

MECANOSENSIBILIDAD AL DOLOR, SALUD ÓSEA, COMPOSICIÓN CORPORAL, DIETA Y SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS EN MUJERES CON FIBROMIALGIA

JAMAL EL MANSOURI YACHOU

TESIS DOCTORAL, 2020



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



**MECANOSENSIBILIDAD AL DOLOR, SALUD ÓSEA,
COMPOSICIÓN CORPORAL, DIETA Y SEVERIDAD
DE LOS SÍNTOMAS EN MUJERES CON
FIBROMIALGIA**

Jamal El Mansouri Yachou

Tesis Doctoral

Programa De Doctorado En Biomedicina

Departamento De Fisioterapia

Facultad De Ciencias de La Salud

Universidad De Granada

Granada, 2020



**MECANOSENSIBILIDAD AL DOLOR, SALUD ÓSEA,
COMPOSICIÓN CORPORAL, DIETA Y SEVERIDAD
DE LOS SÍNTOMAS EN MUJERES CON
FIBROMIALGIA**

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de

Dra. María Encarnación Aguilar Ferrándiz

Dra. María Correa Rodríguez

Granada, 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Jamal El Mansouri Yachou
ISBN: 978-84-1306-617-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63685>

Las directoras de la Tesis Doctoral, Dra. María Encarnación Aguilar Ferrándiz y Dra. María Correa Rodríguez, informan que los trabajos de investigación que se exponen en la memoria de la Tesis Doctoral titulada *"MECANOSENSIBILIDAD AL DOLOR, SALUD ÓSEA, COMPOSICIÓN CORPORAL, DIETA Y SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS EN MUJERES CON FIBROMIALGIA"* han sido realizados bajo nuestra dirección por el doctorando D. Jamal El Mansouri Yachou, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al Grado de Doctor por el tribunal que en su día se designe.

Garantizamos, al firmar esta Tesis Doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de las directoras de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores al ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

M^aEncarnación Aguilar Ferrándiz
 Firmado digitalmente por
 M^aEncarnación Aguilar Ferrándiz
 Nombre de reconocimiento (DN):
 cn=M^aEncarnación Aguilar
 Ferrándiz, o=Universidad de
 Granada, ou,
 email=e_aguilare@ugr.es, c=ES
 Fecha: 2020.07.04 10:43:51 +02'00'

Dra. María Encarnación Aguilar Ferrándiz

EL MANSOURI YACHOU JAMAL - 45355693S
 Firmado digitalmente por
 EL MANSOURI
 YACHOU JAMAL
 - 45355693S
 Fecha:
 2020.07.04
 09:13:38 +02'00'

El doctorando

CORREA RODRIGUEZ MARIA - 75167655K
 Firmado digitalmente por
 CORREA
 RODRIGUEZ
 MARIA -
 75167655K
 Fecha:
 2020.07.03
 17:15:02 +02'00'

Dra. María Correa Rodríguez

Agradecimientos

A mis directoras de Tesis, por estar y transmitirme la ilusión por la investigación.

A la Dra. María Encarnación Aguilar Ferrándiz, guía, mentora y referente. Por su dedicación, paciencia, motivación, consejos y apoyo desde el primer momento en que comencé este camino. Gracias por estar, por confiar en mí y por haberme brindado esta gran oportunidad.

A la Dra. María Correa Rodríguez, referente y guía en toda la investigación. Por sus ánimos, consejos, dedicación y apoyo. Todo un ejemplo de perseverancia y constancia. Gracias por tu atención, ayuda, por enseñarme tanto y guiarme en cada paso de este proceso.

A mi familia, mis padres, hermanos, tíos y abuelos, por su apoyo incondicional, por ser ilusión y motivación, ayudarme a convertir mis debilidades en fortalezas y a encauzar mi camino.

A mis padres y a mi tío El Ouardani, a quienes dedico este trabajo, sin vosotros nada hubiera sido posible, gracias por todo vuestro apoyo, por enseñarme a ver las cosas de otra manera y por haberme inculcado tanto. Gracias

A mis compañeros Rosa, Sonia y Antonio, por todos esos momentos en el despacho. Por sus ánimos, ayuda y recomendaciones.

A mi familia del Puerto de Melilla, Ali "Slugui", Estefanía, Juanga, Pascui, Ismael, Laura y a todos aquellos que son más que compañeros, que de una manera u otra me han acompañado en esta andadura, gracias, gracias por vuestras sabias palabras y ánimos.

A mis amigos, por su complicidad, cariño, paciencia, ánimo y estar en cada momento, brindándome su tiempo y ayuda.

A todas aquellas personas que de manera directa e indirecta han contribuido a la realización de la presente Tesis Doctoral.

A mis padres y a mi tío

ÍNDICE

1. Introducción	26
1.1. Definición	26
1.2. Prevalencia	26
1.3. Diagnóstico	28
1.4. Fisiopatología	32
1.5. Síntomas	35
1.6. Tratamiento y manejo	39
1.6.1. Tratamiento farmacológico	40
1.6.2. Tratamiento no farmacológico	43
1.7. Obesidad y fibromialgia	46
1.8. Salud Ósea y Fibromialgia	48
1.9. Actividad física y fibromialgia	49
1.10. Dieta y Fibromialgia	51
2. Justificación y Objetivos	54
2.1. Justificación	54
2.2. Objetivos	55
2.2.1. Objetivo general	55
2.2.2. Objetivos específicos	55

3. Metodología y Resultados.....	59
Publicación 1: “Associations between bone mass in women with fibromyalgia and widespread pressure pain hypersensitivity, tenderness, perceived pain level, and disability”	59
Publicación 2: “Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated with Bone Health in Women with Fibromyalgia Syndrome”	79
Publicación 3: “The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia”	98
4. Discusión.....	122
4.1.Salud ósea en mujeres con FMS.....	122
4.2.Influencia de la mecanosensibilidad al dolor y la severidad de la enfermedad en la salud ósea en mujeres con FMS	123
4.3.Influencia de los parámetros de composición corporal, la Dieta Mediterránea y la actividad física en la salud ósea	124
4.4.Sobrepeso y obesidad, sueño y ansiedad en fibromialgia...	126
4.5.Influencia del IMC y parámetros de composición corporal en dolor, calidad del sueño, fatiga, severidad de la enfermedad y ansiedad	127
4.6.Limitaciones.....	129
4.7.Implicaciones clínicas	130

5. Conclusiones..... 134

6. Bibliografía..... 138

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Puntos de dolor o Tender Points	31
Tabla 1. Resumen Metodología y Resultados Publicación 1.....	59
Tabla 2. Resumen Metodología y Resultados Publicación 2.....	80
Tabla 3. Resumen Metodología y Resultados Publicación 3.....	99

ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
BAI	Inventario de Ansiedad de Beck
DMO	Densidad Mineral Ósea
ESS	Escala de Severidad de Síntomas
FIQ	Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia
FMS	Fibromialgia
IDG	Índice de Dolor Generalizado
IMAO	Inhibidores de la monoaminoxidasa
IMC	Índice de Masa Corporal
IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
MFI	Inventario de Fatiga Multidimensional
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
ON	Óxido nítrico
PPT	Umbral de dolor a la presión
PSQI	Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh
SC	Sensibilidad Central
SF	Severidad Fibromialgia
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
TP	Tender Point

RESUMEN

El síndrome o enfermedad de fibromialgia (FMS) es una condición crónica caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado, disminución del umbral de dolor y aumento de la sensibilidad en múltiples puntos del cuerpo. Generalmente, coexiste con varios síntomas asociados que incluyen fatiga, rigidez matutina, sensibilidad a los cambios de temperatura, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza, trastornos del sueño y psicológicos, como la ansiedad y depresión. Aproximadamente entre 1-11% de la población general sufre FMS. En España, la prevalencia de la FMS se ha estimado en un 2.4%, siendo un 2.2% mujeres y 0.2% hombres.

La etiología de la FMS aún no se ha esclarecido, sin embargo, en la evidencia científica se ha hipotetizado un origen multifactorial por la combinación de diversos factores sociales, socioeconómicos, neurológicos, endocrinos, genéticos y ambientales, que pueden desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la FMS. En relación a esos factores de riesgo, los síntomas asociados de la FMS podrían favorecer el desarrollo de otras enfermedades como la osteoporosis, que es una enfermedad esquelética crónica caracterizada por la existencia de una baja densidad mineral ósea y deterioro de la microarquitectura ósea, que aumentan el riesgo de sufrir fracturas.

Además de la osteoporosis, la obesidad y el sobrepeso aparecen frecuentemente en FMS, pudiendo tener consecuencias negativas en la severidad de los síntomas asociados de la FMS, como el dolor, fatiga y alteraciones en el sueño. Sin embargo, se ha constatado que factores modificables como la realización de actividad física y la adherencia a una dieta equilibrada como es la Dieta Mediterránea, podrían tener efectos beneficiosos y protectores frente a la disminución de la densidad mineral ósea, favoreciendo un peso óptimo y reduciendo el dolor crónico, entre otros síntomas, característico de la FMS.

Atendiendo a lo anteriormente expuesto, la hipótesis inicial fue que la severidad de los síntomas de las mujeres con FMS se ve influenciada por la densidad ósea, la dieta y la composición corporal que presentan las pacientes con este síndrome. El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral fue analizar la mecanosensibilidad al dolor, la salud ósea, la composición corporal, la dieta en mujeres y la severidad de los síntomas en mujeres con fibromialgia en comparación con sujetos sanos.

Para la consecución de estos objetivos, en la presente tesis se realizaron tres estudios observacionales. En el primero de ellos se incluyeron a 95 mujeres con FMS y 108 mujeres sanas, en el segundo se incluyeron a 95 mujeres con FMS y en el tercero, a 73 mujeres con FMS y a 73 mujeres sanas. En el primer estudio realizado se evaluaron los umbrales de dolor a la presión (PPT), el recuento de puntos sensibles mediante algometría, el dolor global percibido y la severidad de los síntomas y su relación con la salud ósea que se evaluó por densitometría por ultrasonido del calcáneo (QUS) en ambos grupos de estudio. El estado óseo también se evaluó en el segundo estudio para determinar su relación con la adherencia a la Dieta Mediterránea, la actividad física y con los parámetros de composición corporal, en mujeres con FMS. En el tercer y último estudio que recoge esta tesis, se examinaron las asociaciones entre el índice de masa corporal, parámetros de composición corporal, el recuento de puntos sensibles, severidad de la enfermedad, fatiga, calidad del sueño y la ansiedad, tanto en mujeres con FMS como en el grupo control.

Nuestros resultados sugirieron que valores de la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) y velocidad del sonido (SOS), parámetros de la densitometría ósea del calcáneo, fueron significativamente bajos en mujeres con FMS en comparación con el grupo control. Además, el análisis de regresión lineal reveló que todos los PPT y el recuento de puntos sensibles se asociaron significativamente con el BUA, aunque no se apreciaron diferencias significativas entre el QUS del calcáneo, el dolor global percibido y la severidad de la FMS. Asimismo, en relación a los parámetros de composición corporal, el análisis de regresión lineal mostró que la masa magra se asoció significativamente con el BUA y con el índice de consistencia (SI) del calcáneo. De igual manera el BUA se asoció con la adherencia a la dieta mediterránea.

Del mismo modo, en los subgrupos de FMS, normopeso y sobrepeso/obesidad del tercer estudio, se encontraron diferencias significativas en la severidad de los síntomas de la FMS, medidos con las subcategorías del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ). En esta misma línea, en el análisis de regresión lineal se observó una relación significativa entre las subcategorías del FIQ y el índice de masa corporal (IMC) en las mujeres con FMS. Además, se apreciaron en FMS asociaciones entre la latencia del sueño y el porcentaje de masa grasa.

En conclusión, los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral muestran como los umbrales de dolor a la presión disminuidos, la composición corporal y la adherencia a

la dieta mediterránea podrían ser factores determinantes para el desarrollo de osteoporosis. Además, un alto IMC se relaciona con mayor impacto de la enfermedad en las pacientes con FM. Por lo tanto, el desarrollo de programas y estrategias de prevención de la obesidad y promoción de un IMC óptimo mediante una dieta equilibrada y el incremento de la actividad física, podría tener efectos beneficiosos en la salud ósea y en la severidad de los síntomas de las mujeres con FMS.

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1. Definición

El síndrome o enfermedad de fibromialgia (FMS), es una condición crónica de dolor generalizado, de etiología desconocida que se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, disminución del umbral de dolor y aumento de la sensibilidad en múltiples puntos del cuerpo (McBeth & Mulvey, 2012; Wolfe et al., 2011). Generalmente, coexiste con varios síntomas asociados que incluyen fatiga, rigidez matutina, sensibilidad a los cambios de temperatura, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza, trastornos del sueño y psicológicos, como la ansiedad y depresión (Wolfe et al., 2011). Principalmente afecta a mujeres, y supone un gran coste sanitario (Álvarez-Gallardo et al., 2017). Como consecuencia de la sintomatología, los pacientes presentan importantes limitaciones en el funcionamiento físico y en las actividades diarias, provocando una disminución de la calidad de vida (Skaer, 2014)

Históricamente, la FMS ha sido definida por diversos términos como dolor difuso *musculo-esquelético*, *fibrositis*, *síndrome miofascial* o *reumatismo psicógeno*, hasta que en los años setenta Hensch introdujo el término *fibromialgia* para describir el síntoma de dolor que surge desde los músculos y el tejido fibroso (McBeth & Mulvey, 2012). Posteriormente, en la misma década, Smythe y Moldofsky refinaron dicho término como la aparición de dolor muscular en lugares específicos donde el umbral de dolor se muestra disminuido, además de otros síntomas asociados tales como sueño no reparador, fatiga y rigidez (Bellato et al., 2012; McBeth & Mulvey, 2012; Villanueva et al., 2004)

Actualmente, la etiopatogenia de la enfermedad aún no se ha esclarecido, sin embargo, se ha hipotetizado un origen multifactorial por la combinación de diversos factores sociales, socioeconómicos, neurológicos, endocrinos, genéticos y ambientales que pueden desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la FMS (Cabo-Meseguer et al., 2017) (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006). Aunque principalmente, su origen se atribuye a un desajuste o alteración en el procesamiento central del dolor (Abeles et al., 2007). Un estado socioeconómico bajo, estilo de vida caracterizado por escasa actividad física sobrepeso y el consumo de tabaco constituyen factores de riesgo de la FMS (McBeth & Mulvey, 2012).

1.2. Prevalencia

Aproximadamente entre 1-11% de la población general sufre FMS (Luciano et al., 2016). En Estados Unidos (EEUU) un 2% de la población padece FMS, apareciendo entre los 20-55 años de edad y observándose en mujeres principalmente, entre un 85-90% de los casos. En España, la prevalencia de la FMS se ha estimado en un 2.4%, siendo un 2.2% mujeres y 0.2% hombres. (Chinn et al., 2016; Olama et al., 2013; Rus et al., 2016). La FMS es más prevalente en mujeres que en hombres, con una proporción 9/1, respectivamente (Cabo-Meseguer et al., 2017, p.; Mas et al., 2008) y con semejanzas entre países, culturas y grupos étnicos (Clauw, 2014)

Sin embargo, no se han determinado las diferencias sintomáticas y el impacto de la FMS entre hombres y mujeres (Borchers & Gershwin, 2015). Aunque Clauw et al. (2014) sugiere que las mujeres presentan más zonas de dolor que los hombres. Asimismo, en un estudio llevado a cabo sobre población española se determinó que el 96.6% de los pacientes de FMS eran mujeres con una edad media en torno a los 50 años y una latencia de unos 6.6 años en el diagnóstico de la enfermedad. Además se observó que mayormente afecta a personas con bajo nivel sociocultural y que habitan en zonas urbanas (Cabo-Meseguer et al., 2017).

En el mismo sentido, las personas con esta enfermedad presentan un gran deterioro de la calidad de vida con impacto en diversos ámbitos de su vida diaria, mermando las esferas familiar, sanitaria, social, emocional, intelectual y laboral (Mas et al., 2008). Sumándose a ello los elevados costos económicos en atención médica que supone este síndrome (Cabo-Meseguer et al., 2017).

