

## Evaluación de la obesidad en la fibromialgia: biomarcadores neuroendocrinos, síntomas y funciones

*Akiko Okifuji & David H. Bradshaw & Chrisana Olson Received: 8 January 2009 / Accepted: 14 January 2009 / Published online: 27 January 2009 # Clinical Rheumatology 2009 - Clin Rheumatol (2009) 28:475–478 DOI 10.1007/s10067-009-1094-2 –Brief Report. A. Okifuji (\*) : D. H. Bradshaw : C. Olson - Pain Research and Management Center, Department of Anesthesiology, University of Utah, 615 Arapeen Drive, Suite 200, Salt Lake City, UT 84108, USA. E-mail: [akiko.okifuji@hsc.utah.edu](mailto:akiko.okifuji@hsc.utah.edu)*

### Abstracto

El objetivo de este estudio fue investigar las asociaciones entre la obesidad y el síndrome de fibromialgia (FM). Este estudio fue hecho en la Universidad de Utah, en el Centro de Manejo de Dolor y Investigaciones, Salt Lake City, Utah. Se incluyeron 38 pacientes con FMS en este estudio. Se midieron índices neuroendocrinos (catecolaminas, cortisol, proteína reactiva-C [CRP] y interleukina-6), mediciones de síntomas (Cuestionario del Impacto de Fibromialgia =FIQ), índices del sueño (Actigrafo) y funcionamiento físico (test en tapiz rodante).

El índice de masa corporal (IMC) proporciona el indicador primario de la obesidad. Aproximadamente el 50% de los pacientes era obeso y un adicional 21% tenía sobrepeso.

Se encontraron fuertes asociaciones positivas entre el IMC y el nivel de IL-6 ( $r=0.52$ ) y epinefrina ( $r=0.54$ ), y asociaciones ligeramente más débiles con el cortisol ( $r=0.32$ ) y la CRP ( $r=0.37$ ). El IMC también estaba relacionado con el ratio cardíaco máximo ( $r=0.33$ ) e inversamente relacionado con la distancia caminado ( $r=-0.41$ ). El IMC estaba asociado con la alteración del sueño: total tiempo dormido ( $r=-0.56$ ) y eficiencia del sueño ( $r=-0.44$ ).

No se encontraron asociaciones entre los síntomas auto-reportados y el IMC.

Este estudio proporciona evidencia preliminar que sugiere que la obesidad juega un papel en la disfunción relacionada con la FM.

Palabras clave: Catecolamina. Cortisol. Citocina. Fibromialgia. Obesidad, sueño.

## Introducción

El síndrome de Fibromialgia (FM) es un prevalente desorden de dolor musculoesquelético que afecta al 3–5% de la población <sup>[1]</sup>. Las características cardinales de la FM son dolor generalizado y hiperalgesia a la palpación en al menos 11 de 18 específicos tender points (TP) <sup>[2]</sup>. Es típico que la FM tenga un rango de comorbilidades que incluyen fatiga crónica, sueño no reparador, incapacidad funcional y alteraciones del ánimo [2]. La FM no es progresiva, ni fatal, pero los pacientes con FM reportan severa incapacidad y utilizan mucho los recursos sanitarios <sup>[3]</sup>. La etiología de la FM se desconoce. Se piensa que unos cuantos factores contribuyen a la patofisiología de la FM. Estos incluyen una regulación anormal del sistema central de modulación del dolor <sup>[4]</sup>, desregulación del eje hipotálamo–hipofisario–adrenal (HPA) <sup>[5]</sup>, y vulnerabilidad inmunológica <sup>[6]</sup>.

Uno de los factores que contribuyen a la FM puede ser la obesidad. Estos factores antes mencionados también están implicados en la obesidad. Es típico que las personas obesas exhiban anomalías en la regulación del funcionamiento neuroendocrino. La obesidad está relacionada con desregulación del eje HPA <sup>[7]</sup> y con un excesivo nivel de cortisol <sup>[8]</sup>. Reciente evidencia también sugiere que la obesidad puede estar caracterizada por un estado inflamatorio crónico de bajo grado como queda reflejado por elevados niveles de unos cuantos marcadores inflamatorios en el suero, como la interleukina-6 (IL-6) y la proteína C-reactiva (CRP) <sup>[9]</sup>.

