

ALTO PESO AL NACER ASOCIADO A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN VARONES. ¿PODRÍA SER ÉSTE UN FACTOR DE RIESGO?

GERALDINE LUETIC*

Instituto de Neurociencias de Rosario

Resumen

Objetivo: Comparar el peso al nacer (PN) de personas con diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple (EM) y el de la población general (PG), perteneciendo ambos grupos a la misma región geográfica.

Métodos: Se aplicó un diseño analítico observacional. La investigación tuvo lugar en la provincia de Santa Fe, Argentina. Los PN de personas con diagnóstico de EM fueron comparados con los de la PG. Los pacientes hijos de madres diabéticas durante el embarazo y aquéllos cuyas madres no pudieron confirmar el PN fueron excluidos. Se estudiaron 112 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se evaluaron además otras características tales como edad, sexo, presentación clínica de la EM y estación del año de nacimiento. La información sobre el grupo PG se obtuvo de una extensa base de datos provista por el Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP), ya que no disponemos de datos estadísticos oficiales respecto al PN. Para demostrar la magnitud y significación de la relación entre los grupos se utilizó la razón de productos cruzados (*odds ratio*; OR) y su intervalo de confianza (CI) 95%.

Resultados: El grupo de varones con EM (n = 40) tuvo PN significativamente mayor que el grupo de mujeres con EM (n = 72): 3.733,7±129,7 y 3.328,0±184,6 gramos, respectivamente (P = 0,003). Cuando se compararon los PN en ambos grupos, se encontró que los varones del grupo EM tuvieron PN significativamente mayores que los varones del grupo PG: OR = 7,1 (3,5-14,2); este hallazgo se hizo evidente desde el percentilo 30 de la curva de peso y fue mayor (con diferencias superiores a 500 gramos) entre los percentilos 50 y 90 (P < 0,0003). En la comparación de ambos grupos de mujeres, las del grupo EM tuvieron PN dos veces mayores que el grupo PG, pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Conclusión: En el área estudiada, el PN de varones con EM fue significativamente mayor que el PN de varones de la PG. La mielinogénesis es un proceso esencialmente post-natal que depende de muchas variables. Algunos estudios han mostrado que los ácidos grasos de la dieta podrían estar involucrados positivamente en el control de dicho proceso. Este hallazgo, junto con otros factores de riesgo desconocidos, podría resultar en la génesis de una mielina inestable y un daño ulterior a la misma en individuos predispuestos. Si esta asociación se comprueba en estudios más extensos, el PN podría ser un buen objetivo para intervenciones terapéuticas en EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple; peso al nacer; varones; riesgo

HIGH BIRTH WEIGHT LINKED TO MULTIPLE SCLEROSIS IN MEN. COULD IT BE A RISK FACTOR?

Summary

Objective: To compare birth weight (BW) in a definite Multiple Sclerosis (MS) population with that from general population (GP); both groups settled at the same well-defined geographic area.

Methods: An observational analytical design was applied. Investigation took place in Santa Fe province, Argentina. BW of MS patients was compared with that of the GP. Patients born from diabetic mothers during pregnancy and those whose mothers could not confirm BW were excluded. A number of 112 patients with MS and matching the inclusion criteria were studied. Other characteristics such as age, gender, clinical presentation and season of birth were evaluated. Information about the GP group was provided by Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP), a local research centre. Odds Ratio and its 95% confidence interval were estimated to demonstrate the magnitude and significance of the

* Dirección postal: San Lorenzo 3598, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: gluetic@velocom.com.ar

relationship between groups. Results: males in the MS group ($n = 40$) had statistically significant higher BW than females in the same group ($n = 72$): $3,733.7 \pm 129.7$ vs. $3,328.0 \pm 184.6$ grams, respectively ($P = 0.0003$). When comparing BW in both groups (MS and GP), MS men were found to have significantly higher BW than male GP group; OR = 7.1 (3.5-14.2); this finding was evident from percentile 30 of BW curve and was greater (with differences over 500 grams) between percentiles 50 and 90 ($P < 0.0003$). Female BW was two times higher in MS group, but this finding was not statistically significant.

Conclusion: In the study area, the BW of male subjects with MS was significantly higher than the BW in men from the GP. Myelinogenesis is an essentially postnatal process that depends on many variables. Some studies have shown that dietary fatty acids could be positively involved in the control of that process. This finding, together with other unknown risk factors, could result in later myelin damage in prone individuals. If this association proves causal, BW may provide a target for therapeutic interventions for MS.