En EEUU, el *US Institute of Medicine* afirma que cada año los costes de la FMS suponen entre 12 y 14 millones de dólares y una pérdida de la productividad de la nación entre 1-2% (Luciano et al., 2016). En España, se estima un coste paciente/año de 7813 euros, además de observarse un aumento de visitas al médico y problemas de salud en pacientes con FMS en comparación con la población general (Cabo-Meseguer et al., 2017). Mas et al. (2008) afirma que entre el 10-20% de las visitas a reumatología las constituyen pacientes con FMS. Skaer et al. (2014) sostiene que el gasto general aumenta directamente con la gravedad de la enfermedad, además de implicar pérdidas de productividad, reducción de horas de trabajo, absentismo, discapacidad, desempleo, jubilación anticipada, y otros costos. Asimismo, se estima que entre el 20-50 % de los pacientes trabajan pocos días o

ninguno por mes, además de que un 36% se ausentan 2 o más días por mes al trabajo y entre el 26.5-55% reciben pensiones por discapacidad (Busch et al., 2008).

1.3. Diagnóstico

La FMS no tiene un marcador diagnóstico específico y tiende a confundirse con otros trastornos de dolor crónico (Bellato et al., 2012; Sarzi-Puttini et al., 2018). Generalmente, los pacientes cuentan con una larga historia de síntomas como dolor de cabeza, dismenorrea, dolor temporomandibular, fatiga crónica, síndrome del intestino irritable y otras alteraciones digestivas (Clauw, 2014). Sin embargo, a pesar de que todos los pacientes comparten síntomas como el dolor, fatiga y alteración del sueño, los exámenes musculoesqueléticos, neurológicos y los análisis de laboratorio (análisis sanguíneo) suelen ser normales (Bellato et al., 2012). El dolor, frecuentemente, aparece de manera difusa, multifocal, profundo y como quemazón, además de oscilar en intensidad y variar de una zona a otra (Bellato et al., 2012), así como el resto de síntomas asociados que, normalmente permanecen invisibles, con diferencias de un paciente a otro y con cambios en la intensidad a lo largo de los días, suponiendo una gran fuente de estrés y angustia para aquellas personas que padecen la enfermedad (Borchers & Gershwin, 2015).

El Colegio Americano de Reumatología, *American College of Rheumatology* (ACR), publicó en el año 1990 el primer criterio diagnóstico para la clasificación de la FMS (Borchers & Gershwin, 2015; Wolfe et al., 2016). Basado en el consenso de expertos médicos en reumatología, establecieron como criterios la gravedad de los síntomas y la necesidad de identificar puntos de dolor, en adelante tender point (TP), que son zonas del cuerpo humano que experimentan una excesiva sensibilidad a la palpación (Borchers & Gershwin, 2015; Wolfe et al., 2016).

El criterio de la ACR de 1990 incluye la manifestación de dolor en ambos lados del cuerpo, extendiéndose hacia áreas por encima y debajo de la cintura (Bellato et al., 2012), además de la presencia dolor a la palpación en 11 de 18 puntos anatómicos conocidos como TP y de una historia de dolor crónico en los últimos 3 meses (Chinn et al., 2016; Sarzi-Puttini et al., 2018). Asimismo, para que un TP se considere positivo debe de evaluarse mediante palpación digital (con una presión de unos 4 Kg. aproximadamente) hasta que el paciente señale que la palpación fue dolorosa (Bellato et al., 2012).

Dichos criterios fueron acogidos ampliamente por la comunidad científica, muestra de ello fue la gran proliferación de investigaciones científicas, tras la publicación de la ACR que permitieron conocer el impacto de este síndrome, además de mejorar y desarrollar estrategias de tratamiento (Bellato et al., 2012). No obstante, un gran número de médicos basaron su diagnóstico en la presencia de dolor extendido, dejando de lado la identificación y recuento de los TP, debido a su dificultad (Wolfe et al., 2016).

Este consenso de la ACR de 1990 recibió numerosas críticas, debido a que presentaba una serie de limitaciones relacionadas con la interpretación de los TP y la falta de consideración de los síntomas asociados a la FMS, que podrían aumentar las posibilidades de error en el diagnóstico de la enfermedad (Bellato et al., 2012). A su vez, este criterio se centraba en la información disponible del experto médico en ese momento, y en su concepto interno de la enfermedad que dependía de su experiencia clínica (Kumbhare et al., 2018; Sarzi-Puttini et al., 2018).

En 2010, este criterio fue revisado y modificado con el objetivo de simplificar el diagnóstico clínico de la FMS, pero se encontraron con que los criterios necesitaban incluir síntomas asociados como fatiga, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas, psicológicas y síntomas somáticos, además de eliminar el reconocimiento de los TP (Bellato et al., 2012; Kumbhare et al., 2018; Sarzi-Puttini et al., 2018). Asimismo, los autores de este criterio diagnóstico determinaron que para la evaluación de las zonas con dolor se utilizaría el Índice de Dolor Generalizado (IDG), donde el paciente señala el número de zonas en las que ha tenido dolor en la última semana, con una puntuación de 0 a 19 (Kumbhare et al., 2018; Sarzi-Puttini et al., 2018) y para conocer la severidad de los síntomas, se utilizaría la Escala de Severidad de los Síntomas (ESS), que engloba la fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos, donde el paciente señala el nivel de gravedad de cada uno de estos síntomas en la última semana, con una puntuación entre 0 y 12 (Kumbhare et al., 2018; Wolfe et al., 2016).

No obstante, las posibilidades de error aumentaron, debido a que tanto este nuevo criterio, como el de 1990 que se tomó como referencia, no fueron sometidos a estudios estadísticos para determinar su precisión y validez (Bazzichi et al., 2016; Kumbhare et al., 2018). Igualmente, se ha postulado que la valoración de la gravedad de los síntomas

provocaría un estado de ambigüedad en el diagnóstico clínico (Bellato et al., 2012; Wolfe et al., 2010).

Por ello, en 2011 los autores del criterio diagnóstico de 2010 publicaron una modificación para su uso en investigación, que permitía la evaluación de la enfermedad a través de cuestionarios autoadministrados, sin la necesidad de una entrevista (Ghavidel-Parsa et al., 2019). Además de introducir una nueva herramienta, la Severidad de la Fibromialgia (SF), para la medición cuantitativa de la severidad de los síntomas que consistía en la suma de las puntuaciones del IDG y la ESS (Wolfe et al., 2016). Al contrario que el criterio de la ACR de 2010, esta modificación, utilizó como estándar de referencia información del Banco Nacional de Datos de Enfermedades Reumáticas (*the National Data Bank of Rheumatic Diseases*) (Kumbhare et al., 2018).

Por otro lado, la validez del criterio de 2010 de la ACR se ha demostrado en un estudio reciente en población española, con una sensibilidad del 85.6% y una especificidad del 73.2%, mostrándose como una herramienta útil para establecer el diagnóstico de FMS en pacientes españoles con dolor crónico (Casanueva et al., 2016).

Sin embargo, la revisión de 2010/2011 de la ACR no contemplaba como criterio la distribución espacial del dolor lo que provocaría un déficit en la precisión diagnóstica (Atzeni et al., 2019). En el mismo año que Casanueva et al. (2016) confirmaba la validez de la clasificación de 2010, los autores de la ACR nuevamente publicaban una nueva versión revisada de los criterios anteriores que introducía el criterio para evaluar el dolor generalizado, que determinó que, para el diagnóstico de FMS, es necesario un IDG de entre 4 y 6, y de una alta puntuación (>9) en la SF (Häuser et al., 2019; Kumbhare et al., 2018). Además de la presencia de dolor generalizado en 4 de las 5 regiones en las que este criterio divide el cuerpo humano (Häuser et al., 2019). De este modo, se considera que este criterio surge como una mejora de los anteriormente mencionados, de 2010/2011, abordando sus deficiencias y validando los criterios de 1990 (Kumbhare et al., 2018).

Finalmente, unos años más tarde, en 2016 surge un nuevo criterio diagnóstico que no es más que la combinación de los criterios previos del 1990 y 2010/2011. En comparación con los anteriores, este criterio incluye cambios asociados a la identificación del dolor generalizado evitando la confusión con otros síndromes de dolor regional (Galvez-Sanchez & Reyes del Paso, 2020; Wolfe et al., 2016). La revisión de 2016 establece que para el

diagnóstico de la FMS es necesario que el IDG tenga una puntuación mayor o igual a 7, la EES tenga una puntuación mayor o igual a 5 o que el IDG se sitúe entre 4-6 puntos y que la puntuación de la ESS sea mayor o igual a 9. Además, contempla la presencia de dolor de cabeza y en la parte inferior del abdomen en los últimos seis meses (Wolfe et al., 2016). Asimismo, Wolfe et al. (2016) concluyen que esta revisión de 2016 reduce la clasificación errónea y la confusión con otras enfermedades de dolor. De otra parte, Häuser et al. (2019) considera que para un diagnóstico efectivo de la FMS el profesional médico debería basarse en la historia clínica del paciente, en un examen físico donde la presencia de la sensibilidad dolorosa se manifieste en músculos, articulaciones, etc., Además de un análisis clínico normal y en la ausencia de otra enfermedad que pudiera explicar los síntomas de dolor y fatiga.

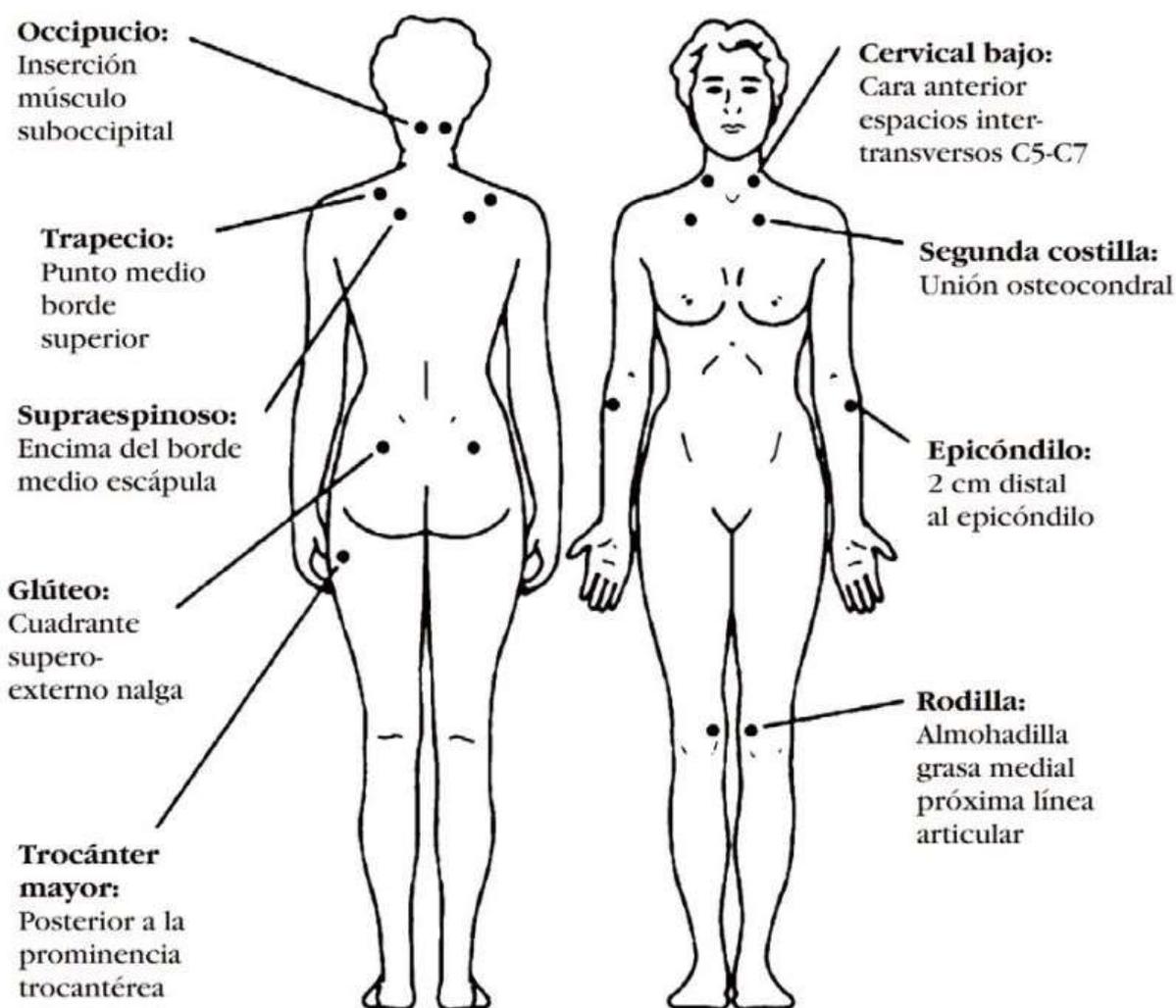


Figura 1. Puntos de dolor o Tender Points.

Los puntos negros de la imagen representan los 18 puntos de dolor o tender points. (Fuente: Fundación Alborada)

1.4. *Fisiopatología*

La FMS es una enfermedad compleja que engloba un amplio espectro de síntomas asociados y funciones alteradas en los diversos sistemas del organismo (Häuser et al., 2015). La etiología y patogénesis de este síndrome no se ha esclarecido todavía. Por ello, clarificar cuál de las alteraciones o hipótesis descritas es la acertada resulta complicado, además de suponer un desafío para los investigadores científicos, debido a la existencia de diversos factores psiquiátricos, hormonales, estresores externos, alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) o sistema nervioso periférico (SNP), disfunciones del sistema inmunitario o la deficiencia de algunos neurotransmisores, así como de comorbilidades asociadas (Abeles et al., 2007; Bellato et al., 2012; Chinn et al., 2016).

En la actualidad, los mecanismos exactos que expliquen el desarrollo de la FMS no se han determinado. Sin embargo, se ha documentado, en la evidencia científica, la existencia de un aumento en la respuesta del SNC ante diversos tipos de estímulos de presión, temperatura, eléctricos y auditivos (Chinn et al., 2016). Este fenómeno se ha definido como sensibilización central (SC) (Cagnie et al., 2014; Chinn et al., 2016). La SC puede causar hiperalgesia (respuesta exagerada ante un estímulo nociceptivo) o alodinia (respuesta dolorosa ante un estímulo que no causa dolor) y dolor a en diversas zonas del cuerpo, que conducen a un estado de dolor generalizado crónico (Cagnie et al., 2014). Asimismo, Nijs et al. (2014) concibe la SC como un término general, bajo el que se incluyen diversas disfunciones del SNC, relacionadas con un procesamiento sensorial alterado en el cerebro, mal funcionamiento en los mecanismos descendentes antinociceptivos y un aumento en las vías de facilitación del dolor que provocan alteraciones en la modulación del dolor.

El fenómeno que refleja el aumento de excitabilidad de las neuronas de la médula espinal ante un estímulo doloroso, que posteriormente, al repetir dicho estímulo con la misma intensidad, éste se percibe de manera aumentada, se denomina “*wind up*”. Hecho que ocurre en todas las personas normalmente, pero de manera excesiva en FMS (Bellato et al., 2012).

La exacerbación ante el estímulo nociceptivo está mediada principalmente por el N-metil-D-aspartato (NMDA) cuyos receptores están localizados en la membrana

postsináptica el asta dorsal de la médula espinal (Bellato et al., 2012). En relación a ello, Borchers et al. (2015) afirman en uno de sus recientes estudios que el dolor crónico y la hipersensibilidad al dolor se vieron reducidos en aproximadamente el 60% de los pacientes con FMS, tras la administración de ketamina, un antagonista del receptor NMDA. Datos que apoyan el importante papel que juega este receptor en las alteraciones de dolor en FMS. En el mismo sentido, se ha postulado que las vías inhibitorias descendentes del dolor que modulan las respuestas ante estímulos dolorosos en la médula aparecen alteradas en FMS, lo que podría favorecer la exacerbación de la SC (Bellato et al., 2012; Staud & Domingo, 2001).