Clínicamente, la obesidad puede aumentar los síntomas relacionados con la FM <sup>[10]</sup>. La obesidad también puede ser factor de riesgo para desordenes de dolor crónico en general. Las cefaleas primarias son más comunes en las personas obesas <sup>[11]</sup>, y la obesidad está asociada con la severidad de las cefaleas en pacientes con migraña <sup>[12]</sup>. Estudios cruzados seccionales y longitudinales muestran que la obesidad es un factor de riesgo para el dolor lumbar <sup>[13]</sup>.

Este informe presenta un estudio piloto que examina la relación entre la obesidad y los índices neuroendocrinos implicados en la FM. Además, los objetivos del estudio incluían un examen preliminar de la relación entre la obesidad y los síntomas y las incapacidades relacionadas con la FM.

## Materiales y métodos

El protocolo de la investigación fue aprobado por el Consejo Institucional de Revisiones (“Institutional Review Board”) de la Universidad de Utah. Todos los sujetos proporcionaron un consentimiento escrito antes de entrar en el estudio.

## Participantes

Treinta y ocho pacientes con FM que fueron inicialmente reclutados para un estudio clínico mayor, participaron en este estudio. Su estado de FM fue confirmado en el momento de la evaluación inicial para el estudio mayor (ver abajo). Un enfermero condujo exámenes TP para asegurarse que los participantes cumplieran los criterios de clasificación de la FM <sup>[2]</sup> recomendados por el Colegio Americano de Reumatología. Eran 5 hombres y 33 participantes femeninas con una edad media de 44 años (SD=11.44) y una duración media de dolor de 10.55 años (SD=8.66). La Tabla 1 lista la básica información de antecedentes de los participantes.

## Procedimientos

Como parte del estudio clínico mayor se pidió a los participantes someterse a una exhaustiva evaluación de FM. Esta evaluación incluía valoración interna por nuestro personal médico, de terapia física y psicológica, y también una valoración funcional hecha en casa durante 7 días.

**Tabla 1 Características de los pacientes (n=38)**

Características	Porcentaje
Sexo (mujeres)	87
Raza (blanca)	95
Educación (>Bachillerato)	97
Estado civil (casado)	76
Comienzo dolor (insidioso)	55
Medicamentos	
Analgésicos no-opioides	58
Analgésicos opioides	34
Tricíclicos	18
SSRI/SNRI	47
Antiepilépticos	18
Relajantes musculares	16
Benzodiacepina	26

### **Evaluación médica**

Las evaluaciones médicas fueron hechas por personal de enfermería bajo supervisión de un médico especializado en medicina del dolor. El personal de enfermería tomaba un detallado historial médico y conducía un estandarizado protocolo de examen de TP<sup>[14]</sup>. Después de cada palpación de TP, los participantes indicaban si la palpación había sido dolorosa, y el grado de dolor en una escala de 0 a 10 (0 = no dolor, 10 = el peor dolor).

### **Evaluación por terapeuta físico**

Un terapeuta físico diplomado evaluaba el nivel de forma física de cada participante. Se hizo un test del caminar en un tapiz rodante a la velocidad preferida del paciente. Se instruía al paciente de caminar el máximo que era capaz, hasta 20 minutos. Se calculaba la distancia caminada en base a la velocidad y el tiempo.

### **Evaluación psicológica**

Un psicólogo diplomado conducía una entrevista semiestructurada para valorar el historial del dolor, el funcionamiento actual, el historial psicosocial y el ánimo. Una parte de esta entrevista valoraba los síntomas de depresión e ansiedad, basada en los criterios diagnósticos [15].