Key words: multiple sclerosis; birth weight; men; risk

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una de las mayores causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Es un desorden desmielinizante y neurodegenerativo complejo y si bien se han hecho numerosos esfuerzos por conocer su origen, su etiología continúa siendo un enigma. Se cree que algún evento que ocurre durante etapas tempranas de la vida puede jugar un rol fundamental en el posterior desarrollo de esta enfermedad.

Existe suficiente evidencia para pensar que la mielina del sistema nervioso central (SNC) y los oligodendrocitos son el objetivo primario del daño inmuno-mediado en la EM.¹

La mielinogénesis es un proceso esencialmente post-natal e interferencias ambientales podrían afectar la síntesis de mielina.²

Se ha demostrado que los lípidos constituyen el 80% del peso seco de la mielina, y las proteínas gran parte del resto.³

Sweasey y col. avalan el concepto de que los ésteres de colesterol podrían ser una importante fuente de ácidos grasos durante la biosíntesis y degradación de la mielina.⁴

Algunos de estos aspectos fascinantes han sido bien descritos en el libro de Robert Herndon.³

En la actualidad, aún se está estudiando la naturaleza de la señal e interacción entre axones y oligodendrocitos que llevaría a la génesis de mielina.

Los errores congénitos del metabolismo lipídico afectan la formación y degradación de la mielina y son responsables de desórdenes hereditarios de la misma, según detalladas documentaciones.^{5,6}

Existen también otras enfermedades que afectan la producción de mielina, principalmente asociadas a bajo peso al nacer.

La alimentación tiene un rol importante en el

desarrollo de la mielina y está descrito que la desnutrición post-natal severa y la deficiencia de ácidos grasos esenciales causan hipomielinización. Los lípidos de la dieta afectan la mielinización en forma más pronunciada durante el período post-natal en modelos animales.^{2,7}

No se han encontrado en la literatura publicaciones científicas que asocien EM y peso al nacer (PN).

La activa participación de los lípidos en el proceso de mielinización y en EM, podría estar indicando que el PN puede ser un marcador indirecto de riesgo de padecer EM.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue comparar el PN de personas con diagnóstico confirmado de EM y el de la población general (PG), perteneciendo ambos grupos a la misma región geográfica.

MÉTODOS

El estudio se realizó en la provincia de Santa Fe, Argentina, localizada entre 28° y 34° de latitud sur y 29° y 63° de longitud oeste. Los sujetos incluidos en el análisis habían nacido todos en esta área.⁸

El estudio se llevó a cabo aplicando un diseño analítico y observacional para comparar dos grupos de individuos.

El primer grupo incluyó pacientes con diagnóstico de EM, seleccionados de nuestra base de datos local ($n = 174$). Todos ellos fueron reclutados sólo si cumplían con los siguientes criterios de inclusión: haber nacido en la provincia de Santa Fe o inmigrado antes de los 15 años de edad; tener diagnóstico de EM definida según criterios de Poser para EMCM (EM clínicamente definida), o EMLS (EM con apoyo de laboratorio), y/o según nuevos criterios de McDonald para EM.^{9,10} Fueron incluidos pacientes de ambos sexos y cualquiera de las formas clí-

nicas de presentación de esta enfermedad (RR, SP, y PP)¹¹ y aquéllos cuyo peso al nacer auto-referido (considerando sólo el peso al nacer verificable por la madre) estuviera disponible.

Quedaron excluidos de este estudio los pacientes con diagnóstico de EM posible o probable (según criterios de Poser),⁹ aquéllos que padecían enfermedades auto-inmunes concomitantes, los que inmigraron a la provincia luego de los 15 años de edad, los que tenían imágenes de resonancia encefálica con lesiones atípicas o dudosas, los hijos de madres diabéticas durante el embarazo, los pacientes con desordenes genéticos y aquéllos cuyo peso al nacer no era confiable o no estaba disponible.

Se registraron y analizaron: sexo, edad, forma de presentación clínica de EM, estación del año de nacimiento y peso al nacer auto-reportado, confirmado por la madre.

El grupo de pacientes con EM quedó integrado por 112 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Como no se dispone de datos oficiales de PN de toda la provincia, se decidió trabajar con datos de la ciudad de Rosario. El segundo grupo (PG) incluyó datos del peso al nacer de 19.243 nacimientos en instituciones públicas y privadas de la ciudad de Rosario (Santa Fe) entre 1988 y 1992.