Por otra parte, la FMS se ha relacionado con el polimorfismo en los genes de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y catecolaminérgico, datos que avalan las hipótesis basadas en las implicaciones de los factores genéticos y neuroendocrinos en la patogénesis de la FMS (Bellato et al., 2012; Chinn et al., 2016; Häuser et al., 2015; Iqbal et al., 2011). Del mismo modo, los trastornos del estado de ánimo se han asociado a la fisiopatología de la enfermedad. En estudios anteriores se ha evidenciado que las alteraciones en el eje suprarrenal-hipotálamo-hipofisario, sistema neuroendocrino relacionado con el estado de ánimo y emociones, podrían producir depresión, uno de los síntomas que mayormente se asocia a la FMS (Iqbal et al., 2011). En el mismo sentido, se han observado niveles de sustancia P incrementados en pacientes con FMS. La sustancia P, es un neurotransmisor que se libera durante la estimulación de los axones, e interviene en el aumento de la sensibilidad de los nervios al dolor (Chinn et al., 2016; Iqbal et al., 2011). Por ello, la presencia de altos niveles de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo y bajos niveles de serotonina en los pacientes con FMS, se proponen como factores desencadenantes de la enfermedad (Iqbal et al., 2011).

Por otro lado, en la literatura científica el estrés oxidativo ha sido factor asociado a la FMS (Borchers & Gershwin, 2015). Iqbal et al. (2011) sugiere en uno de sus estudios que, los organismos han desarrollado una serie de sistemas antioxidantes para limitar la producción de radicales libres, que son moléculas que contienen electrones no apareados que podrían pertenecer a especies reactivas de oxígeno o de nitrógeno que son la principal fuente de estrés oxidativo. Asimismo, afirma que el incremento del estrés oxidativo se ha relacionado con la fatiga, alteraciones en la fuerza lumbar y abdominal, y con la inflamación local del tejido en pacientes con FMS. En la misma línea, Sendur et al. (2009) afirman que

los pacientes con FMS muestran niveles reducidos de antioxidantes como la catalasa, glutatión y óxido nítrico (ON).

En el caso del glutatión, un antioxidante que protege a las células de toxinas como los radicales libres, su deficiencia podría tener efectos negativos sobre el sistema nervioso. Asimismo, síntomas como la ansiedad, problemas cognitivos, estrés y depresión se han relacionado con bajos niveles de este antioxidante. Al igual que el glutatión, los pacientes con FMS muestran niveles reducidos de catalasa, una enzima común que posee uno de los turnovers más altos en comparación con otras enzimas, cuyas funciones se centran en la descomposición del peróxido de hidrogeno en agua y del dióxígeno. Asimismo, los déficits en los niveles de catalasa podrían asociarse con daños en el retículo endoplasmático de las células. Sin embargo, la evidencia científica disponible acerca de los efectos que podría tener en los pacientes es escasa, aunque se ha relacionado con la etiología de otras enfermedades como el síndrome de fatiga crónica (Sendur et al., 2009).

De otra parte, el ON juega un papel importante en el aumento del estrés oxidativo (Chinn et al., 2016). Estudios anteriores sugieren la existencia de una asociación entre el ON y un aumento de sensibilidad en los nociceptores periféricos (Iqbal et al., 2011). Datos que avalan la asociación entre los niveles elevados ON con el aumento en la intensidad del dolor que experimentan los pacientes con FMS (Esen & Çetin, 2017). En contraste, estudios previos relacionan el exceso del ON con el incremento de la vasodilatación y el mantenimiento del estado basal de inflamación en los pacientes con FMS, de ahí que distintos autores hayan atribuido al ON un papel importante en los fenómenos de SC al dolor en poblaciones con dolor crónico (Albrecht et al., 2013; Coskun Benlidayi, 2019).

Desde otra perspectiva, en la evidencia científica disponible se observan diversos estudios que apoyan las hipótesis centradas en las alteraciones de la circulación sanguínea en pacientes con FMS. Ciertos problemas de sensibilidad táctil y térmica que se observan en pacientes aquejados por esta enfermedad podrían explicarse por cambios en los receptores de sustancias vasoactivas a nivel del shunt arteriovenoso. En concreto, se propone que ese shunt tendría una mayor capacidad de vasodilatación en FMS , en comparación con sujetos normales ya que tendría mayor número de receptores para el Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) molécula que posee un potente efecto pro-algógeno y vasodilatador (Albrecht et al., 2013).

A día de hoy, la implicación de las citoquinas en FMS es otra de las hipótesis que se baraja para explicar la sintomatología presente en la enfermedad. Las citoquinas son pequeños polipéptidos que liberan tanto las células inmunes como las no inmunes y se clasifican en proinflamatorias y antiinflamatorias (Coskun Benlidayi, 2019; Ernberg et al., 2016). En FMS se ha postulado que existe un desequilibrio en el balance entre las citoquinas pro y antiinflamatorias (Coskun Benlidayi, 2019). Estos polipéptidos ejercen su función a través de mecanismos centrales y periféricos, modificando el proceso de neuroinflamación a nivel de la médula y el cerebro, que se relaciona con procesos de SC en FMS. Además, se postula que la neuroinflamación se desencadena por un aumento en el nivel de citoquinas proinflamatorias producidas por las células gliales. Este fenómeno aumenta el procesamiento central de estímulos nociceptivos, contribuyendo al dolor crónico, alodinia e hiperalgesia (Coskun Benlidayi, 2019; Ernberg et al., 2016).

1.5. Síntomas

El dolor crónico generalizado es el principal síntoma de la FMS (Borchers & Gershwin, 2015; Wolfe et al., 2011), que se caracteriza por un aumento excesivo de la sensibilidad a la presión o al tacto. Aunque, la hipersensibilidad no se limita a estímulos de presión que provocan sensaciones dolorosas, sino que se extiende a pinchazos y dolor por cambios de temperatura, además de la disminución del umbral a estímulos eléctricos (Borchers & Gershwin, 2015). Numerosos pacientes experimentan dolor en diferentes zonas de su cuerpo como brazos, hombros, glúteos, muslos y espalda, que además es descrito como difuso, continuo y con fluctuaciones de intensidad a lo largo del día. (Borchers & Gershwin, 2015). La evidencia científica disponible señala la existencia de otros factores que podrían agravar la percepción del dolor en la FMS, como es la catastrofización o la SC al dolor (Borchers & Gershwin, 2015; Chinn et al., 2016).

En FMS, el dolor aparece relacionado con rigidez matutina y aumenta la severidad de la enfermedad agravando notoriamente el resto de síntomas asociados. Al igual que disminuye la función física en los pacientes (Dailey et al., 2016). Asimismo, la evidencia científica postula que el ejercicio físico aumenta el dolor en personas con FMS, lo que podría explicarse mediante mecanismos del SNC que median entre las respuestas motoras y nociceptivas (Dailey et al., 2016; Merriwether et al., 2018). Además, se ha propuesto que la

circulación de citoquinas proinflamatorias aumenta el dolor en los pacientes que experimentan un elevado dolor al movimiento (Dailey et al., 2015, 2016).

De otra parte, la fatiga es otro de los síntomas más frecuentes en FMS. En un reciente estudio se sugiere que entre el 78 y 94% de los pacientes con FMS se sienten fatigados (Wolfe et al., 2011). Del mismo modo, Borchers et al. (2015) sugiere que la fatiga se asocia positivamente con el dolor, rigidez, trastornos del sueño y depresión. Correlacionándose de manera negativa tanto con la calidad como con la duración del sueño y positivamente con el estrés emocional (Borchers & Gershwin, 2015). Aunque el dolor y la fatiga estén relacionados positivamente, se desconoce si el dolor influencia directa- o indirectamente la fatiga, o a través del empeoramiento del estado de ánimo y las alteraciones del sueño (Nicassio et al., 2002).

La fatiga es considerada como una experiencia subjetiva que tiene componentes cognitivos y físicos (Dailey et al., 2015). Los pacientes con FMS mostraron un elevado dolor y fatiga durante la realización de tareas físicas, y normalmente es descrita como cansancio o agotamiento físico (Dailey et al., 2015). Además, en comparación con otros trastornos reumatológicos, las personas con FMS experimentan niveles elevados de fatiga lo que repercute en el desempeño de sus actividades diarias (Borchers & Gershwin, 2015; Nicassio et al., 2002).

De igual modo, Vicent et al. (2013) distingue tres tipos de fatiga presentes en FMS. Fatiga física, caracterizada por poca energía y agotamiento; fatiga psicológica, definida por una baja motivación para iniciar alguna actividad y fatiga cognitiva, que se describe como dificultades para mantener la concentración. Además, en la evidencia científica se ha observado que la FMS en comparación con otras patologías de dolor crónico, presenta una afectación importante del desempeño cognitivo. Aproximadamente un 76% de pacientes con FMS manifiestan dificultades de concentración, confusión mental y olvido (Andrade et al., 2018; Borchers & Gershwin, 2015). Asimismo, la atención resulta ser uno de los componentes cognitivos más afectados en FMS (Borchers & Gershwin, 2015). Además, cabe destacar que los dominios como la fluidez verbal, memoria de trabajo, memoria semántica, velocidad de procesamiento mental y psicomotor suelen presentarse afectados en FMS (Borchers & Gershwin, 2015).

De otro lado, los trastornos del sueño constituyen otro de los síntomas clínicos que aparecen frecuentemente en FMS (Diaz-Piedra et al., 2015). Se estima que afectan aproximadamente a un 90% de los pacientes, principalmente mujeres (Andrade et al., 2018; Choy, 2015). Las alteraciones del sueño en FMS en comparación con controles sanos y otras patologías reumáticas y de dolor, aparecen frecuentemente como sueño no reparador, dificultad para conciliar el sueño, y despertares durante la noche (Borchers & Gershwin, 2015). Los pacientes con FMS manifiestan constantemente la mala calidad del sueño, por la presencia de síntomas de insomnio, sueño no reparador, cansancio durante el día y somnolencia (Diaz-Piedra et al., 2015).

La baja calidad del sueño en FMS ha sido confirmada, en parte, por pruebas de polisomnografía, que demuestran la existencia de una disminución de la eficiencia del sueño, entendiéndose como el tiempo total de sueño, y un mayor tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (Borchers & Gershwin, 2015). Asimismo, en mujeres con FMS se han encontrado como hallazgos más comunes la reducida eficiencia del sueño, sueño ligero y fragmentado (Diaz-Piedra et al., 2015). Además, se ha observado que la apnea del sueño y el síndrome de piernas inquietas suelen aparecer en FMS (Borchers & Gershwin, 2015).

La literatura científica sugiere la presencia de una estrecha asociación entre el dolor y las alteraciones de sueño en FMS, así como la existencia de la relación entre los trastornos del sueño con la severidad del dolor y el número de TP (Bigatti et al., 2008; Choy, 2015; Keskindag & Karaaziz, 2017). De igual forma, se ha evidenciado la relación entre el dolor crónico y el aumento de la irritabilidad durante el sueño (Keskindag & Karaaziz, 2017).

Además, se ha visto que el dolor interrumpe el sueño, y a su vez, la falta del mismo puede aumentar la sensibilidad al dolor (Diaz-Piedra et al., 2015; Keskindag & Karaaziz, 2017). Dicho hallazgo, pone de manifiesto la posible existencia de un ciclo vicioso entre el dolor y las alteraciones del sueño, debido a que un día con un intenso dolor es seguido de una noche con mala calidad del sueño, que a su vez, es seguida de un día con una disminución de los umbrales de dolor, que incrementa la intensidad del mismo (Andrade et al., 2018; Diaz-Piedra et al., 2015).

La privación del sueño y el insomnio afectan a diversos factores neuroendocrinos destinados a regular el apetito y el hambre, que provoca un aumento de la energía consumida, una disminución de la calidad de la dieta y la ingesta de nutrientes esenciales

que conlleva a un aumento del peso corporal favoreciendo la aparición de la obesidad (de Araújo et al., 2015).

En el mismo sentido, en un estudio sobre FMS se ha visto que una mala calidad del sueño se asocia con un aumento de la fatiga y dolor, además de estar asociado a otros trastornos psicológicos como la depresión lo que repercute en una disminución de la calidad de vida (Cervilla et al., 2019; Choy, 2015). De igual manera, en recientes ensayos se ha observado que los pacientes con FMS manifiestan paralelamente los síntomas de dolor, depresión y trastornos del sueño (Bigatti et al., 2008; Keskindag & Karaaziz, 2017). Además de considerar la depresión como un predictor importante de la calidad subjetiva del sueño, pudiendo este trastorno contribuir a las alteraciones del sueño en FMS (Diaz-Piedra et al., 2015; Roizenblatt et al., 2011).

La depresión y la ansiedad son otros de los síntomas asociados a la FMS, cuya prevalencia se estima entre el 18-36% para la depresión y entre el 11.6-32.2% para la ansiedad (Işık-Ulusoy & Işık-Ulusoy, 2019). En relación al sexo, gran parte de los pacientes con FMS aquejados de ansiedad y síntomas depresivos son mujeres postmenopáusicas (Bernik et al., 2013). Su presencia en FMS es elevada, en comparación con grupos de control, y se asocia con síntomas como el dolor, fatiga, calidad del sueño, actividad física, participación social y en la calidad de vida (Borchers & Gershwin, 2015; Clauw, 2014). En un estudio reciente en FMS se encontró un elevado porcentaje de pacientes cumplían los criterios del trastorno depresivo y de ansiedad, 65.7% y 67.9%, respectivamente (Lichtenstein et al., 2018).

De igual manera, se ha visto una estrecha relación entre la magnitud de los efectos negativos de la ansiedad, depresión y estrés con los 3 componentes del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ), dolor, función y síntomas (Bernik et al., 2013; Kuchinad et al., 2007; Kurtze et al., 1999).

La ansiedad y los síntomas depresivos se asocian con un aumento de la percepción de la sensibilidad cuando se aplica presión sobre los TP en pacientes con FMS (Bernik et al., 2013). De ahí que, en la evidencia científica se afirme que la depresión puede contribuir a la experiencia de dolor en sí, hecho observado en gran proporción de personas con depresión que sufren dolor crónico en comparación con grupos sanos (Gündüz et al., 2019).

Por el contrario, en sujetos sin FMS pero con depresión, se observan menos TP, umbrales de dolor más altos y menos evitación ante la exposición de estímulos dolorosos (Bernik et al., 2013). Además, la depresión asociada al dolor se concibe como un factor influyente en la aparición de tristeza, baja autoestima y disminuye la percepción de que el dolor puede ser controlado (Gündüz et al., 2019).

La ansiedad también juega un rol importante en la persistencia del dolor. Se ha hipotetizado que a consecuencia del dolor, las personas experimentan sentimientos de ansiedad, lo que conduce a ser más sensibles y contribuye a la hipervigilancia y evitación de comportamientos o situaciones que puedan causar o aumentar el dolor, lo que provoca un mantenimiento del mismo (Gündüz et al., 2019).

Asimismo, Bernik et al. (2013) sugiere que los mismos factores de riesgo implicados en el desarrollo de la FMS podrían estar relacionados en la etiología de los trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión. De igual manera, sostiene que se ha encontrado una disminución de la sustancia gris en diferentes regiones del cerebro relacionadas con la regulación del estrés, modulación y procesamiento de los estímulos nociceptivos en pacientes con FMS, lo que podría asociarse, a la presencia de síntomas depresivos y ansiedad. Del mismo modo, diversos aspectos psicológicos y psiquiátricos han sido atribuidos a un empeoramiento de la FMS. La comorbilidad de ansiedad y depresión predispone a los pacientes con FMS a estilos de vida que impactan de manera negativa en el curso clínico, calidad de vida y capacidad de trabajo (Bernik et al., 2013).

1.6. Tratamiento y manejo

En los últimos años, el conocimiento de los mecanismos subyacentes al origen de la sintomatología de la FMS ha sufrido un crecimiento relevante, hecho que se atribuye a las diversas investigaciones llevadas a cabo en relación a su fisiopatología y diagnóstico (Häuser et al., 2015). A pesar de ello, el manejo de esta enfermedad sigue siendo un desafío para la comunidad médica. Debido en gran parte, a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas que requieren de una atención que va más allá del tratamiento individualizado, ya que rara vez se pueden controlar todos los síntomas (Atzeni et al., 2019; Häuser et al., 2015).

El objetivo de los profesionales médicos es aliviar el dolor, disminuir los trastornos del sueño y mejorar la función física en FMS a través de la reducción de los síntomas asociados (Bellato et al., 2012). Aunque principalmente tiendan a buscar a través de los fármacos, el alivio de los síntomas, es necesario un enfoque multidisciplinar para la determinación de las diversas estrategias y recomendaciones que permitan el abordaje de esta compleja enfermedad, basadas en la evidencia científica, sin dejar de lado la experiencia clínica y las preferencias de los pacientes (Häuser et al., 2015; Prabhakar et al., 2019).

