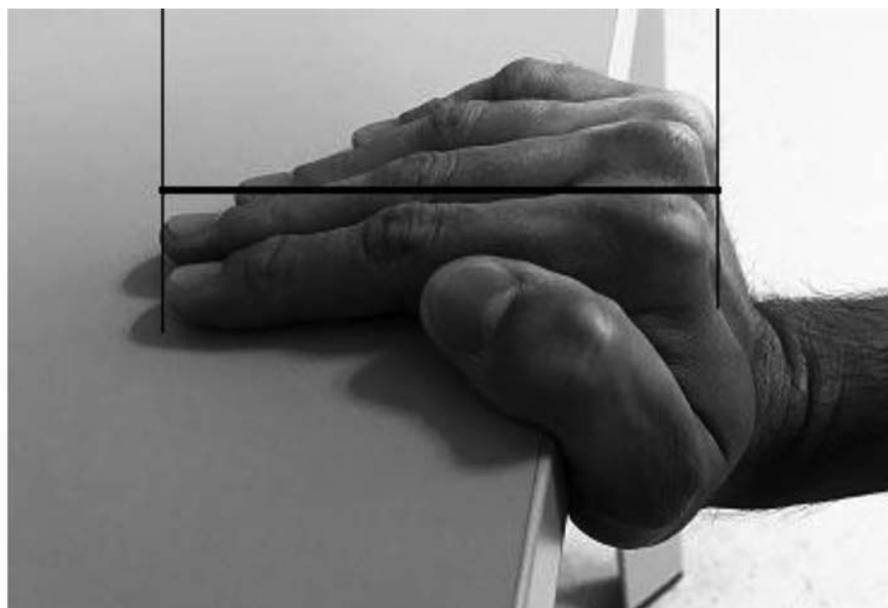


Fig. 1 Posición de la mano para la valoración del cociente entre la longitud del segundo y cuarto dedo (2D:4D) con mediciones directas del pie de rey.

Tabla 1 Comparación de las principales características de casos y controles

Características	Controles (n = 135)				Casos (n = 125)				P-valor ^d
	Media	DT	Mediana	5-95	Media	DT	Mediana	5-95	
Edad (años)	50,2	12,3	49,0	28,8-74,2	61,7	5,4	63,0	51,6-69,0	<0,001
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	30,4	24,5	28,0	21,3-37,5	29,3	4,4	29,3	22,8-35,8	<0,001
Medida 2D	106,6	5,63			106,00	5,54			0,400
Medida 4D	111,5	6,38			111,64	5,69			0,805
Diferencia 2D:4D	4,82	3,20			5,63	3,07			0,038
Cociente 2D:4D	0,96	0,03	0,96	0,91-1,01	0,95	0,03	0,95	0,91-0,99	0,027
Porcentaje (%)									
Consumo de alcohol ^a	82,9				91,1				0,060
Consumo de tabaco ^b	72,3				68,0				0,452
Etnia									
Caucásico	93,8				97,5				
Sudamericano	5,5				0,8				
Africano/afroamericano	0,7				1,7				0,880
Hª familiar CaP ^c	7				23				<0,001

^a¿Ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos una vez al mes?

^b¿Ha fumado alguna vez?

^c¿Le han diagnosticado a algún familiar directo cáncer de próstata (CaP)?

^dT de Student, test U de Mann-Whitney o test Chi-cuadrado.

DT: desviación típica. 5-95: Percentiles entre 5 y 95.

para el resto de características demográficas y estilos de vida (► **Tabla 1**). Además, más del 95% de los participantes fueron caucásicos. Con respecto a la calidad de las mediciones de los cocientes 2D:4D, los coeficientes de variación intra- e inter-observador fueron menores del 5% y 15%, respectivamente. Los casos presentaron un cociente 2D:4D menor que los controles. La asociación entre el cociente 2D:4D y el riesgo de padecer CaP fue estadísticamente significativa, tanto con los análisis brutos como con los ajustados (► **Tabla 2**). Tras tener en cuenta las covariables más relevantes (edad, IMC, e historia familiar de CaP), se observó que los pacientes con un cociente 2D:4D que pertenecían al primer tercil, comparados con los del 2º y 3º conjuntamente, presentaban casi el doble de riesgo de padecer CaP [OR ajustada: 1,9 (IC 95%: 1,1-4,0; p = 0,040)].