Se utilizó una curva de peso al nacer local para comparar los pesos, para evitar sesgos. Esta decisión fue tomada en base a la similitud en variables ambientales entre los sujetos en el grupo de EM y de la PG. Se utilizó la curva de peso al nacer del CREP (Centro Rosarino de Estudios Perinatales).¹² Las curvas de PN del CREP fueron similares a las curvas de PN de otras áreas geográficas (ej. Buenos Aires y EUA).^{13, 14}

El PN fue clasificado como alto (> 4.000 g), bajo (< 2.500 g) o promedio (> 2.500-4.000 g).

Para demostrar el riesgo de alto PN en el grupo EM, se utilizó la razón de productos cruzados (*odds ratio*, OR) y su intervalo de confianza 95%; además, se realizaron los tests *t*-Student, análisis de la variancia (ANOVA), o el test de Kruskal-Wallis, según lo pertinente, para evaluar la significación de la diferencia entre dos o más variables continuas. En todos los casos, un valor de *P* < 0,05 fue considerado de significación estadística.

RESULTADOS

En este estudio, ambos grupos (EM y PG), fueron étnicamente homogéneos. Las características del grupo EM se muestra en la Tabla I. Las edades de los pacientes de este grupo fué similar en ambos sexos. Existió una regular distribución de los PN en las distintas estaciones

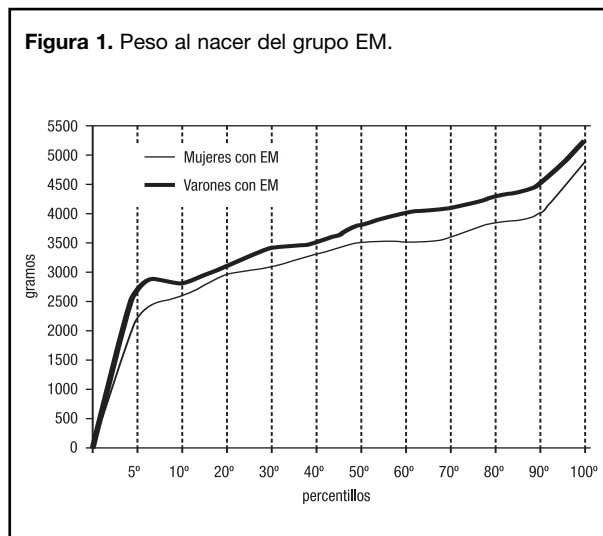
del año de nacimiento. El PN tuvo similar distribución independientemente de la forma clínica de presentación de EM (*P* = 0,26 por ANOVA).

Tabla I. Características de los pacientes con EM.

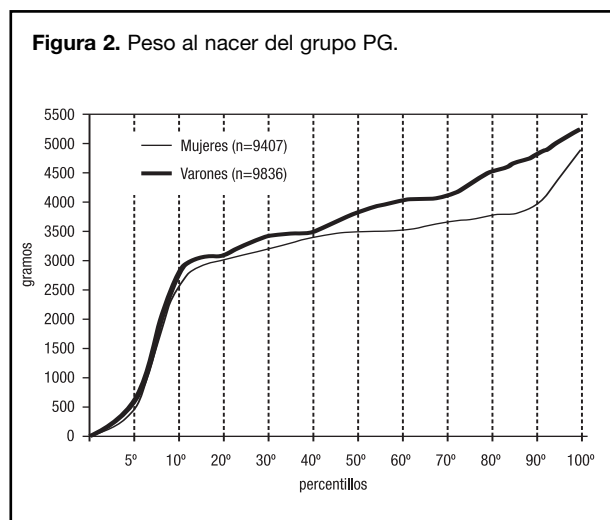
Variables	n (%)
Masc/Femenino	64/110 (37/63%)
Edad promedio (± ES) en años:	44,7±0,9
Rango	18-71
Media	46
Forma clínica:	
RR	112 (64,4%)
PP	31 (17,8%)
SP	31 (17,8%)
Estación de nacimiento:	
Otoño	37 (21,3%)
Invierno	63 (36,2%)
Primavera	39 (22,4%)
Verano	31 (17,8%)
No disponible	4 (2,3%)

ES: error estándar

Luego de seleccionar el grupo de pacientes con EM con datos de PN confiables (n = 112), la evidencia mostró que los PN de varones (n = 40) fueron significativamente mayores que los de mujeres (n = 72): 3.733,7±129,7 g y 3.328,5±184,6 g, respectivamente (*P* = 0,003 por test *t*-Student). Ver la Figura 1. Los varones con EM tuvieron aproximadamente 6 veces mayor riesgo de alto peso al nacer que las pacientes de sexo femenino en el mismo grupo: OR = 5,9 (1,9-19,6).