Además de las evaluaciones en persona, cada participante completaba el Cuestionario del Impacto de Fibromialgia ("Fibromyalgia Impact Questionnaire = FIQ) para valorar sus síntomas relacionados con la FMS y su ánimo. El FIQ tiene tres partes, cada una valora disfunciones y síntomas relacionados con la FMS. La primera parte consiste de puntuaciones tipo Likert de 10 preguntas relacionadas con varias tareas funcionales. También se incluían unas pocas preguntas relacionadas con el trabajo. El FIQ también contiene una serie de escalas análogas visuales para valorar el dolor, la fatiga, la calidad del sueño, la rigidez, la ansiedad y la depresión. La validez y la fiabilidad de este instrumento ha sido extensamente revisada [16].

Al completar la evaluación, los pacientes fueron escoltados a un servicio de flebotomía localizado en el mismo edificio para recolectar una muestra de sangre de 10 mL. Los análisis de las muestras de sangre midieron los niveles de epinefrina, norepinefrina, cortisol, IL-6 y CRP con protocolos estándar.

### **Valoración del sueño en casa**

Durante una evaluación de 7 días se pidió a los pacientes de llevar continuamente un Micro Mini Motionlogger Actigraph (Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY, USA), un artilugio estilo reloj de muñeca que mide el movimiento tridimensional y proporciona puntuaciones basadas en algoritmos de la calidad del sueño [17].

## Resultados

### *Categorías de obesidad*

Para cada participante se calculó el índice de masa corporal (IMC en kilogramos por metro cuadrado), basado en su altura y peso ( $[\text{peso en libras} \times 703] / [\text{estatura en inches}]^2$ ). La estatura y el peso medio de la muestra de pacientes era de 66.06 in. (SD=3.39) y 189.58 lb (SD=44.33), respectivamente, encontrando un IMC medio de 30.78 (SD=7.81). Utilizando la guía clínica del 1998 propuesta por Los Institutos Nacionales de Salud, se catalogaron los IMC como “normal” (IMC menor de 25), “sobrepeso” (IMC más que 25, pero menos que 30), y “obeso” (IMC mayor que 30).

En nuestra muestra 11 pacientes estaban en el rango normal, 8 en el de sobrepeso y 19 en el rango obeso. O sea que el 50% de nuestros pacientes eran obesos y adicional 21% tenía sobrepeso. Los grupos no diferían en ninguno de estos parámetros.

### *Índices neuroendocrinos*

Los valores medios de CPR, IL-6, cortisol, epinefrina y norepinefrina por grupo de IMC se encuentran en la lista de la Tabla 2. El tamaño de la muestra para la CRP era más pequeña porque empezamos a recolectar los ensayos en la mitad del estudio. Dado el pequeño tamaño de los grupos de peso normal y del sobrepeso, optamos por utilizar análisis correlacionales para evaluar la relación entre el IMC y los valores del ensayo.

EL IMC estaba positivamente asociado con la IL-6 ( $r=0.52$ ,  $p<0.001$ ) y la epinefrina ( $r=0.54$ ,  $p<0.001$ ). También se observaron relaciones algo más débiles con el cortisol ( $r=0.32$ ,  $p<0.05$ ) y la CRP ( $r=0.37$ ,  $p<0.06$ ).

### *Síntomas y disfunciones en la FM*

La tabla 2 muestra los valores medios de los síntomas relacionados con la FM y de los índices funcionales, y también los coeficientes de correlación para las asociaciones entre estas variables y el IMC. No había diferencia en los ratios de los desordenes depresivos y de ansiedad entre los grupos ( $\chi^2(2)=0.23$  para depresión,  $\chi^2(2)=0.46$  para ansiedad). La obesidad parece no afectar al dolor y a otros síntomas relacionados. Sin embargo, un IMC más alto estaba significativamente relacionado con una distancia más corta en el test en el tapiz rodante y un ratio cardiaco máximo más alto durante el test ( $r=-0.41$ ,  $p<0.01$  y  $r=0.33$ ,  $p<0.05$ , respectivamente).