Respaldadas por una red de metaanálisis previos, las pautas y recomendaciones actuales se centran en una perspectiva multimodal, que combina tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos (Atzeni et al., 2019; Häuser et al., 2015). Aunque, debido a los escasos recursos con los que cuenta la sanidad pública en todo el mundo, se hace necesaria la aplicación de terapias costo-efectivas que junto con ensayos científicos aporten información acerca de las diferentes opciones que generan un máximo beneficio para los pacientes y la sociedad (Häuser et al., 2015).

1.6.1. Tratamiento farmacológico

El uso de fármacos como tratamiento de la FMS incluye, entre otros, aquellos que modulan la neurotransmisión y actúan sobre el dolor y los circuitos emocionales (Atzeni et al., 2019). Una de las premisas básicas que debe regir la terapia farmacológica es el equilibrio entre eficacia y efecto adverso, especialmente aquellos medicamentos que afectan a la fatiga y a la cognición (Häuser et al., 2015). La fatiga y los problemas cognitivos presentes en la FMS, son algunos de los síntomas que suponen un reto para su control y tratamiento que normalmente, se ven agravados por los efectos adversos de los fármacos, ya que a día de hoy, no se dispone de una intervención específica que pueda paliar dichas manifestaciones (Häuser et al., 2015).

Tradicionalmente, el dolor se ha tratado con analgésicos simples, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) u opioides. Debido a que la FMS ha sido asumida por pacientes y médicos como una enfermedad reumática, el estándar de medicación para aliviar el dolor han sido los AINE, a pesar de los considerables efectos adversos a los que están asociados (Häuser et al., 2015). Por ende, se aconseja el uso de opioides débiles como el tramadol, un débil agonista del receptor opioide mu que ha demostrado ser efectivo contra el dolor, sin mostrar alteraciones en la calidad de vida de los pacientes (Atzeni et al.,

2019). En cambio, la utilización de tratamientos como fuertes opioides, ciclobenzaprina, hormona del crecimiento, e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se ha desaconsejado en FMS, a consecuencia del impacto negativo que pueden tener y por los efectos adversos para los pacientes. No obstante, se ha visto que entre el 25-50% de los pacientes con FMS reciben un opioide combinado con tramadol para el control de los síntomas en FMS (Atzeni et al., 2019; Sommer et al., 2012).

Por otra parte, para conocer con totalidad los efectos de un tratamiento requiere de una reevaluación en diferentes ensayos clínicos, además de que se debe prescribir la dosis más baja efectiva, aunque a veces, es más baja que la recomendada en ensayos clínicos (Häuser et al., 2015). Recientemente, se ha recogido en una guía clínica europea una lista de aquellos fármacos recomendados por diferentes revisiones y metaanálisis sobre tratamientos para FMS. En la mencionada guía, se detallan la efectividad y seguridad de diversos fármacos evaluados entre los que se incluyen moduladores del dolor, antidepresivos, hormonas, anticonvulsivos y relajantes musculares (Atzeni et al., 2019).

Algunos de estos tratamientos, han demostrado un efecto beneficioso para el alivio del dolor, concretamente la duloxetina, amitriptilina y pregabalina. Estos dos últimos, no tuvieron el mismo efecto sobre los trastornos del sueño, fatiga y discapacidad asociada a la FMS (Atzeni et al., 2019). Aunque, el uso de la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, es limitado por sus efectos anticolinérgicos y antihistamínicos, como efectos adversos, además de que su administración podría desarrollar taquifilaxia. Asimismo, la amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado efectos positivos sobre la depresión y calidad de vida de los pacientes, además de los síntomas anteriormente mencionados (Atzeni et al., 2019; Chinn et al., 2016; Häuser et al., 2015).

Los antidepresivos y anticonvulsivos han sido estudiados en profundidad como tratamiento para la FMS, al contrario que los cannabinoides y los agonistas de la dopamina (Häuser et al., 2015). En el caso de los cannabinoides, la literatura científica acerca de su efecto e implicaciones es algo escasa. Sin embargo, en un estudio reciente se ha observado que la nabilona, un cannabinoide sintético, ha mostrado efectos positivos en el dolor y en la puntuación del FIQ, resultados que no se podrían extrapolar a todos los pacientes con FMS,

debido al tamaño del ensayo, lo que hace necesario el desarrollo de más estudios con mayor tamaño muestral acerca de los efectos de la nabilona (Chinn et al., 2016).

En el mismo sentido, los antidepresivos han sido recomendados por incrementar los niveles de serotonina y noradrenalina, mostrando efectos en el dolor independientes a los efectos en el estado de ánimo (Häuser et al., 2015). Asimismo, Atzeni et al. (2019) sugiere en uno de sus estudios recientes que la mirtazapina, un antidepresivo adrenérgico antagonista presináptico central con efectos serotoninérgicos y noradrenérgicos, aumenta la respuesta neuronal para emociones positivas y disminuye el procesamiento de estímulos amenazantes, con mejoras en el dolor. Además, este fármaco presenta características sedantes que podrían mejorar los trastornos del sueño. Las propiedades de este antidepresivo han sido contrastadas previamente obteniéndose resultados beneficiosos sobre los síntomas de la FMS como el dolor, trastornos del sueño y calidad de vida de los pacientes, aunque no todos fueron resultados positivos, también se observaron efectos adversos como somnolencia y aumento de peso (Atzeni et al., 2019; Häuser, Walitt, Fitzcharles, & Sommer, 2014).

Por otro lado, pese a que recientemente se ha propuesto como tratamiento para la FMS la pregabalina (un anticonvulsivo) y el milnacipran (un antidepresivo inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina), los resultados obtenidos en cuanto a su efectividad son poco concluyentes. La pregabalina, que ha sido el primer medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, *United States Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de la FMS en 2007 (Chinn et al., 2016), ha demostrado conducir a una ligera reducción del dolor y el sueño, pero tiene efectos limitados sobre la fatiga, depresión, ansiedad y calidad de vida (Atzeni et al., 2019; Chinn et al., 2016; Häuser et al., 2015). En la práctica clínica se utilizan dosis bajas en comparación con los ensayos clínicos, debido a la somnolencia, aumento de peso y edema, como efectos adversos. No obstante, solo una minoría de pacientes informa de los beneficios sustanciales. En estudios anteriores sobre estos medicamentos se indica que hay pocos efectos adversos o interacciones farmacológicas, pero sustanciales que conducen a la interrupción del tratamiento o fracaso para lograr dosis óptimas (Atzeni et al., 2019; Häuser et al., 2015).

Adicionalmente, podrían utilizarse otro tipo de fármacos como la naltrexona, tranquilizantes, agentes dopaminérgicos o antagonistas de los receptores 5-hidroxitriptamina-3 (Häuser et al., 2015) . Por su parte, la naltrexona como antagonista opioide, ha demostrado tener resultados efectivos en relación al dolor en FMS, al contrario que sobre la fatiga y los trastornos del sueño (Atzeni et al., 2019). En el caso del agente dopaminérgico pramipexol (agente dopaminérgico), obtuvo resultados favorables, asociándose con una mejoría sobre el dolor en los pacientes, aunque no uso no fue continuo debido a los efectos gastrointestinales (Atzeni et al., 2019).

1.6.2. Tratamiento no farmacológico

Generalmente, existe mayor evidencia científica acerca del efecto de algunos fármacos en comparación con la literatura disponible sobre las diversas estrategias no farmacológicas actuales. Asimismo, se ha demostrado el efecto beneficioso de las terapias cognitivo conductuales (TCC) para el dolor, estado de ánimo y función (Häuser et al., 2015). Igualmente, se ha sugerido que la actividad física posee un perfil adecuado para su prescripción para la FMS, gracias a su eficacia y ausencia de efectos adversos (Atzeni et al., 2019; Chinn et al., 2016). Del mismo modo, terapias psicológicas de tercera generación como la aceptación y compromiso, y/o el mindfulness basado en la reducción del estrés también han sido propuestas como tratamientos coadyuvantes (Häuser et al., 2015; Perrot & Russell, 2014).

Además, uno los aspectos más relevantes para el manejo de la enfermedad es la educación al paciente, que promueve la autoeficacia, autocontrol, validez de los síntomas, actividad física y comportamientos relacionados con la salud, además de favorecer el desarrollo técnicas de autogestión para mantener un funcionamiento activo en las actividades de la vida diaria. De igual manera, se ha postulado que los tratamientos no farmacológicos pueden ofrecer una gama amplia de alivio de los síntomas y beneficios para la salud general. Además, las TCC resultan mucho más rentables que otros medicamentos recomendados por FDA. Del mismo modo, se recomienda la inclusión de, al menos, una terapia educativa o psicológica y un ejercicio terapéutico dentro de los programas de terapia cognitiva-conductual (Häuser et al., 2015).

A su vez, las terapias mencionadas como coadyuvantes a los fármacos tienen que ser llamativas para los pacientes. Algunas de las actividades acuáticas o de meditación que

incluyen movimientos como el Tai Chi, pueden ser una opción recomendable. También, la participación en programas comunitarios de ejercicios podría favorecer la implicación del paciente como persona activa, dejando de lado el rol de enfermo y promover el contacto social. No obstante, estos programas y la elección de la actividad física deben ser seleccionados acorde con los intereses del paciente, para mantener su asistencia, participación activa y el cumplimiento de las pautas establecidas (Häuser et al., 2015).

En relación a la TCC, Atzeni et al. (2019) sugiere que la TCC que se centra en estrategias de afrontamiento, control emocional y psicología cognitiva ha mostrado tener éxito en el manejo de los trastornos del estado de ánimo y discapacidad en los pacientes con FMS (Atzeni et al., 2019). Asimismo, se han observado mejoras en la reducción de los trastornos del sueño y disminución de los síntomas depresivos asociados a FMS (Bellato et al., 2012). Además, la TCC demostró tener una gran rentabilidad, en comparación con otros tratamientos tanto directa como indirectamente (Atzeni et al., 2019).

La actividad física como terapia complementaria al tratamiento farmacológico de la FMS, ha presentado resultados significativos. Chinn et al. (2016) postula que la realización de ejercicio aeróbico, entrenamientos de resistencia o de flexibilidad han mostrado unos efectos positivos para los pacientes con FMS (Chinn et al., 2016). Además, dos meta-análisis concluyen que el ejercicio aeróbico podría tener mejoras en la función física y en el dolor en FMS, asimismo, los ejercicios de resistencia moderados podrían afectar de manera positiva al dolor, función física y sensibilidad. Además de ello, la actividad física en medios acuáticos como la acuaterapia o hidroterapia, podrían favorecer el dolor, rigidez, fuerza muscular y el bienestar general del paciente (Bellato et al., 2012). Los programas de ejercicios acuáticos que utilizan las propiedades del agua en combinación con una serie de ejercicios físicos deben de ser diseñados por un profesional cualificado, para mejorar la función de los pacientes. No obstante, la evidencia científica disponible acerca de la repetición y duración de los programas es escasa (Bellato et al., 2012).

Los resultados en la aplicación de la balneoterapia o spa terapia, que utiliza las propiedades físico-químicas del agua minera natural o agua termal para el baño, inhalación o para beber, no han sido concluyentes en FMS. Sin embargo, respecto al uso de las aguas termales o agua caliente, se ha demostrado que los estímulos con calor provocan un efecto analgésico en las terminaciones nerviosas promoviendo un aumento del umbral del dolor,

además de un alivio de los espasmos musculares. En la misma línea, diversos hallazgos han apoyado los efectos clínicamente positivos de la spa terapia en FMS (Bellato et al., 2012).

Por otra parte, se han documentado resultados beneficiosos para el manejo de los síntomas de la FMS a través de técnicas de relajación como la meditación. El Mindfulness basado en la Reducción del Estrés se centra en el funcionamiento psicológico y fisiológico de los pacientes mostrando en la literatura científica resultados positivos en la reducción del estrés percibido y del dolor, calidad de vida, fatiga y severidad de los síntomas (Prabhakar et al., 2019). La reducción del dolor también se ha observado como resultado de las terapias de realidad virtual. La realidad virtual modula la percepción del dolor al influir en la atención, concentración y emociones. Por lo tanto, actuando a través de un mecanismo que no involucra directamente la vía nociceptiva puede representar una herramienta válida para su prescripción en condiciones de dolor crónico como la FMS (Atzeni et al., 2019).

Por otro lado, el Tai Chi podría ser una de las modalidades de tratamiento para la FMS. En recientes estudios sobre la utilización del Tai Chi en comparación con técnicas de estiramiento y educación al bienestar en pacientes con FMS, se han observado mejoras en los síntomas, función física, calidad del sueño, autoeficacia y movilidad funcional (Bellato et al., 2012). Los hallazgos en los efectos del Tai Chi en la movilidad funcional, sugieren que la práctica de esta terapia podría disminuir el riesgo de caídas y las dificultades en la realización de actividades diarias de los pacientes (Bellato et al., 2012). Prabhakar et al. (2019) afirma que el Tai Chi es una herramienta que debe ser incluida en las recomendaciones de primera línea para el tratamiento no farmacológico de la FMS, debido tanto a sus mejoras en los síntomas y resultados en el FIQ, como a su efectividad y costo.

La acupuntura y el masaje, son otras de las terapias no farmacológicas para la FMS (Chinn et al., 2016; Prabhakar et al., 2019). La acupuntura es definida como una de las formas de medicina tradicional China, que implica la colocación de agujas en diferentes zonas del cuerpo. El objetivo de este tipo de tratamiento es reducir el dolor. Además, se ha observado que uno de cada cinco pacientes con FMS usa la acupuntura dentro de los dos años tras el diagnóstico de la enfermedad (Prabhakar et al., 2019). Teóricamente se ha considerado que su aplicación reduce la inflamación, provocando la liberación de endorfinas y profiriendo un estado de tranquilidad mental (Chinn et al., 2016).

La literatura científica disponible reveló que la acupuntura mejora los síntomas de la FMS como la rigidez, dolor, trastornos del sueño y bienestar general de los pacientes, siendo una terapia con reducidos efectos adversos además de que su combinación con algunos tipos de medicación podría incrementar el umbral de dolor (Prabhakar et al., 2019).

El masaje como terapia complementaria también presenta un reducido riesgo de efectos adversos. Existen diferentes tipos de masaje como el shiatsu, drenaje linfático manual, terapia de liberación miofascial, masaje sueco y el masaje de tejido conectivo, entre otros, aunque sus efectos en FMS no han sido estudiados en profundidad (Chinn et al., 2016; Prabhakar et al., 2019). La evidencia científica sugiere que el masaje chino mejora la fatiga, ansiedad, trastornos del sueño y síntomas depresivos de los pacientes con FMS. Además, distintos tipos de masaje profieren mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes. A su vez, se ha demostrado que la terapia de liberación miofascial es muy beneficiosa para la mejora de los síntomas de los pacientes, disminuyendo el dolor, ansiedad y depresión (Chinn et al., 2016).

1.7. *Obesidad y fibromialgia*

La obesidad es considerada una enfermedad compleja caracterizada por la acumulación de grasa en el tejido adiposo (Ursini et al., 2011). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima la prevalencia de la obesidad entre los adultos en un 13% en la población general, y en España el 27,1% de la población padece obesidad o sobrepeso (Vilallonga et al., 2019). Del mismo modo, en estudios previos se ha concluido que las personas con obesidad manifiestan mayores niveles de dolor musculoesquelético y disfunción física en comparación con aquellas que tienen un peso normal (Arreghini et al., 2014).

La obesidad aparece frecuentemente en FMS, aproximadamente el 30-40% de los pacientes tienen sobrepeso (Arreghini et al., 2014), con consecuencias que podrían afectar negativamente al impacto de la enfermedad, la calidad de vida y el funcionamiento físico de las personas con FMS (Segura-Jiménez et al., 2016).

Aceptada como un obstáculo para el manejo del dolor, la obesidad aparece relacionada en FMS con altos niveles de dolor, aumento del recuento de puntos sensibles depresión y con un bajo rendimiento físico (Aparicio et al., 2014). En comparación con sujetos sanos, los pacientes obesos y con sobrepeso podrían presentar una disminución de los umbrales

de dolor, aumentando la percepción del mismo (Gota et al., 2015; Yunus et al., 2002). Por otro lado, la obesidad también se ha asociado significativamente con la fatiga (Aparicio et al., 2014; Cordero et al., 2014) y con las alteraciones del sueño, como la privación del mismo o la somnolencia en mujeres con FMS (de Araújo et al., 2015).