Al comparar los PN en el grupo PG (9.836 varones y 9.407 mujeres), fueron similares en términos de valores medios: 3.290,2±5,7 y 3.184,8±5,6 g, respectivamente; ver la Figura 2. El cociente de probabilidades de alto PN fue 2 veces mayor en recién nacidos varones que en mujeres: OR = 2,0 (1,7-2,3).



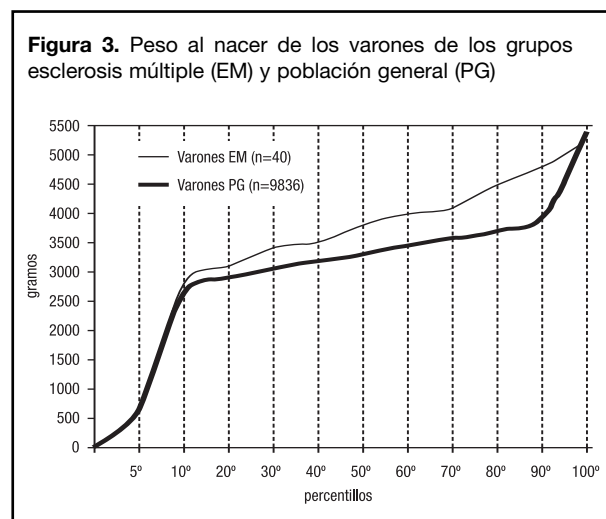
La comparación entre los grupos fue evaluada en cada sexo por separado, teniendo en cuenta las diferencias estadísticamente significativas halladas entre ambos sexos. El riesgo de alto PN afecta al 35,0% de los varones en el grupo de EM y sólo al 8,3% de las mujeres del mismo grupo. En el grupo de PG el riesgo afecta al 7,0% y 3,6% de varones y mujeres, respectivamente (ver Tabla II).

Tabla II. Distribución de pesos al nacer en grupo con EM y en población general

Peso al nacer	Grupo EM (n = 112)		Grupo PG (n = 19.243)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Alto	14	6	693	343
Promedio	25	59	8.399	8.186
Bajo	1	7	744	878
Total	40	72	9.836	9.407

OR (95% CI):
 Alto PN varones vs. mujeres pacientes EM: 5,9 (1,9-19,6)
 Alto PN varones recién nacidos vs. mujeres PG: 2,0 (1,7-2,3)
 Alto PN pacientes varones con EM vs. varones recién nacidos PG: 7,1 (3,5-14,2)
 Alto PN mujeres con EM vs. mujeres recién nacidas PG: 2,4 (0,9-5,8)

Los varones del grupo EM tuvieron una razón de productos cruzados de alto PN siete veces mayor que el grupo de varones de la PG: OR = 7,1 (3,5-14,2); ver la Figura 3. Este hallazgo se hizo evidente desde el percentilo 30 de la curva de PN y fue más acentuado (con diferencias mayores de 500 gramos) entre los percentilos 50 y 90 (P < 0,0003); ver la Tabla III.



Las mujeres del grupo EM tuvieron un cociente de probabilidades de alto PN dos veces y media mayor que el grupo de mujeres de PG, pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (OR = 2,4; CI = 0,9-5,8).

Tabla III. PN en varones de ambos grupos: EM y PG, según percentilo

Percentilo	Grupo de varones EM (n = 40) (en gramos)	Grupo de varones PG (n = 9.836) (en gramos)	Diferencia (en gramos)	P*
10	2.800	2.640	160	NS
20	3.100	2.900	200	NS
30	3.400	3.070	330	0,01
40	3.500	3.200	300	0,02
50	3.800	3.300	500	0,0003
60	4.000	3.450	550	<0,0001
70	4.100	3.570	530	0,0002
80	4.300	3.700	600	<0,0001
90	4.500	3.950	550	<0,0001
100	5.250	5.400	-150	NS

* test t-Student. NS: estadísticamente no significativo.

DISCUSIÓN

El PN en pacientes varones con EM fue significativamente mayor que en mujeres con EM. Se encontró que el PN en varones con EM en el área de estudio fue significativamente mayor que en la población general. En la comparación de PN entre el grupo EM y PG, esta diferencia se hizo evidente desde el percentilo 30 de la curva de peso y fue mayor entre los percentilos 50 y 90. A partir del percentilo 50 se encontraron diferencias de 500 g a favor de los varones con EM. No se pudo reproducir este hallazgo cuando comparamos las poblaciones de mujeres de ambos grupos: si bien se observó una tendencia hacia alto peso al nacer en el grupo de mujeres con EM, la misma no fue estadísticamente significativa.