### *Parámetros del sueño*

Se analizaron los siguientes parámetros de sueño: tiempo total pasado durmiendo (en minutos), eficiencia del sueño, latencia dl sueño, cuántos minutos por noche se pasaron despiertos después de empezar a dormir y el índice de actividad durante el sueño. La tabla 2 muestra los valores medios de estos parámetros del sueño para cada grupo.

**Tabla 2 Valores medios de índices neuroendocrinos, síntomas de FMS y funciones por grupo**

	Normal (n=11)	Sobrepeso (n=8)	Obeso (n=19)	Coefficientes de correlación con IMC
IL-6 (pg/mL)	3.41 (1.09)	3.28 (.78)	4.35 (1.39)	0.52
Cortisol (µg/dL)	8.77 (2.70)	6.50 (3.29)	9.35 (4.33)	0.32
Norepinefrina (pg/mL)	476.00 (217.53)	466.75 (221.37)	509.21 (291.53)	0.05
Epinefrina (pg/mL)	21.78 (13.70)	20.25 (9.27)	30.07 (17.41)	0.54
CRPa (mg/dL)	0.18 (0.13)	0.34 (0.25)	0.73 (0.64)	0.37
TP recuento	17.72 (0.65)	17.25 (2.12)	17.84 (0.50)	0.17
TP severidad	5.41 (0.78)	5.17 (1.99)	5.52 (1.26)	0.13
FIQ incapacidad	1.40 (0.60)	1.82 (0.47)	1.44 (0.70)	0.26
FIQ dolor	76.91 (18.70)	66.00 (17.42)	69.74 (17.22)	-0.06
FIQ fatiga	74.27 (28.96)	78.75 (16.94)	85.53 (10.66)	0.26
FIQ AM no refrescado	75.55 (20.57)	83.00 (17.66)	86.84 (10.64)	0.27
FIQ AM rigidez	58.00 (34.33)	84.50 (12.74)	75.10 (17.32)	0.22
FIQ ansiedad	69.73 (25.88)	79.63 (16.57)	54.44 (27.99)	-0.19
FIQ depresión	50.64 (24.90)	55.25 (25.23)	43.37 (28.04)	-0.03
Distancia caminado (millas)	0.71 (0.29)	0.45 (0.25)	0.47 (0.30)	-0.41
Ratio cardiaco máximo	100.50 (33.14)	95.63 (14.58)	116.56 (13.34)	0.33
Total minutos dormido	427.21 (36.32)	414.24 (40.23)	391.57 (55.61)	-0.56
Eficiencia del sueño (%)	95.69 (2.08)	91.93 (5.98)	91.53 (4.30)	-0.44
Latencia sueño (min)	9.63 (3.32)	13.23 (9.05)	16.43 (12.64)	0.21
Despertares después de empezar a dormir	21.83 (10.52)	39.48 (28.48)	37.92 (17.80)	0.36
Índice actividad durante sueño	48.82 (11.87)	54.48 (13.87)	59.43 (13.35)	0.41

a n=6 para peso normal, n=5 para sobrepeso, n=15 para obesos

Para describirlo, los pacientes obesos mostraban una tendencia global hacia tener más problemas con el sueño. Efectivamente, hay significativas correlaciones entre el IMC y el tiempo total que se duerme ( $r=-0.56$ ,  $p<0.001$ ), la eficiencia del sueño ( $r=-0.44$ ,  $p<0.006$ ), los minutos pasados despiertos después de haber iniciado el sueño ( $r=0.36$ ,  $p<0.03$ ), y el índice de actividad ( $r=0.41$ ,  $p<0.01$ ).

## Discusión

Los resultados de este estudio proporcionan una indicación preliminar que la obesidad puede jugar cierto papel en la disfunción relacionada con la FM. La prevalencia de la obesidad en nuestra muestra (50%) era más alta que la encontrada en la población general (aproximadamente 30%)<sup>[18]</sup>.

La obesidad en la FM parece estar relacionada de manera linear con niveles más altos de los marcadores inflamatorios, específicamente IL-6 y CRP. Estos resultados también sugieren un significativo impacto de la obesidad sobre la regulación del HPA.