En mujeres con FMS, la grasa corporal está asociada con la fatiga y contribuye a una reducida participación en las actividades físicas diarias (Dailey et al., 2016; Segura-Jiménez et al., 2016). De igual manera, la asociación entre obesidad, dolor y baja calidad en el sueño ha sido contrastada a través de diversos ensayos, en los que también se ha observado que el aumento de peso puede incrementar la fatiga y disfunción física (Choy, 2015; Okifuji et al., 2010; Roizenblatt et al., 2011).

Sin embargo, no se han esclarecido las causas de la obesidad en FMS, aunque diversos factores como la reducida actividad física, estrés, depresión, ansiedad y los trastornos del sueño han sido relacionados con el peso corporal en FMS (Vincent et al., 2014). Asimismo, se ha hipotetizado que, a consecuencia del dolor presente en FMS, los pacientes reducen su actividad física y adquieren un estilo de vida sedentario y con ello el aumento de peso (Koçyiğit & Okyay, 2018). Además, se ha visto en investigaciones previas que un alto porcentaje (60-70%) de personas con obesidad y sobrepeso tienen elevado riesgo de sufrir FMS, sobre todo, aquellas que son físicamente inactivas (C.-H. Kim et al., 2012a; Segura-Jiménez et al., 2016).

Generalmente, para la medición cuantitativa de la obesidad se ha utilizado el índice de masa corporal (IMC) (Yunus et al., 2002). El IMC se ha considerado como la herramienta más utilizada para medir el estado de obesidad de las personas y clasificarlas según su peso en relación a la altura en: bajo peso, normopeso y sobrepeso (Yunus et al., 2002). Además, la evidencia sugiere que el IMC se asocia significativamente con las manifestaciones clínicas de la FMS (Koçyiğit & Okyay, 2018) y con una reducida calidad de vida afectando a los componentes físicos y psicológicos de los pacientes (C.-H. Kim et al., 2012a). Frecuentemente las mujeres con FMS presentan una composición corporal “desfavorable”, caracterizada por un alto IMC y un alto porcentaje de grasa corporal (Gavilán-Carrera et al., 2019). Síntomas como la sensibilidad al dolor, discapacidad, TP, fuerza física y baja calidad de vida se relacionan positivamente con el IMC (Alciati et al., 2018; Fred-Jiménez et al., 2016). Asimismo, se ha documentado que un elevado IMC se relaciona con una reducida

actividad física y con la disminución del umbral de dolor (Mork et al., 2010), además de mantener una relación inversa con calidad del sueño, y asociarse significativamente con niveles altos de depresión y ansiedad (Koçyiğit & Okyay, 2018).

De igual manera, se ha determinado que el IMC es un factor de riesgo para la FMS y que entre el 60-70% de mujeres con sobrepeso u obesidad presentan un alto riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con mujeres con normopeso (C.-H. Kim et al., 2012a). En el mismo sentido, el dolor extendido aparece relacionado con el IMC. Sin embargo, aún no se han establecido los mecanismos que podrían dar explicación a esta asociación, aunque se han barajado diversas hipótesis en relación con la sensibilidad al dolor, reducida actividad física y función endocrina alterada (Gota et al., 2015).

1.8. Salud Ósea y Fibromialgia

La presencia de manifestaciones clínicas como dolor, fatiga, depresión y una reducida actividad física en FMS podrían conducir a una disminución de la resistencia muscular y favorecer el desarrollo de enfermedades como la osteoporosis (Tander et al., 2010). La osteoporosis es una enfermedad esquelética crónica caracterizada por baja densidad mineral ósea (DMO) y deterioro de la microestructura ósea que incrementan la fragilidad del hueso (Tander et al., 2010).

Normalmente, suele aparecer en mujeres posmenopáusicas y aumenta el riesgo de sufrir fracturas (Muñoz-Torres et al., 2005). La osteoporosis es conocida como una enfermedad silenciosa (Catalano et al., 2017; Heidari et al., 2015). El síntoma más prevalente entre los pacientes diagnosticados de osteoporosis es el dolor de espalda, como consecuencia de deformidades en los huesos, desequilibrio en las articulaciones y tensión en las estructuras anexas (Catalano et al., 2017).

En la literatura científica disponible, aún no se ha esclarecido la relación entre FMS y osteoporosis (Garip Cimen et al., 2015; Tander et al., 2010; Upala et al., 2017). Aunque, los síntomas presentes en la FMS, podrían constituir factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis y la consecuente disminución de la DMO (Lee & Song, 2017; Upala et al., 2017).

Tal como se ha mencionado anteriormente, las personas con FMS muestran un elevado IMC (Koçyiğit & Okyay, 2018; Wee, Sng, Shen, Lim, Singh, & De, 2013), que en diversos

estudios observacionales es considerado como un factor de riesgo modificable que afecta a la DMO (Menzel et al., 2015; Wee, Sng, Shen, Lim, Singh, & De, 2013). Asimismo, en estudios previos se ha constatado que un alto IMC y un aumento del peso corporal se relacionan con la presencia de una reducida masa ósea (Wee, Sng, Shen, Lim, Singh, & De, 2013).

Otro de los factores que influyen en los niveles bajos de DMO, es la escasa o inexistente actividad física por la que se caracterizan los pacientes con FMS (Segura-Jiménez et al., 2015; Wee, Sng, Shen, Lim, Singh, & De, 2013). Como consecuencia de la movilidad alterada, los pacientes con FMS obtienen menos exposición a la luz solar y, por lo tanto, bajos niveles de vitamina D, que también es un factor de riesgo de baja DMO (Olama et al., 2013). Diversos autores, encontraron en sus estudios la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la actividad física moderada y la DMO (Wee, Sng, Shen, Lim, Singh, & Das De, 2013).

Además, se ha demostrado que las dos enfermedades, FMS y osteoporosis, aparecen frecuentemente en mujeres (Lee & Song, 2017; Wolfe et al., 2011). Asimismo, diferentes estudios han descrito la disminución de la DMO en diferentes zonas anatómicas como la cadera y la columna vertebral de mujeres con FMS (Upala et al., 2017).

Por otra parte, la obesidad aparece estrechamente relacionada con niveles bajos de DMO (Fassio et al., 2018; Heidari et al., 2015) y aparece frecuentemente en mujeres con FMS y osteoporosis (Heidari et al., 2015). Para explicar la asociación de la obesidad y la baja DMO, se ha hipotetizado que como consecuencia de los cambios hormonales durante el periodo postmenopáusico se produce un aumento de la masa corporal y disminuye la masa ósea (Heidari et al., 2015).

Sin embargo, en la literatura científica se observan resultados contradictorios acerca de la relación entre FMS y DMO. (Babu et al., 2015; Olama et al., 2013). (Lee & Song, 2017; Upala et al., 2017). Ante ello, se han hipotetizado diversas causas como la representatividad de la muestra, la heterogeneidad clínica y el poder estadístico (Lee & Song, 2017).

1.9. Actividad física y fibromialgia

En la misma línea, se ha evidenciado que uno de los factores intervinientes en la modulación del dolor es la actividad física (Segura-Jiménez et al., 2016). De hecho, una reducida actividad física influye de manera significativa en la sensibilidad al dolor en FMS,

estableciendo una relación inversa (Okifuji et al., 2010; Segura-Jiménez et al., 2016). Los pacientes no realizan actividad física para mitigar el dolor, sin embargo, esto hace que los síntomas empeoren (Vincent et al., 2014).

En estudios previos se ha demostrado la efectividad de la actividad física en la pérdida de peso, reducción del dolor, impacto de la FMS y la depresión (Segura-Jiménez et al., 2016). Autores como Senna et al. (2012) concluyeron que la pérdida de peso en pacientes obesos con FMS mejora significativamente la depresión, calidad del sueño y en el recuento de puntos sensibles. Asimismo, Okifuji et al. (2010) afirman que una elevada actividad física se asocia con bajos niveles de dolor en mujeres con FMS, lo que podría atribuirse al efecto antiinflamatorio de la actividad física. La actividad física a través de la liberación de mioquinas, péptidos que liberan los músculos durante la realización de ejercicio, produce una reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias, disminuyendo los procesos de neuroinflamación que favorecen la presencia de hiperalgesia, alodinia y dolor crónico (Coskun Benlidayi, 2019; Ernberg et al., 2016).

Sin embargo, los pacientes con FMS frecuentemente mantienen un estilo de vida sedentario a consecuencia del dolor, fatiga y comorbilidades psicológicas como depresión, catastrofización y miedo al movimiento (Garip Cimen et al., 2015; Merriwether et al., 2018). En la evidencia disponible se ha encontrado que los pacientes invierten el 48% de su tiempo en realizar actividades sedentarias y presentan un bajo rendimiento físico (Álvarez-Gallardo et al., 2017; Segura-Jiménez et al., 2015).

De hecho, se ha demostrado en un reciente estudio que las mujeres con FMS son mucho más sedentarias y realizan menos actividad física (Segura-Jiménez et al., 2015). Además, se ha postulado que a medida que el IMC aumenta, a los pacientes les resulta más complicado ser más activos, lo que podría tener consecuencias en el impacto de la enfermedad (Vincent et al., 2014).

La falta de actividad física es uno de los mayores problemas de este siglo y se ha asociado directamente con el empeoramiento de la percepción del dolor en mujeres con FMS (Álvarez-Gallardo et al., 2017; Segura-Jiménez et al., 2015). Por el contrario, se ha determinado que el mantenimiento de un estilo de vida físicamente activo podría ayudar en el manejo del dolor y otros síntomas a los pacientes con FMS y mejorar su rendimiento físico en las actividades de su vida diaria (Umeda et al., 2015). Además, la AF se incluye en

los programas de tratamiento no farmacológicos de la FMS, debido a que la práctica regular aporta efectos beneficiosos para los pacientes (Ernberg et al., 2016). A su vez, la actividad física podría ser una herramienta útil en el diagnóstico de la FMS (Álvarez-Gallardo et al., 2017).

1.10. Dieta y Fibromialgia

La relación entre la nutrición y la salud ha sido demostrada fehacientemente a lo largo de los últimos años (Rossi et al., 2015). La adecuada nutrición y realización de actividad física regular son dos pilares básicos para el desarrollo de un estilo de vida saludable y la prevención de enfermedades que aquejan a la sociedad actual (Xiang et al., 2019).

Investigaciones previas, postulan que un patrón dietético saludable y una adherencia adecuada a la dieta mediterránea podría mejorar la severidad de los síntomas en pacientes con FMS (L.-I. Arranz et al., 2010). Del mismo modo, se ha demostrado que el curso clínico de la FMS en mujeres puede verse afectado por diversos patrones alimenticios, aunque es difícil asociar la enfermedad con un desequilibrio dietético específico (Bjorklund et al., 2018).

Sin embargo, la evidencia científica sugiere que los pacientes con FMS presentan mala calidad en la dieta, debido a la baja ingesta de carbohidratos, lípidos, proteínas y micronutrientes (Batista et al., 2016). De igual manera, Bjorklund et al. (2018) afirma que un desequilibrio en la ingesta de nutrientes como vitaminas y minerales puede jugar un rol importante en la FMS, principalmente en la severidad de los síntomas, como es el caso del dolor muscular que se relaciona con deficiencias de aminoácidos, vitaminas (B y D), magnesio (Mg) y selenio (Se) en pacientes con FMS.

Basándonos en hipótesis propuestas para explicar el desarrollo del síndrome, se ha encontrado un alto nivel de estrés oxidativo y baja capacidad antioxidante en pacientes con FMS, debido a los bajos niveles de Mg y Se, que son considerados radicales libres que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Rossi et al., 2015). Aunque el mecanismo no está definido, se ha concluido que la suplementación con micronutrientes con función antioxidante puede tener efectos positivos para la FMS (L. Arranz et al., 2012; Rossi et al., 2015). De hecho, en un trabajo de Arranz et al. (2012) se postula que la gran mayoría de

pacientes con FMS cambió su dieta como estrategia para controlar los síntomas, además de obtener mejoras en la toma de suplementación nutritiva.

Por otra parte, las dietas vegetarianas y veganas han resultado ser beneficiosas para la FMS, aunque se ha presupuesto que parte de esa mejoría podría ser consecuencia de la pérdida de peso más que de la composición de la dieta (Timmerman et al., 2013). En cambio, las manifestaciones clínicas de la FMS se ven mejoradas por la dieta vegetariana, como consecuencia de su bajo contenido en grasas y proteínas, niveles altos de fibra, vitaminas, antioxidantes y minerales (Batista et al., 2016). Además, en ensayos previos en mujeres con FMS se ha sugerido que el consumo de frutas, vegetales y legumbres con alto contenido en proteínas vegetales favorece la salud de las personas con FMS (Batista et al., 2016).

Del mismo modo, Silva et al. (2019) defiende que una dieta vegetariana e hipocalórica podría mejorar la repercusión del dolor en los pacientes con FMS (Silva et al., 2019). De igual manera, un estudio reciente sugiere que el mantenimiento de un patrón dietético sano con la reducción de ácidos grasos poliinsaturados y suplementos nutricionales, acompañado de la realización de ejercicio físico regular, podría tener efectos satisfactorios en los síntomas de la FMS (Bjorklund et al., 2018; Timmerman et al., 2013).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. Justificación y Objetivos

2.1. Justificación

La FMS es considerada como una enfermedad incapacitante debido principalmente a los efectos negativos de su sintomatología y comorbilidades asociadas que interfieren en la funcionalidad de las personas, mermando diversas esferas de su vida cotidiana afectando al desempeño laboral y social. La evidencia científica disponible sugiere la existencia de diversas hipótesis que intentan dar explicación a la etiopatogenia de la enfermedad, concretamente al origen del dolor crónico característico de la FMS. Sin embargo, a día de hoy, la etiología del dolor en FMS así como sus determinantes aún no se ha esclarecido.

La obesidad y el sobrepeso aparecen frecuentemente en FMS, pudiendo tener consecuencias negativas en la severidad de los síntomas asociados de la FMS, como el dolor, fatiga y alteraciones en el sueño. Además, la influencia de la FMS en el desarrollo de otras enfermedades como la osteoporosis es poco conocida. Asimismo, el papel que juega el dolor, la composición corporal, la dieta y la actividad física en la salud ósea de los pacientes con FMS aún no se ha determinado. En base a la escasez de investigaciones en esta área se proponen las siguientes hipótesis de estudio.

La primera hipótesis de la presente tesis doctoral fue la existencia de relación entre los niveles de masa ósea y la mecanosensibilidad periférica y los síntomas de severidad de la enfermedad.

La segunda hipótesis se centró en la posible asociación entre los niveles de masa ósea y la composición corporal, la adherencia a la Dieta Mediterránea y el nivel de actividad física en pacientes con FMS.

La tercera y última hipótesis del presente trabajo asume una la influencia de la presencia de obesidad/sobrepeso así como el IMC y parámetros de composición corporal en el dolor, severidad de la enfermedad, la fatiga, sueño y ansiedad en pacientes con FMS.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

- Analizar la mecanosensibilidad al dolor, la masa ósea, la composición corporal, la dieta, la actividad física y la severidad de los síntomas en mujeres con FMS en comparación con sujetos sanos.

2.2.2. Objetivos específicos

- Evaluar los niveles de masa ósea en mujeres con fibromialgia y controles sanos.
- Determinar la posible relación entre el estado óseo y los PPT, el recuento de puntos sensibles, el dolor global percibido y la severidad de la enfermedad en mujeres con FMS.
- Investigar el impacto de parámetros de composición corporal, la adherencia a la dieta mediterránea y la actividad física en la salud ósea en mujeres con FMS.
- Evaluar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en una cohorte de mujeres con FMS, así como su relación con características de la FMS como el recuento de puntos sensibles, el dolor global percibido, la severidad de la enfermedad, la calidad del sueño y la ansiedad.
- Examinar la relación entre el IMC y parámetros de composición corporal con características de la FMS incluyendo el recuento de puntos sensibles, el dolor global percibido, la severidad de la enfermedad, la calidad del sueño y la ansiedad en una población de mujeres con FMS y controles.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

3. Metodología y Resultados

Las tablas 1,2 y 3 muestran una visión global de la metodología llevada a cabo en las tres publicaciones incluidas en la presente tesis doctoral.