La precisión y certeza del peso al nacer auto-referido, ha sido validada en algunos estudios de poblaciones. El PN referido por las madres y por pacientes de mediana edad se correlaciona altamente con los encontrados en registros oficiales. Esto no es así en personas ancianas, donde el correlato es pobre, con una tendencia a subestimar el verdadero peso al nacer. Teniendo en cuenta lo que antecede, en este estudio se tuvo especial cuidado en excluir datos de registros de PN dudosos según lo detallado en Material y Métodos.^{15,16}

En un estudio descriptivo previo, se reportó el hallazgo de alto PN en la población de EM en un menor número de pacientes. Dicho estudio fue comunicado en el Congreso Actrims Ectrims 2002.¹⁷

La provincia argentina de Santa Fe tiene una población de 2.975.970 habitantes.⁸ La prevalencia de EM en nuestro país oscila entre 16 y 18/100.000, por lo tanto el número de pacientes incluidos en este estudio forma una muestra representativa de nuestra población de personas con EM.^{18,19}

Los hallazgos de este trabajo sugieren que el alto PN, fundamentalmente en varones, es un factor de riesgo significativo asociado a EM en nuestra región. No se han encontrado otras publicaciones en la literatura que vinculen peso al nacer con EM. Éste sería el primer estudio publicado que liga alto PN con EM.

Se deben considerar diversos aspectos en un intento de relacionar la información actualmente disponible respecto este tema. La mielinogénesis es un proceso activo y esencialmente post-natal que depende de propiedades intrínsecas tanto de señales celulares como extracelulares. Los cambios ambientales pueden afectar la síntesis de mielina y la nutrición juega un rol muy importante.^{2,7} Algunos estudios han mostrado que los ácidos grasos (AG) de la dieta pueden estar positivamente involucrados en el control de la mielinización del SNC, y se ha observado además que los AG dietarios podrían afectar la composición de la membrana.²

Existen algunas publicaciones científicas que des-

criben alta incidencia de sobrepeso al nacer en la población general en áreas como Noruega e Islas Faroe.²⁰ Curiosamente, estas regiones son zonas geográficas bien conocidas por tener alta incidencia de EM.²¹ Si bien estas publicaciones no relacionan el alto PN con EM, sería interesante determinar si esta coincidencia es sólo un hecho accidental.

Una de las explicaciones posibles para este hallazgo (la asociación entre alto PN y EM) podría ser que la mielina de estos pacientes sea diferente en su constitución, tal vez variando cuali- o cuantitativamente en el porcentaje de sus componentes lipídicos, de un modo tan sutil que no puede ser detectado con los actuales métodos auxiliares de diagnóstico. Más aún, considero que esta diferencia podría hacer que la mielina de pacientes con alto PN fuera más susceptible al daño inmuno-mediado en momentos posteriores de la vida, cuando otras variables ambientales se presentan. Se ha publicado la hipótesis que en la variante de Marburg de EM la proteína básica de mielina (PBM) del SNC es inmadura en su desarrollo y menos catiónica que la PBM normal, presentando extensiva citrulinación y pobre fosforilación, dando por resultado una mielina inestable, más susceptible a la desmielinización.²²

Es de destacar además una reciente publicación que asocia alto PN y artritis reumatoidea (AR), otra enfermedad inmuno-mediada de etiología desconocida que comparte varios mecanismos inmunológicos con la EM.²³

El alto PN también se encontró positivamente asociado a un aumento de riesgo de cáncer colo-rectal, leucemia, algunos cánceres de la infancia, y otras enfermedades que comprometen al sistema inmune.²⁴⁻²⁶

También es de hacer notar que el sistema inmune aún se encuentra inmaduro en el momento de nacimiento, al igual que la mielina; por lo tanto, no podemos excluir la posibilidad de una interacción entre la variable que estudiamos y la maduración del sistema inmune en la EM.

Finalmente, el hecho de que la diferencia entre alto PN fue significativa en la sub-población de individuos con EM varones, podría estar relacionada a los ya bien descriptos temas de género en EM. El sistema nervioso es sexualmente dimórfico. Los cerebros masculinos y femeninos presentan varias diferencias regionales; éstas probablemente se relacionen con efectos perinatales de hormonas gonadales esteroideas.²⁷

Los resultados de este modesto estudio, junto con otros tópicos actualmente bajo investigación, podrían tener un gran impacto epidemiológico. Si se lograra probar esta asociación como causal, el PN podría proveer un nuevo e interesante blanco para intervenciones terapéuticas en el campo de la EM.