Los pacientes con FM con un IMC más alto muestran un nivel más alto en los indicadores del estrés, cortisol y epinefrina. No obstante, nuestros resultados no muestran una clara asociación entre los índices neurofisiológicos y la carga de los síntomas en la FM.

En este estudio el IMC mostró tener poca relación con los síntomas comunes de la FM. Esto se podría deber a la falta de fuerza estadística; se precisa un estudio con una muestra más grande para aclarar este asunto.

Aparte del tamaño de la muestra, nuestros resultados mostraron que la obesidad en la FM puede estar relacionada con una mayor disfunción física y alteración del sueño. Los pacientes obesos mostraban un grado significativamente más bajo de condición física, como quedó evidenciado por la distancia más corta caminada en el tapiz rodante, combinado con un ratio cardíaco máximo más alto.

Claramente la obesidad puede dificultar una exitosa implementación de terapia activadora, método que consistentemente demuestra eficacia que anima<sup>[19]</sup>. Los pacientes obesos también tenían más corto el tiempo que pasan dormidos, con más despertares después de haber iniciado el sueño, lo cual sugiere que tanto la cantidad, como la calidad del sueño están adversamente impactados por la obesidad. Ya que se sabe que el sueño influencia en los síntomas de la FM<sup>[20]</sup>, el manejo del peso puede ser un importante aspecto del tratamiento para los pacientes con FM obesos.

Este breve informe presenta un estudio preliminar para examinar la relación entre la obesidad y la FM desde las perspectivas neurofisiológica, sintomática y funcional. Los resultados apoyan la necesidad de considerar la obesidad como significativa condición comórbida con la FM.

### Agradecimientos

La preparación de este manuscrito fue apoyado por una beca NIAMS (R01 AR 48888) y la Universidad de Utah - Catalyst Grant – galardonó al primer autor. Los autores quieren expresar su gratitud a Reiko Mitsunaga RN, Diana Mayer, y a Sarah Featherstone por su ayuda y coordinación en el proyecto.

**Revelaciones: ninguna.**

### Referencias

1. White KP et al (1999) The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 26(7):1570–1576
2. Wolfe F et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee [see comments]. *Arthritis Rheum* 33(2):160–172
3. Penrod JR et al (2004) Health services costs and their determinants in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 31(7):1391–1398
4. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T (2003) Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Curr Pain Headache Rep* 7(5):355–361
5. Okifuji A, Ashburn M (2001) Fibromyalgia syndrome: toward an integration of the literature. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 13(1):27–54
6. Wallace DJ (2006) Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 12(1):17–22
7. Bjorntorp P, Rosmond R (2000) Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(Suppl 2):S80–S85
8. Roth J et al (2004) The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res* 12(Suppl 2):88S–101S
9. Bluher M et al (2005) Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113(9):534–537
10. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC (2002) Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol* 31 (1):27–31
11. Peres MF et al (2005) Primary headaches in obese patients. *Arq Neuropsiquiatr* 63(4):931–933
12. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB (2006) Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 66(4):545–550
13. Lake JK, Power C, Cole TJ (2000) Back pain and obesity in the 1958 British birth cohort. cause or effect? *J Clin Epidemiol* 53 (3):245–250
14. Okifuji A et al (1997) A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 24(2):377–383
15. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Press, Washington, DC

16. Bennett R (2005) The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol 23(5 Suppl 39):S154–S162
17. Sadeh A et al (1989) Actigraphically based automatic bedtime sleep–wake scoring: validity and clinical application. J Ambul Monit 2:209–216
18. Hedley AA et al (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. JAMA 291(23):2847–2850
19. Busch AJ et al (2008) Exercise for fibromyalgia: a systematic review. J Rheumatol 35(6):1130–1144
20. Moldofsky H (2008) The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. CNS Spectr 13(3 Suppl 5):22–26

PLATAFORMA NACIONAL PARA FM, SFC, SQM - NO COPIAR