Discusión

En nuestra población de estudio encontramos que un menor cociente 2D:4D se asoció significativamente con la presencia

de CaP. Por tanto, una elevada exposición a andrógenos durante la vida fetal podría estar relacionada con un mayor riesgo de CaP. Hasta donde conocemos, ese es el primer estudio de casos y controles que evalúa la asociación entre el cociente 2D:4D y la presencia de CaP en varones mediterráneos mayoritariamente caucásicos.

Nuestros resultados concuerdan con otros estudios previos. *Jung y col. (2011)*,⁹ observaron que los varones con un cociente 2D:4D menor tenían un riesgo incrementado de CaP en comparación con aquellos con un cociente mayor (38,9% versus 20%). *Rahman y col. (2011)*¹⁴ mostraron que los hombres con un cociente menor presentaban un 66% más de riesgo de padecer CaP. De la misma forma, varios estudios recientes^{7,17,18} han observado que un cociente 2D:4D menor estaba asociado con un mayor riesgo de padecer CaP.

Por el contrario, otras investigaciones han mostrado resultados distintos. En el estudio de *Muller y col. (2011)*,¹ los autores no encontraron asociación entre el cociente 2D:4D y el CaP, aunque sí observaron una asociación

Tabla 2 Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% para los casos con CaP versus controles tomando los terciles segundo y tercero del cociente de 2D:4D como referencia

2D:4D en terciles (mediana para cada tercil)	Casos	Controles	Odds Ratio ^a (IC95%)	P-valor	Odds Ratio ^b (IC95%)	P-valor
2º y 3º (0,9656)	73	96	1,0 (referencia)		1,0 (referencia)	
1º (0,9306)	51	37	1,8 (1,1-3,1)	0,025	1,9 (1,1-4,0)	0,040

^aOR no ajustadas.

^bOR ajustadas por edad, IMC e historia familiar de cáncer de próstata.

inversa en la subpoblación de pacientes menores de 60 años. De la misma forma, *Salomão y col. (2013)*,¹⁹ no hallaron relación alguna entre el cociente 2D:4D y el CaP en su población de estudio. Por el contrario, *García-Cruz y colaboradores (2012)*¹⁵ mostraron una asociación positiva estadísticamente significativa entre el cociente 2D:4D y el CaP, pero en ese caso, sólo cuando estudiaron pacientes sometidos a biopsia de próstata.

El CaP es la neoplasia no cutánea más frecuente en varones y existe evidencia sugiriendo que la testosterona y los receptores de andrógenos (AR) juegan un papel fundamental en el crecimiento de la próstata y el desarrollo del CaP.²⁰ Por ejemplo, se ha estudiado que las repeticiones más cortas del triplete CAG del AR estarían asociadas con la etiología del CaP.²¹ En el trabajo de *Manning y col., (2003)*³ se observa que el cociente 2D:4D de la mano derecha presentó una correlación positiva con el número de repeticiones del triplete CAG del AR, y que los varones con un cociente 2D:4D menor presentaban los alelos del AR con repeticiones más cortas de dicho triplete. Además, se ha visto que dichas repeticiones cortas también se asocian con un mayor riesgo de padecer hiperplasia benigna de próstata^{22,23} y CaP.^{19,20}

En estudios animales se ha establecido la relación existente entre el cociente 2D:4D y la exposición prenatal, tanto a andrógenos como a estrógenos.^{24,25} En roedores, la exposición prenatal estrogénica resulta en un aumento de la incidencia y la susceptibilidad de desarrollar alteraciones neoplásicas de la próstata en adultos añosos, lo que proporcionaría una base fetal para el desarrollo del CaP en la vida adulta.²⁶ En 1988, Henderson y colaboradores²⁷ sugirieron una posible asociación entre la exposición prenatal a andrógenos y el desarrollo posterior de CaP. Aparte el cociente 2D:4D, existe otro biomarcador del ambiente andrógeno fetal, como es la distancia anogenital (DAG). Se ha observado en modelos animales²⁸ y en estudios observacionales en humanos²⁹ que existe una asociación positiva entre los niveles de testosterona y la DAG. Más aún, dos artículos recientes han mostrado que una DAG acortada se relaciona con un menor riesgo de CaP.^{16,30}