Publicación 1: “Associations between bone mass in women with fibromyalgia and widespread pressure pain hypersensitivity, tenderness, perceived pain level, and disability”

Este estudio observacional, se ha publicado en la revista científica *Biological Research for Nursing* (Factor de Impacto JCR 1.789; categoría NURSING-SCIE (35/123); Q2/T1). A continuación, en la **Tabla 1** se muestra la metodología desarrollada.

Tabla 1. Resumen Metodología y Resultados Publicación 1

PUBLICACIÓN	DISEÑO	PARTICIPANTES	PROCEDIMIENTO	VARIABLES	METODOLOGÍA
Associations between bone mass in women with fibromyalgia and widespread pressure pain hypersensitivity, tenderness, perceived pain level, and disability.	Estudio de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres con FMS (n=95) Grupo control (n=108) 	<ul style="list-style-type: none"> Características demográficas y clínicas registradas: <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Altura - Peso. - IMC - Fractura previa - Nivel Actividad Física 	<ul style="list-style-type: none"> Masa ósea Dolor percibido Umbral de dolor Impacto de FMS 	<ul style="list-style-type: none"> Densitómetro óseo por ultrasonido Achilles (Lunar Corp. Madison WI, USA) Escala Visual Analógica (100mm) Algómetro digital (Storz Medical AG, Tagerwilen, Switzerland) Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ)

FMS: Fibromialgia, IMC: índice de masas corporal.

Associations Between Bone Mass in Women With Fibromyalgia and Widespread Pressure Pain Hypersensitivity, Tenderness, Perceived Pain Level, and Disability

María Corre-Rodríguez, Jamal El Mansouri-Yachou, Rosa María Tapia-Haro, Francisco Molina, Blanca Rueda-Medina and María Encarnación Aguilar-Ferrándiz

Abstract

This study aimed to evaluate the impact of fibromyalgia syndrome (FMS) on bone mass assessed by calcaneal quantitative ultrasound (QUS) in pre- and postmenopausal women and determine whether there are associations between bone status and pressure pain thresholds (PPTs), tender point counts (TPCs), self-reported global pain, or disease severity. Ninety-five women with a diagnosis of FMS and 108 healthy controls matched on menopause status were included in this cross-sectional study. PPT and TPC were measured by algometry pressure. Self-reported global pain and disease severity were evaluated by Visual Analogue Scale and Fibromyalgia Impact Questionnaire, respectively. Bone mass was assessed with calcaneus QUS. Broadband ultrasound attenuation (BUA; dB/MHz) and speed of sound (SOS; m/s) were significantly lower in the FMS patients compared with controls ($p = .027$ and $p = .003$, respectively). Linear regression analysis revealed that all PPTs were significantly associated with the BUA parameter after adjustments for body mass index (BMI), menopause status, and physical activity in women with FMS ($p < .05$). TPC was also significantly associated with BUA after adjustments for covariables ($\beta = .241$, 95% confidence interval [0.333, 3.754], $p = .020$). No significant differences were found between any QUS measurements and global pain or disease severity. Calcaneal BUA and SOS values were lower in women with FMS compared to healthy controls, and decreased pain thresholds and higher TPCs were associated with lower calcaneal BUA values. Low pain thresholds might be independent predictors for low bone mass in FMS women.

Keywords

Calcaneal quantitative ultrasound, pressure pain threshold, tender point counts, visual analogue Scale, disease severity, fibromyalgia

Background

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic generalized pain condition characterized by widespread musculoskeletal pain, decreased pain threshold, increased tenderness at multiple points, and additional symptoms including fatigue, sleep disturbances, and depression (Wolfe et al., 2010). A large majority (85–90%) of fibromyalgia patients are women (Wolfe, Ross, Anderson, Russell, & Hebert, 1995). Reported prevalence of FMS in the U.S. general population is 2% (3.4% in women vs. 0.5% in men). In the Spanish population, researchers have estimated the prevalence of FMS to be 2.4%, with 4.2% for women and 0.2% for men (Mas, Carmona, Valverde, & Ribas, 2008). The etiopathology of FMS remains unclear, but genetic and environmental factors may each play a role (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006).

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mineral density (BMD) and deterioration of bone microstructure that increase the risk of bone fragility (Cosman et al., 2014). It has been associated with several rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis (Lodder et al., 2004), systemic lupus erythematosus (Panopalis & Yazdany, 2009), and systemic sclerosis (Avouac et al., 2012). Like other rheumatic diseases, FMS is increasingly thought to be associated with osteoporosis (Upala, Yong, & Sanguankeo, 2017). Some studies have suggested that patients with FMS are at increased risk of developing osteoporosis (Babu, Ikbali, Noone, Joseph, & Danda, 2015; Garip Cimen, Eser, Sayin, Bodur, & Cavusoglu, 2015; Olama, Senna, Elarman, & Elhawary, 2013; Swezey & Adams, 1999; Tander et al., 2010), but others have had discrepant or conflicting results (Al-Allaf, Mole, Paterson, & Pullar, 2003; Jacobsen et al., 1993; Jensen, Wittrup, Bliddal, Danneskiold-Samsøe, & Faber, 2003; Zerahn, Bliddal, Møller, Borgwardt, & Danneskiold-Samsøe, 2001).

The mechanisms linking the two diseases are undetermined, though authors have proposed possible hypotheses. Depression, fatigue, muscular stiffness, and irritable bowel syndrome are frequently reported by patients with FMS and may constitute risk factors for developing osteoporosis (Goldenberg, 1989; Yunus, Ahles, Aldag, & Masi, 1991; Yunus, Masi, & Aldag, 1989). Furthermore, most FMS patients

report decreased physical activity (PA) because exercise aggravates their pain, and a sedentary lifestyle is a well-known risk factor for osteoporosis (Kop et al., 2005; Mengshoel, Vøllestad, & Førre, 1995). As a consequence of the impaired mobility, patients with FMS get less sunlight exposure and, therefore, have lower vitamin D levels, which is also a risk factor for low BMD (Olama et al., 2013). Both FMS and osteoporosis are more prevalent among women (Wolfe et al., 2010).

Some researchers have examined the relationships between bone mass and the clinical features of FMS including global pain, tender point count (TPC), and disease severity and have reported conflicting results (Babu et al., 2015; Garip Cimen et al., 2015; Jensen et al., 2003; Olama et al., 2013; Tander et al., 2010). Tander et al. (2010) did not identify a correlation between BMD values and pain Visual Analogue Scale (VAS) scores or disease severity, whereas other studies have reported positive relationships between BMD and VAS and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) scores (Babu et al., 2015; Garip Cimen et al., 2015; Jensen et al., 2003; Olama et al., 2013). Patients with FMS also have decreased pain thresholds (Chinn, Caldwell, & Gritsenko, 2016), commonly measured as pressure pain threshold (PPT), which evaluates tenderness symptoms and pressure algometry (Chesterton, Sim, Wright, & Foster, 2007). To date, however, there have been no studies exploring its influence on bone mass in FMS patients. Therefore, in the present study, we aimed to evaluate the impact of FMS on bone mass in pre- and postmenopausal women by determining whether there are associations between bone status assessed by calcaneal quantitative ultrasound (QUS) and PPT, TPC, self-reported global pain, or disease severity.

Method

Participants

We enrolled a total of 95 women with a diagnosis of FMS according to the American College of Rheumatology (ACR) 1990 criteria and 108 healthy controls matched on menopause status, aged between 30 and 70 years, in this case-control study. We identified women with FMS through two associations for FMS patients in Spain (Asociación Granadina de Fibromialgia and Asociación de Fibromialgia de Jaén) and recruited controls from friends and relatives of the patients, friends, and

colleagues of controls, and Faculty of Health Sciences (University of Granada) employees. Exclusion criteria included (1) any medical condition that affects bone metabolism (renal disease, liver disease, hypogonadism, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, etc.), (2) history of medication known to affect bone health (glucocorticoids, methotrexate, bisphosphonate, calcitonin, estrogen, etc.), (3) any fracture in the past 12 months, and (4) prolonged periods of immobilization in the past 12 months. Study procedures only required one study visit to the Faculty of Health Sciences for each participant. During the visit and before completing any measures, study personnel explained the study, answered the participant's questions, and obtained written informed consent. Participants did not receive any financial incentive for their involvement in the study, but they were given a free bone mass status checkup. The Ethics Committee of the University of Granada approved the study, and we performed the research in strict compliance with the international code of medical ethics established by the World Medical Association and the Declaration of Helsinki.

Demographic and Clinical Variables

Participants completed structured questionnaires regarding medical history, medications, time since fibromyalgia diagnosis, alcohol intake, and cigarette smoking. To assess PA, we used the self-administered short version of the International PA Questionnaire. Scores on the questionnaire are valid and reliable for measuring PA in European adult populations (Craig et al., 2003). The questionnaire allows for the calculation of total hours spent performing vigorous and moderate PA and walking over the past 7 days. We calculated a metabolic equivalent (MET) minute by multiplying the respective total minutes with the MET value of vigorous PA (MET=8.0), moderate PA (MET=4.0), and walking (MET= 3.3) and then summing the three. We measured body weight (kg) twice (without shoes and in lightweight clothes) to the nearest 0.1 kg using a body composition analyzer (TANITA BC-418MA®). To measure height, we used a Harpenden Stadiometer (Holtain 602VR®), asking each participant to stand erect with their back, buttocks, and heels in continuous contact with the vertical height rod of the stadiometer and their head orientated in the Frankfurt plane. We measured height twice, without shoes, to the nearest 0.5 cm. We used the average of the two values for weight and

height to calculate body mass index (BMI) as weight over height squared (kg/m^2). The same trained research assistant performed all the measurements.

Calcaneal QUS

We assessed bone mass by QUS measurements at the calcaneus using the Achilles ultrasound bone densitometer (Lunar Corp. Madison, WI, USA) following the manufacturer's instructions. The QUS method is a non-invasive, portable, inexpensive, and useful tool for assessing bone mass as an alternative to dual-energy X-ray absorptiometry (Krieg et al., 2008). Calcaneus QUS provides information about microstructure, elasticity, and connectivity of bone through different parameters including broadband ultrasound attenuation (BUA, dB/MHz) and speed of sound (SOS, m/s). The densitometer automatically calculated the stiffness index (SI, %), a function of the BUA and SOS measurements. We calibrated the device daily with the physical phantom provided by the manufacturer and carried out quality control checks each day. We used the non-dominant heel for our measures unless it was the site of a previous fracture or was otherwise unsuitable.

PPT and TPC

Pressure algometry is a quantitative method for assessment of tenderness commonly used in clinical practice (Chesterton et al., 2007). PPT is defined as the minimal amount of pressure at which the sensation of pressure changes to pain (Vanderweeën, Oostendorp, Vaes, & Duquet, 1996). In the present study, we used a digital pressure algometer that consists of a 1-cm^2 rubber disk attached to a strain gauge that displays values in kilopascal (Storz Medical AG, Tagerwil, Switzerland). We determined participants' PPTs by gradually increasing the pressure provided by the algometer (at a rate of $1\text{ kg}/\text{s}$) until the point when the sensation first became painful (participants were instructed to say "Stop" at this point). We assessed PPT bilaterally over the 18 tender points considered by the ACR for FMS diagnosis. In each participant, we performed three PPT trials with a 30-s resting period between them. We calculated the mean of the three trials to use for the main analysis. Research has shown the reliability of pressure algometry to be high when measured multiple times on the same day (intraclass correlation coefficient: .91; Chesterton et

al., 2007) and across 4 separate days (intraclass correlation coefficient: .94–.97; Jones, Kilgour, & Comtois, 2007).

To calculate TPC, we counted the total number of positive tender points across the 18 pressure points we assessed for PPT. We considered a tender point to be positive if a participant reported “pain” at or below a pressure of 4 kg. The maximum score for TPC is 18.

VAS

We assessed the global pain of the participants by VAS pain score (0–100 mm, with higher scores indicating more pain). Research has shown VAS to be an important instrument in pain evaluation, being sensitive, and specific in the assessment of pain in FMS (Marques, Assumpção, Matsutani, Pereira, & Lage, 2008).

FIQ

We used the Spanish version of the FIQ to assess the impact of FMS symptoms on the physical and mental health of the women with FMS. This self-reported questionnaire consists of 21 items assessing physical impairment, number of days feeling good, work missed, ability to do work, pain, fatigue, feeling of being rested, stiffness, anxiety, and depressive symptoms. The total score comes from the sum of all subscales, with higher scores indicating negative impact (0–100; Salgueiro et al., 2013).

Statistical Analysis

Before the study started, we calculated the sample size. Based on a previous study (Ørstavik et al., 2004), the primary out-come measure was BUA parameters of QUS. We used the G*Power program was used to calculate the sample size required to detect a between-group difference in BUA for the FMS patients versus the control group and determined that we would need a sample size of 78 participants to detect a between-group difference of 11.6 in BUA with 95% power at the two-sided 0.05 significance level, assuming an SD of 13.85. We increased the sample size to 203 to allow for participant attrition of up to 61%.

We analyzed data using SPSS® version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY). To analyze the normality of the distribution of the variables ($p > .05$), we used the Kolmogorov–Smirnov test. To compare the two groups, we used the Mann–Whitney U test and Student’s t test for continuous data and w2 for categorical data. We conducted linear regression analyses to determine associations between the bone mass status and PPT, TPC, global pain, and disease severity scores adjusted for the following confounding factors: BMI, menopause state, and PA. We report results as percentage change (b) with 95% confidence intervals (95% CI) and considered p values of $<.05$ to be statistically significant.

Results

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Women with Fibromyalgia and Healthy Controls.

	Cases (n=95)	Controls (n=108)	p value
Age (years)	55.7±7.9	56.3±10.3	.645 ^a
Height (cm)	158.7±5.9	158.6±6.1	.940 ^a
Weight (kg)	71.9±13.3	66.9±11.6	.005 ^a
BMI (kg/m ²)	29.0±6.3	26.6±4.6	.003 ^a
Previous fracture	29 (36.7)	19 (22.1)	.040 ^b
Level of physical activity			<.001 ^c
Low	39 (41.9)	17 (18.1)	
Moderate	44 (47.3)	53 (56.4)	
High	10 (10.8)	24 (25.5)	

Numerical variables are shown as mean ± SD (Standard Deviation) and nominal variables as frequencies (%). BMI = Body Mass Index. ^a Statistical analysis performed using a t Student test. ^b Statistical analysis performed using an U-Mann-Whitney test. ^c Statistical analyses were performed using a Pearson Chi-Square test.

Table 2. Pain, Quality of Life, and Bone Mass in Women with Fibromyalgia and Healthy Women.

Measure	Cases (n=95)		Controls (n=108)	
	Dominant Side	Nondominant Side	Dominant Side	Nondominant Side
PPT				
Occiput	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.7	3.4 ± 1.2	3.2 ± 1.4
Trapezius	1.0 ± 0.7	1.0 ± 0.6	3.2 ± 1.5	3.4 ± 1.7
Zygapophyseal joint	1.1 ± 0.8	1.0 ± 0.8	3.2 ± 1.9	3.2 ± 2.1
Supraspinatus	1.2 ± 0.9	1.3 ± 0.8	3.8 ± 2.0	3.8 ± 2.1
Second rib	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.4	2.5 ± 1.3	2.6 ± 1.2
Epicondyle	0.9 ± 0.6	1.0 ± 0.6	3.3 ± 1.6	3.5 ± 1.5
Gluteus	1.9 ± 1.6	1.8 ± 1.3	6.3 ± 2.6	6.2 ± 2.5
Greater trochanter	2.0 ± 1.1	2.0 ± 1.1	6.0 ± 2.6	5.7 ± 2.5
Knee	1.6 ± 1.1	1.8 ± 1.2	5.7 ± 2.4	6.0 ± 3.5
Tender point count (0-18)		17.5 ± 1.4		2.1 ± 3.5
VAS (0-100 mm)		73.8 ± 17.2		18.0 ± 24.6
FIQ (0-100)		72.0 ± 16.3		—
QUS				
BUA (dB/MHz)		105.3 ± 12.5		109.3 ± 13.1
SOS (m/s)		1558.3 ± 38.0		1575.7 ± 43.0
SI (%)		87.9 ± 16.9		92.2 ± 18.3

Note. Data are shown as mean + standard deviation (SD). Statistical analysis performed using Student's t test. BUA=bone ultrasonography; QUS=quantitative ultrasound; PPT=pressure pain threshold; SI=shear modulus; SOS=speed of sound; VAS = Visual Analogue Scale. *p < .05.