Actualmente, estoy recabando datos de PN y otras variables ambientales en una población mucho mayor de personas con EM, incluyendo otras bases de datos de nuestro país, a fin de evaluar si este hallazgo

puede ser reproducido en otras áreas geográficas de la Argentina.

(Recibido: febrero de 2005. Aceptado: junio de 2005)

REFERENCIAS

- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, y col. *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol 47:707-17, 2000.
- Di Biase A, Salvati S. *Exogenous lipids in myelination and myelin*. Kaohsiung J Med Sci 13:19-29, 1997.
- Herndon RM. *Multiple Sclerosis Immunology, Pathology, and Pathophysiology*. Demos Medical; New York, 2003.
- Sweasey D, Patterson DS, Glancy EM. *Biphasic myelination and the fatty acid composition of cerebroside and cholesterol esters in the developing central nervous system of the domestic pig*. J Neurochem 27:375-80, 1976.
- Folkerth RD, Alroy J, Bhan I, Kaye EM. *Infantile G (M1) gangliosidosis: complete morphology and histochemistry of two autopsy cases, with particular reference to delayed central nervous system myelination*. J Pediatric Dev Pathol 3:73-86, 2000.
- Di Biase A, Avellino C, Pieroni F, y col. *Effects of exogenous hexacosanoic acid on biochemical myelin composition in weaning and post-weaning rats*. J Neurochem Res 22:327-31, 1997.
- Phillips DE, Krueger SK. *Effects of combined pre and postnatal ethanol exposure (three trimester equivalency) on glial cell development in rat optic nerve*. Int J Dev Neurosci 10:197-206, 1992.
- <http://www.indec.mecon.ar>.
- Poser C, Paty DW, Scheinberg L, y col. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol 13:227-31, 1983.
- McDonald I, Compston A, Edan G, y col. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol 50:121-7, 2001.
- Lublin FD, Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology 46:907-11, 1996.
- <http://www.crep.com.ar>.
- O'Donnell, A. *Obesidad Infantil*. En: Nutrición Infantil (Argentina); A. O'Donnell, ed. Celsius; Buenos Aires, 1986. Pp 685-735.
- Rosner B, Prineas R, Loggie J, y col. *Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age*. J Pediatr 132:211-22, 1998.
- Seidman DS, Slater PE, Ever-Hadani P, y col. *Accuracy of mothers' recall of birth weight and gestational age*. Br J Obstet Gynaecol 94:731-5, 1987.
- Sanderson M, Williams MA, White E, y col. *Validity and reliability of subject and mother reporting of perinatal factors*. Am J Epidemiol 147:136-40, 1998.
- Luetic GG. *Birth weight in multiple sclerosis [Abstract]*. Mult Scl 8(suppl 1):P61, 2002.
- Melcon M. *Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Junín*. Rev Neurol Arg 19:3-8, 1994.
- Cristiano E, Patrucco L, Garcea O. *Prevalence of multiple sclerosis in Argentina using the capture-recapture method*. Neurology 52(suppl 2):438, 1999.
- Olsen SF, Beck DN, Kollisid R, Rasmussen RW. *High birth weights in prewar Faroe Islands*. J Epidemiol Comm Health 55:215, 2001.
- Kurtzke JF, Heltberg A. *Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome*. J Clin Epidemiol 54:1-22, 2001.
- Wood DD, Bibao JM, O'Connors P, Moscarello MA. *Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein*. Ann Neurol 40:18-24, 1996.
- Jacobsson LTH, Jacobsson ME, Askling J, y col. *Perinatal characteristics and risk of rheumatoid arthritis*. BMJ 326:1068-9, 2003.
- Sandhu MS, Luben R, Day NE, Khaw KT. *Self-reported birth weight and subsequent risk of colorectal cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11:935-8, 2002.
- Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, y col. *German case control study on childhood leukaemia: Basic considerations, methodology and summary of the results*. Klin Paediatr 210:185-91, 1998.
- Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS. *Birth weight and the incidence of childhood cancer*. J Natl Cancer Inst 72:1039-41, 1984.
- Coyle PK. *Gender issues in multiple sclerosis*. 54th Annual Meeting, American Academy of Neurology; Denver, 2002.