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Nuestra población es relativamente pequeña y de etnia similar. Sin embargo, una muestra reducida podría ser importante para el error tipo II, pero no en este estudio, ya que hallamos asociaciones estadísticamente significativas. A pesar de que la edad media, el IMC y el porcentaje de la historia familiar de CaP eran diferentes entre los casos y los controles, los resultados fueron similares tras el ajuste final por dichas variables. Además, y como en todos los estudios observados, se limita a la inferencia causal de las asociaciones observadas.

En conclusión, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que una mayor exposición prenatal a andrógenos, indicada a través de un cociente 2D:4D menor, podría estar asociada con un mayor riesgo de presentar CaP. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar y expandir esos resultados en varones de otras poblaciones.

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Muller DC, Giles GG, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and prostate cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Cancer* 2011;105(03):438–440
- Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology* 2010;151(09):4116–4122
- Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav* 2003;24(06):399–405
- Hönekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels: new data and a meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(04):313–321
- Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 1998;13(11):3000–3004
- García-Cruz E, Huguet J, Piqueras M, Ribal MJ, Alcaraz A. Second to fourth digit ratio, adult testosterone level and testosterone deficiency. *BJU Int* 2012;109(02):266–271
- Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: its relationship with core cancer volume and Gleason score in prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2012;38(05):611–619
- Garn SM, Burdi AR, Babler WJ, Stinson S. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. *Am J Phys Anthropol* 1975;43(03):327–332
- Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(04):591–596
- Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118(05):731–741
- Porcaro AB, Petroziello A, Brunelli M, et al. High Testosterone Preoperative Plasma Levels Independently Predict Biopsy Gleason Score Upgrading in Men with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *Urol Int* 2016;96(04):470–478
- Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ; Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(03):170–183
- Ekblom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin Cancer Biol* 1998;8(04):237–244
- Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, et al; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology. Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2011;104(01):175–177
- García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, et al. Higher second fourth digit ratio predicts higher incidence of prostate cancer in prostate biopsy. *Arch Esp Urol* 2012;65(09):816–821
- Oñate-Celdrán J, Arenal-Gonzalo JJ, Mendiola J, et al. [Prostate cancer is associated with the anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen milieu]. *Arch Esp Urol* 2019;72(01):9–15
- Mendes PH, Martelli DR, de Melo Costa S, et al. Comparison of digit ratio (2D:4D) between Brazilian men with and without prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(01):107–110
- Waters M, Rebholz CM, Wood B, Kuske A, McIntyre M, Sartor O. Second to fourth digit ratio and prostate cancer severity. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(01):107–110
- Salomão L, Figueiredo RT, Oliveira Santos R, Damião R, da Silva EA. From palmistry to anthropometry: can 2nd to 4th digit length

- (2D:4D) predict the risk of prostate cancer? *Urol Int* 2014;93(03):257–261
- 20 Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 3):iii30–iii36
 - 21 Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997;57(06):1194–1198
 - 22 Roberts RO, Bergstralh EJ, Cunningham JM, et al. Androgen receptor gene polymorphisms and increased risk of urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2004;159(03):269–276
 - 23 Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene: a longitudinal pharmacogenetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(05):2049–2054
 - 24 Brown WM, Finn CJ, Breedlove SM. Sexual dimorphism in digit-length ratios of laboratory mice. *Anat Rec* 2002;267(03):231–234
 - 25 Bailey AA, Wahlsten D, Hurd PL. Digit ratio (2D:4D) and behavioral differences between inbred mouse strains. *Genes Brain Behav* 2005;4(05):318–323
 - 26 Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 2007;23(03):374–382
 - 27 Henderson BE, Bernstein L, Ross RK, Depue RH, Judd HL. The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: potential effects on male offspring. *Br J Cancer* 1988;57(02):216–218
 - 28 Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl* 2010;33(02):279–287
 - 29 Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, et al; TIDES Study Team. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod* 2015;30(04):963–972
 - 30 Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E707–E710