Table 3. Results of Linear Regression Analyses on Calcaneal Bone Mass in Women with Fibromyalgia and

Pain/Tenderness-Related Variable	Heel QUS			
	BUA (dB/MHz)		SOS (m/s)	
	B (IC %)	p value	B (IC %)	p value
PPT				
Occiput	-0,280 (-8.862, -1.469)	0.007	0.160 (-3.245, 21.361)	0.147
Trapezius	-0.313 (-9.518, -1.987)	0.003	0.191 (-1.777, 23.384)	.091
Zygapophyseal joint	-0.290 (-7.375, -1.351)	0.005	0.129 (-4.117, 16.085)	0.242
Supraspinatus	-0.262 (-6.716, -0.853)	0.012	0.112 (-4.780, 14.742)	0.313
Second rib	-0.240 (-11.941, -0.879)	0.024	0.023 (-16485, 20.300)	0.206
Epicondyle	-0.223 (-9.140, -0.279)	0.037	0.155(-4.419, 24.578)	0.170
Gluteus	-0.296 (-4.156, -0.772)	0.005	0.127 (-2.439, 8.924)	0.260
Greater trochanter	-0.234 (-.4770, -0.339)	0.024	0.109 (-3.681, 10.986)	0.325
Knee	-0.238 (-4.666, -0.359)	0.023	0.077 (-4.653, 9.636)	0.490
Tender point counts (0-18)	0.241 (0.333, 3.754)	0.020	0.345 (-8.377, 2.962)	0.345
VAS (0-100 mm)	0.056 (-1.112, 1.910)	0.601	0.056 (-3.644 6.102)	0.617
FIQ (0-100)	0.128 (-0.066, 0.262)	0.237	0.135 (-0.209, 0.844)	0.233

Note. Results are reported as percentage change (b) with 95% confidence intervals (95% CI). Linear regression models adjusted for age, body mass index, physical activity, and menopausal state. BUA broadband ultrasound attenuation; FIQ =Fibromyalgia Impact Questionnaire; QUS= quantitative ultrasound; PPT= pressure pain threshold; SI= stiffness index; SOS= speed of sound; VAS =Visual Analogue Scale;

Demographic and Clinical Characteristics

Table 1 summarizes the demographic and clinical data among participants with FMS and healthy controls. FMS patients and controls did not differ by age or height. However, women with FMS had a higher mean body weight and BMI, reported significantly more previous fractures, and had significantly lower levels of PA than controls. The mean duration of illness in FMS patients was 13.5 ± 8.5 years.

Comparison of PPT, TPC, Global Pain, FIQ, and Bone Mass Between the Groups

In Table 2, we summarize the PPT, TPC, global pain (VAS), FIQ, and calcaneal QUS measures for the women with FMS and controls. All PPTs were significantly higher in FMS patients than in controls (<0.001). As expected, FMS patients had significantly more tender FMS points and higher global pain scores than controls. Mean FIQ score was 72.0 ± 16.3 in women with FMS. Regarding QUS parameters, BUA and SOS measurements were significantly lower in the FMS patients than in the controls, but we found no significant difference in SI.

The Relation of Bone Mass with Pain VAS, TPC, PPT, and FIQ

Table 3 shows b estimates and 95% CI for calcaneus QUS measures and PPT, TPC, global pain, and FIQ. Linear regression analysis revealed that all PPTs in women with FMS were significantly positively associated with BUA after adjustments for BMI, menopause state, and PA ($p < .05$). In other words, women with lower BUA, or worse bone mass, experienced higher pain levels (lower PPTs). Furthermore, TPC was significant inversely associated with the BUA parameter after adjustment for covariates ($\beta = .241$, 95% CI [0.333, 3.754], $p .020$), meaning that those women with poorer bone mass had a greater number of tender points. We found no significant differences between any QUS measurement and perceived global pain (VAS) or FIQ score.

Discussion

In the present study, we found that calcaneal BUA and SOS values were significantly lower in women with FMS than in healthy controls matched on age and menopausal status, suggesting that post- and premenopausal women with FMS are at increased risk of osteoporosis. In addition, we found that lower PPTs in the 18 points of FMS and more TPCs were significantly associated with lower calcaneal BUA values in women with FMS. These findings support the proposition that an increase in widespread pressure pain sensitivity might be an independent predictor for development of osteoporosis in women with FMS.

Although authors have suggested that FMS might coexist with osteoporosis, studies about the increased frequency of osteoporosis in FMS have yielded conflicting results. Our present findings are in concordance with previous research in which investigators assessed BMD by QUS at the distal radius that found that FMS was associated with osteopenia and osteoporosis (Babu et al., 2015). Similarly, researchers reported that BMD values at the lumbar spine (Olama et al., 2013; Tander et al., 2010) and femoral neck (Garip Cimen et al., 2015) were significantly lower in patients with FMS than in healthy controls. In a recent systematic review and meta-analysis, authors reported that BMD at the lumbar spine is decreased in patients with FMS compared with healthy individuals and recommended that patients with FMS should be assessed for risk of osteoporosis (Upala et al., 2017). These findings also are in line with those of Sicras-Mainar, Navarro- Artieda, and Ibáñez-Nolla (2012), who reported that women with FMS are more likely to suffer osteoporotic fractures than those without FMS.

In contrast, other researchers have found no association between fibromyalgia and osteoporosis (Buyukbese, Pamuk, Yurekli, & Yesil, 2013; Jensen et al., 2003; Mateos et al., 2014). In fact, Mateos et al. suggested that a higher consumption of calcium supplements or a tendency to consume bisphosphonates more often on the part of patients with FMS might be protective factors against osteoporosis development. Furthermore, though Al-Allaf, Mole, Paterson, and Pullar (2003) found that BMD in FMS patients was slightly lower at the mid-distal forearm than it was in the controls, they found no differences in BMD scores at the calcaneus and

lumbar spine. Likewise, researchers reported that FMS patients and controls had similar BMD of the lumbar spine and hip (Jacobsen et al., 1993) and of the calcaneus (Zerahn et al., 2001). These conflicting results might be explained by the differences between the study populations. In the present study, we included both pre- and postmenopausal women, while most previous studies evaluated only premenopausal women (Al-Allaf et al., 2003; Jacobsen et al., 1993; Zerahn et al., 2001).

Because FMS is characterized by chronic widespread pain and tenderness, researchers have also examined the relationships between clinical features, including global pain, TPCs, and disease severity, and bone mass in FMS patients and have, again, reported conflicting results (Babu et al., 2015; Garip Cimen et al., 2015; Jensen et al., 2003; Olama et al., 2013; Tander et al., 2010). Although it is well-known that patients with FMS have decreased pain thresholds (Chinn et al., 2016), and PPT has proven to be a useful measure for evaluating the symptom of tenderness and pressure algometry (Chesterton et al., 2007), to date there has been no evidence of its relationship with bone status in FMS patients.

In the present study, we found that lower PPTs were linked to lower calcaneal BUA values, suggesting that lower PPTs might be an independent predictor for risk of developing osteoporosis in FMS patients. Additionally, we found that a higher number of TPCs, a common measure of FMS severity in clinical evaluations, were associated with a lower calcaneal BUA value. These results are in accord with the findings of Garip Cimen, Eser, Sayin, Bodur, and Cavusoglu (2015), who reported that TPC might be negatively associated with lumbar spine and femoral neck BMD values. Mattia, Coluzzi, Celidonio, and Vellucci (2016) offered a possible explanation for these findings, positing that osteoclastic activity leads to a decrease in pH value, which might be related to greater sensitization of nociceptors. In addition, the authors point out that the number of sensory nerve fibers leading into the bone increases with age, and this increase in production could contribute to the level of pain. These findings combined with our findings in the present study suggest that pain, the primary FMS symptom that is highly related to disease activity (Goldenberg, Mossey, & Schmid, 1995), might have a negative impact on bone mass. However, the question of whether pain influences bone mass directly or

indirectly remains open. Future research is needed to elucidate the mechanism by which pain might influence bone mass in individuals with FMS.

Previous findings regarding the relationships between BMD and self-reported global pain and disease severity, evaluated by VAS and FIQ, respectively, are conflicting. In the present study, we found no significant associations between any measurements of calcaneal QUS and global pain or disease severity. Similarly, Tander et al. (2010) did not identify a correlation between BMD values and pain VAS or disease severity in a cohort of 50 women with FMS and 40 healthy controls. In contrast, some studies have reported positive relationships between BMD and VAS and FIQ scores (Babu et al., 2015; Buyukbese et al., 2013; Garip Cimen et al., 2015; Jensen et al., 2003; Olama et al., 2013). However, it is worth noting that the above studies involved small populations. The present study has been the largest to date investigating the influence of global pain and disease severity on bone parameters in women with FMS.

We recognize some limitations of the current study. First, due to its cross-sectional design, we can draw no conclusions about causation. An additional limitation is that we did not correct for multiple comparisons. Finally, we did not examine serum vitamin D status, and vitamin D level has been also linked to pain as well as low BMD (Olama et al., 2013).

On the other hand, the main strength of the present study is that, to the best of our knowledge, it is the first to investigate the relationship between calcaneal bone mass and pain thresholds in a population of FMS patients. The pressure algometry method has the advantage of providing objective and direct measures of pain thresholds and has been reported to have good discriminating power in FMS (Marques et al., 2008).

In conclusion, we found that calcaneal BUA and SOS values were lower in women with FMS compared to healthy controls, supporting the hypothesis that FMS is a risk factor for osteoporosis. Decreased pain thresholds and increased TPCs were associated with lower calcaneal BUA values, suggesting that pain thresholds might be independent predictors of the development of osteoporosis in women with FMS. Therefore, we recommend the inclusion of these measures in screening strategies

for osteoporosis in pre- and postmenopausal women with FMS and suggest that the management of pain may decrease the risk of osteoporosis.

References

Al-Allaf, A. W., Mole, P. A., Paterson, C. R., & Pullar, T. (2003). Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*, 42, 1202–1206.

Avouac, J., Koumakis, E., Toth, E., Meunier, M., Maury, E., Kahan, A., ... Allanore, Y. (2012). Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 64, 1871–1878.

Babu, A. S., Ikbali, F. M., Noone, M. S., Joseph, A. N., & Danda, D. (2015). Does low bone density influence symptoms and functional status in patients with fibromyalgia? Observations from rural South India. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18, 850–853.

Buskila, D., & Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 218.

Buyukbese, M. A., Pamuk, O. N., Yurekli, O. A., & Yesil, N. (2013). Effect of fibromyalgia on bone mineral density in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 59, 106–109.

Chesterton, L. S., Sim, J., Wright, C. C., & Foster, N. E. (2007). Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clinical Journal of Pain*, 23, 760–766.

Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain and Headache Reports*, 20, 25.

Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25, 2359–2381.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., & Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35, 1381–1395.

Garip Cimen, Y., Eser, F., Sayin, S., Bodur, H., & Cavusoglu, M. (2015). Impact of fibromyalgia syndrome on bone mineral density on postmenopausal women. *Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation*, 26, 16–21.

Goldenberg, D. L. (1989). Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 15, 105–114.

Goldenberg, D. L., Mossey, C. J., & Schmid, C. H. (1995). A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 22, 2313–2318.

Jacobsen, S., Gam, A., Egsmose, C., Olsen, M., Danneskiold-Samsøe, B., & Jensen, G. F. (1993). Bone mass and turnover in fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 20, 856–859.

Jensen, B., Wittrup, I. H., Bliddal, H., Danneskiold-Samsøe, B., & Faber, J. (2003). Bone mineral density in fibromyalgia patients— Correlation to disease activity. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 32, 146–150.

Jones, D. H., Kilgour, R. D., & Comtois, A. S. (2007). Test-retest reliability of pressure pain threshold measurements of the upper limb and torso in young healthy women. *Journal of Pain*, 8, 650–656.

Kop, W. J., Lyden, A., Berlin, A. A., Ambrose, K., Olsen, C., Gracely, R. H., ... Clauw, D. J. (2005). Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 52, 296–303.

Krieg, M. A., Barkmann, R., Gonnelli, S., Stewart, A., Bauer, D. C., Del Rio Barquero, L., ... Hans, D. (2008). Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: The 2007 ISCD official positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 11, 163–187.

Lodder, M. C., de Jong, Z., Kostense, P. J., Molenaar, E. T. H., Staal, K., Voskuyl, A. E., ... Lems, W. F. (2004). Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Relation between disease severity and low bone mineral density. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 1576–1580. doi:10.1136/ard.2003.016253

Marques, A. P., Assumpc,ãõ, A., Matsutani, L. A., Pereira, C. A. B., & Lage, L. (2008). Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 33, 345–351.

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., & Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26, 519–526.

Mateos, F., Valero, C., Olmos, J. M., Casanueva, B., Castillo, J., Mart´inez, J., ... Mac´ias, J. G. (2014). Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporosis International*, 25, 525–533.

Mattia, C., Coluzzi, F., Celidonio, L., & Vellucci, R. (2016). Bone pain mechanism in osteoporosis: A narrative review. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 13, 97–100.

Mengshoel, A. M., Vøllestad, N. K., & Førre, O. (1995). Pain and fatigue induced by exercise in fibromyalgia patients and sedentary healthy subjects. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 13, 477–482.

Olama, S. M., Senna, M. K., Elarman, M. M., & Elhawary, G. (2013). Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 33, 185–192.

Ørstavik, R. E., Haugeberg, G., Uhlig, T., Mowinckel, P., Kvien, T. K., Falch, J. A., & Halse, J. I. (2004). Quantitative ultrasound and bone mineral density: Discriminatory ability in patients with rheumatoid arthritis and controls with and without vertebral deformities. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 945–951.ç

Panopalis, P., & Yazdany, J. (2009). Bone health in systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, 11, 177–184.

Salgueiro, M., Garc'ia-Leiva, J. M., Ballesteros, J., Hidalgo, J., Molina, R., & Calandre, E. P. (2013). Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 132.

Sicras-Mainar, A., Navarro-Artieda, R., & Iba'n̄ez-Nolla, J. (2012). Uso de recursos y costos asociados a las fracturas en mujeres españolas. [Use of resources and costs associated to fractures in Spanish women], 29, 350–356.

Swezey, R. L., & Adams, J. (1999). Fibromyalgia: A risk factor for osteoporosis. *Journal of Rheumatology*, 26, 2642–2644. Tander, B., Akyol, Y., Durmus, D., Alaylı, G., Cengiz, K., I_lhanlı, I., .. . Cantürk, F. (2010). Bone mineral density and depression in premenopausal women with primary fibromyalgia syndrome. *Archives of Rheumatology*, 25, 105–109.

Upala, S., Yong, W. C., & Sanguankeo, A. (2017). Bone mineral density is decreased in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37, 617–622.

Vanderweeën, L., Oostendorp, R. A. B., Vaes, P., & Duquet, W. (1996). Pressure algometry in manual therapy. *Manual Therapy*, 1, 258–265.

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., .. . Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62, 600–610.

Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38, 19–28.

Yunus, M. B., Ahles, T. A., Aldag, J. C., & Masi, A. T. (1991). Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 34, 15–21.

Yunus, M. B., Masi, A. T., & Aldag, J. C. (1989). A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes. *Journal of Rheumatology*, 19, 62-71.

Zerahn, B., Bliddal, H., Møller, P., Borgwardt, A., & Danneskiold-Samsøe, B. (2001). Bone mass in the calcaneus in patients with fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 9, 17-23

Publicación 2: “Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated with Bone Health in Women with Fibromyalgia Syndrome”

Este estudio observacional, se ha publicado en la revista científica *Nursing Research* (Factor de Impacto JCR 1.881; categoría NURSING-SCIE (29/123); Q1/T1). A continuación, en la **Tabla 2** se muestra la metodología desarrollada.

Tabla 2. Resumen Metodología y Resultados Publicación 2

PUBLICACIÓN	DISEÑO	PARTICIPANTES	PROCEDIMIENTO	VARIABLES	METODOLOGÍA
Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated with Bone Health in Women with Fibromyalgia Syndrome.	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres con FMS (n=95) 	<ul style="list-style-type: none"> Características demográficas y clínicas registradas: <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Altura - Peso - IMC - Fractura previa - Actividad Física - QUS calcáneo 	<ul style="list-style-type: none"> Masa ósea Composición Corporal Adherencia a la Dieta Mediterránea Nivel de Actividad Física 	<ul style="list-style-type: none"> Densitómetro óseo por ultrasonido Achilles (Lunar Corp. Madisonm WI, USA) Análisis de Composición Corporal (TANITA BC-418MA) Cuestionario Prevención con Dieta Mediterránea PREDIMED Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)

FMS: Fibromialgia, QUS calcáneo: ultrasonido cuantitativo del calcáneo.

Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated with Bone Health in Women with Fibromyalgia Syndrome

María Correa-Rodríguez, Jamal El Mansouri-Yachou, Rosa María Tapia-Haro, Francisco Molina, Alma Rus, Blanca Rueda-Medina, María Encarnación Aguilar-Ferrándiz

Abstract

Background: There is very little scientific literature on the potential relationships between modifiable factors, including body composition, dietary pattern and physical activity (PA), and bone status in patients with fibromyalgia a musculoskeletal condition characterized by chronic, widespread pain that is often accompanied by a broad spectrum of symptoms.

Objectives: The aim of the study was to investigate the impact of body composition parameters, adherence to the Mediterranean diet (Med Diet), and PA on bone health in a population of premenopausal and postmenopausal women with fibromyalgia syndrome (FMS).

Methods: Ninety-five women diagnosed with FMS were included in this cross-sectional study. Body composition, including fat mass, percentage of fat mass, and lean mass (LM), were calculated using a body composition analyzer. Adherence to the Med Diet was measured through a validated 14-item questionnaire. The International Physical Activity Questionnaire was used to assess PA. Bone mass at the calcaneus was estimated through quantitative ultrasound.

Results: Linear regression analysis revealed that LM had a significant association with broadband ultrasound attenuation ($\beta = 0.211$, 95% CI [0.046, 1.259], $p = .035$) and stiffness index parameters ($\beta = 0.201$, 95% CI [0.019, 1.654], $p = .045$) after adjusting for age and menopausal status. The Med Diet was also significantly associated with broadband ultrasound attenuation ($\beta = 1.693$, 95% CI [0.508, 2.879], $p = .006$).

Discussion: LM and the Med Diet were consistently associated with calcaneal quantitative ultrasound parameters, supporting the hypothesis that LM and adherence to the Med Diet play determinant roles in bone health in FMS women.

Training programs to maximize LM and strategies for promoting good adherence to the Med Diet should be considered in order to prevent the development of osteoporosis in FMS women. Because nurses are involved in implementing preventive programs, their roles in promoting this adherence to the Med Diet and maximizing LM in patients with FMS should help reduce the impact of osteoporosis.

Key Words: bone mass, fibromyalgia, lean mass, Mediterranean diet

Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a musculoskeletal condition characterized by chronic, widespread pain that is often accompanied by a wide spectrum of symptoms, including fatigue, sleep disturbance, memory and concentration problems, irritable bowel syndrome, headaches, and depression (Clauw, 2014). The prevalence of the disease in the general population has been estimated to be 2.7%. The disease is more common among middle-aged women (Queiroz, 2013), and in fact, FMS is considered the most common cause of musculoskeletal pain in women aged 20–55 years (Chinn, Caldwell, & Gritsenko, 2016). The etiology of the disease has not yet been established, but several factors, including dysfunction of the central and autonomic nervous systems, genetic predisposition, immunological vulnerability, and external stressors, seem to be involved (Bellato et al., 2012).

Osteoporosis, defined as a systemic skeletal disease characterized by low bone mineral density (BMD) and a deterioration of bone microstructure that increases the risk of bone fragility (Cosman et al., 2014), has been associated with FMS (Upala, Yong, & Sanguankeo, 2017). Previous work has explored the relationship between FMS and an increased risk of osteoporosis although the conclusions are inconsistent (Garip Cimen, Eser, Sayin, Bodur, & Cavusoglu, 2015; Olama, Senna, Elarman, & Elhawary, 2013). The possible mechanisms linking the two diseases are yet to be determined, but it has been proposed that FMS is mediated by the presence of common risk factors (Yunus, Ahles, Aldag, & Masi, 1991).

The available evidence shows that obesity is common in FMS (Gota, Kaouk, & Wilke, 2015). The prevalence of over-weight and obesity in FMS patients has been estimated to be 32%–50% and 21%–28%, respectively (Neumann et al., 2008; Yunus, Arslan, & Aldag, 2002). A large study conducted on 2,596 people with FMS reported that the average body mass index (BMI) of sufferers is in the obese range (Bennett, Jones, Turk, Russell, & Matallana, 2007). A higher BMI seems to be associated to greater pain and disease severity, as well as reduced physical functioning in FMS (Çakit et al., 2018; Okifuji & Hare, 2015). Obesity has also been established as a risk factor for osteoporosis (Gonnelli, Caffarelli, & Nuti, 2014). In addition, previous researchers investigating the relationship between obesity and osteoporosis (by accounting for the mechanical loading effects of total body weight on bone mass) showed that increasing fat mass (FM) may not have a beneficial effect on bone mass (Kim, Shin, Lee, Im, & Lee, 2010).

On the other hand, a low-quality diet has been reported in patients with FMS (Arranz, Canela, & Rafecas, 2012). Batista et al. (2016) indicated that, compared with women with FMS, a control group had a greater intake of carbohydrates, proteins, and lipids, as well as several micronutrients. Healthy dietary patterns and good adherence to the Mediterranean diet (Med Diet) in these patients are important, because it has been demonstrated that a balanced and healthy diet may improve symptoms (Batista et al., 2016; Bjørklund, Dadar, Chirumbolo, & Aaseth, 2018). Likewise, previous evidence gathered on diet and nutrition relating to osteoporosis suggests that balanced dietary patterns and a greater adherence to the Med Diet may be beneficial to bone health (Rivas et al., 2013). However, these associations have not been fully investigated in women with FMS.

Several researchers have reported that FMS patients are physically less active and spend more time in sedentary behavior than age-matched healthy controls (Álvarez-Gallardo et al., 2017; Segura-Jiménez et al., 2015). The evidence strongly supports the fact that regular physical activity (PA) has a positive effect on bone mass, counteracting bone loss and risk of fracture and resulting in improved bone strength (Moreira et al., 2014). Furthermore, the reduced mobility reported in FMS patients might result in less exposure to sunlight and, consequently, lower vitamin D levels another risk factor for low BMD (Olama et al., 2013). Physical inactivity

trends in FMS patients may, therefore, constitute a risk factor for the development of osteoporosis (Yildirim & Yildirim, 2015). Nonetheless, there is very little evidence on the association between PA levels and bone status in FMS sufferers.

Osteoporosis is one of the most classic diseases associated with aging since increasing age leads to a progressive loss in bone loss (Demontiero, Vidal, & Duque, 2012). Furthermore, although osteoporosis has traditionally been considered a disease of postmenopausal women, it has been reported that accelerated bone loss can also occur early in life, leading to premenopausal osteoporosis (Cheng & Gupta, 2013). For this reason, it is important to identify modifiable risk factors that prevent bone loss in both premenopausal and postmenopausal women. Obesity, a low-quality diet, and sedentarism have been recognized as determinants of osteoporosis in the general population (Correa-Rodriguez, Rio-Valle, González-Jiménez, & Rueda-Medina, 2016). Nevertheless, whether these are risk factors in a specific population of FMS women has not been analyzed. The published literature supports the need to investigate the relationships between FMS and diet quality, obesity, and PA, together with the relationship between osteoporosis and FMS. In this context, we aimed to investigate the impact of body composition parameters, adherence to the Med Diet, and PA on bone health measured through quantitative ultrasound (QUS) in a population of premenopausal and postmenopausal women with FMS.

Methods

Design and Sample

A cross-sectional study was conducted on a population of 95 Hispanic women, aged between 30 and 70 years and diagnosed with FMS, per the 1990 criteria of the American College of Rheumatology. The women with FMS were recruited from two Spanish fibromyalgia associations. The exclusion criteria included (a) any medical condition affecting bone metabolism (renal disease, liver disease, hypogonadism, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, etc.), (b) a history of medication known to affect bone health (glucocorticoids, methotrexate, bisphosphonate, calcitonin, estrogen, etc.), (c) any fracture in the past 12 months, and (d) prolonged periods of immobilization in the past 12 months. The participants completed structured

questionnaires on their medical history, medication, age when fibromyalgia was diagnosed, menopause status, and previous fractures. Only one study visit was required for each subject. During the visit, informed consent was obtained, the study was explained, and any questions were answered. The study was approved by the ethics committee of the Investigation Ethical Committee of Granada Province (Andalusian Health Service, Granada, Spain). The research was performed in strict compliance with the international code of medical ethics established by the World Medical Association and the Declaration of Helsinki.

Body Composition Measurements

Body composition measurements including body weight, FM, percentage of fat mass (PFM), and lean mass (LM) were measured twice (without shoes and in light clothes) to the nearest 0.1 kg using a body composition analyzer (TANITA BC-418MA). Height was measured twice without shoes to the nearest 0.5 cm with a Harpenden stadiometer (Holtain 602VR). The average of the two values for each measurement was used in the analysis. BMI was calculated by dividing body weight (kg) by the square of body height (m²). The same trained research assistant performed all the measurements.

Mediterranean Diet

Adherence to the Med Diet was measured using a validated 14-item questionnaire, Prevención con Dieta Mediterránea (Prevention with Mediterranean Diet [PREDIMED]), which has previously been described in detail (Martínez-González et al., 2012). Briefly, for each item a score was assigned, either 1 or 0, depending on whether the subjects adhered to each Med Diet component or not. The Med Diet score therefore ranges from 0 to 14: The higher the score, the higher the degree of adherence to diet pattern. The Med Diet questionnaire has shown to be a valid tool for assessing adherence to this diet when compared to a food frequency questionnaire (Pearson's $r = .52$, $p < .001$, κ statistic = .43; Schröder et al., 2011). According to the Bland-Altman method, the average Med Diet score estimate was 105% of the food frequency questionnaire score estimate, and limits of agreement ranged between 57% and 153%. Multiple linear regression analyses demonstrated that a higher Med Diet score related directly ($p < .001$) to high-density lipoprotein

(HDL) cholesterol and inversely ($p < .038$) to BMI, waist circumference, triglycerides, the triglycerides/HDL ratio, fasting glucose, and the total cholesterol/HDL ratio (Schröder et al., 2011).

Physical Activity

PA levels were assessed using the short version of the International Physical Activity Questionnaire. This questionnaire includes three specific types of activity: walking, moderate-intensity activities, and vigorous-intensity activities. The minutes spent every week on each type of activity were computed separately by multiplying the duration and frequency of the activity. A metabolic equivalent (MET) per minute was obtained by multiplying the total minutes and the MET value of vigorous PA (MET = 8.0), moderate PA (MET = 4.0), and walking (MET = 3.3) and then adding the three together (Xiang et al., 2017). The questionnaire scores have been shown to be valid and reliable for measuring PA in European adult populations (Craig et al., 2003).

Calcaneal QUS

Bone mass was assessed through QUS at the calcaneus using the Achilles ultrasound bone densitometer (Lunar Corporation), following the manufacturer's instructions. The QUS method has been postulated as a useful, noninvasive, portable, and inexpensive tool for assessing bone mass as an alternative to dual-energy X-ray absorptiometry (Krieg et al., 2008). Calcaneus QUS provides information on bone microstructure, elasticity, and connectivity through different parameters, including broadband ultrasound attenuation (BUA; dB/MHz), speed of sound (m/s), and the stiffness index (SI; %). The device was calibrated daily with the physical phantom provided by the manufacturer, and quality control checks were carried out each day. The nondominant heel was measured unless it was the site of a previous fracture or otherwise unsuitable.

Statistical Analysis

The data were analyzed using SPSS Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). The Kolmogorov–Smirnov test was used to analyze the normality of the distribution of the variables ($p > .05$). Linear regression analyses were conducted to determine the association between bone mass status and body composition, dietary patterns,

and PA levels after adjusting for covariates. *p* Values of <.05 were considered statistically significant.

Results

Demographic and Clinical Characteristics

Table 1. Descriptive Characteristics of Women with Fibromyalgia Syndrome

Characteristic	Cases (n=95)
Age (years)	55.76±7.96
Height (cm)	158.76±5.91
Weight (kg)	71.94±13.32
BMI (kg/m ²)	29.00±6.32
Previous fracture	29 (36.7)
Postmenopausal women	70 (79.5%)
Body composition	
PFM (%)	37.11±7.26
FM (kg)	27.57±10.24
LM (kg)	45.09±3.93
PA	
MPA (MET/min)	356.77±1424.97
VPA (MET/min)	221.18±652.44
Total PA (MET/min)	1144.09±1664.68
Med Diet	9.37±2.04
Calcaneal QUS	
BUA (dB/MHz)	105.26±12.48
SOS (m/s)	1558.25±38.01
SI (%)	87.91±16.87

Note. Numerical variables are shown as mean ± standard deviation and nominal variables as frequencies (%). BMI = body mass index; FM = fat mass; PFM = percentage of fat mass; LM = lean mass; PA = physical activity; MPA = moderate physical activity; VPA = vigorous physical activity; MET = metabolic equivalent; Med Diet = Mediterranean diet; QUS = quantitative ultrasound; BUA = broadband ultrasound attenuation; SOS = speed of sound; SI = stiffness index.

Table 1 shows the demographic and clinical data for the women with FMS. The mean age of the patients was 55.76 ± 7.96 years. FMS women showed a mean BMI corresponding to overweight status (29.00 ± 6.32); 36.7% of the FMS women

reported a previous fracture; 79.5% of the women were postmenopausal, and 20.5% were premenopausal. For body composition parameters, the mean PFM, FM, and LM were 37.11 ± 7.26 , 27.57 ± 10.25 , and 45.09 ± 3.94 , respectively. The total PA reported was $1,144.09 \pm 1,664.68$ (MET/min). Medium adherence to the Med Diet was reported (9.37 ± 2.04). The mean values of the BUA and speed of sound parameters were 105.26 ± 12.48 dB/MHz and $1,558.25 \pm 38.01$ m/s, respectively.

Body Composition, the Med Diet, PA, and Calcaneal QUS

The beta estimates and 95% CI for body composition, the Med Diet, PA, and calcaneus QUS are shown in Table 2. Linear regression analyses revealed that LM was significantly associated with BUA ($\beta = 0.211$, 95% CI [0.046, 1.259], $p = .035$) and SI parameters ($\beta = 0.201$, 95% CI [0.019, 1.654], $p = .045$) after adjusting for age and menopausal status. No significant differences were found between BMI, PFM, and FM and QUS parameters. The Med Diet was significantly associated with BUA ($\beta = 1.693$, 95% CI [0.508, 2.879], $p = .006$). For PA, we only observed a trend toward significance between moderate PA and the BUA parameter ($p = .083$) adjusted by age and menopausal status.

Table 2. Body Composition, Mediterranean Diet, Physical Activity, and Calcaneal Qua

	Calcaneal QUS			
	BUA (dB/MHz)		SOS (m/s)	
	β [95% CI]	<i>p</i>	β [95% CI]	<i>p</i>
Body composition				
BMI (kg/m²)	0.097 [-0.199, 0.566]	.343	-0.001 [-1.250, 1.240]	.993
PFM (%)	-0.026 [-0.391, 0.305]	.806	0.010 [-1.077, 1.177]	.930
FM (kg)	-0.031 [-0.277, 0.204]	.765	-0.012 [-0.821, 0.737]	.915
LM (kg)	0.211 [0.046, 1.259]	.035	0.110 [-0.961, 3.049]	.303
Med Diet	1.693 [0.508, 2.879]	.006	1.406 [-3.002, 5.815]	.527
PA				
MPA (MET/min)	-0.174[-0.003, 0.000]	.083	0.162 [-0.001, 0.009]	.126
VPA (MET/min)	-0.031 [-0.004, 0.003]	.761	0.026 [-0.010, 0.013]	.809
Total PA (MET/min)	-0.161 [-0.003, 0.000]	.110	0.136 [-0.002, 0.007]	.203

Note. Linear regression models were adjusted for age and menopausal state. QUS = quantitative ultrasound; BUA = broadband ultrasound attenuation; SOS = speed of sound; SI = stiffness index; BMI = body mass index; PFM = peripheral fat mass; FM = fat mass; LM = lean mass; Med Diet = Mediterranean diet; PA = physical activity; MPA = moderate physical activity; VPA = vigorous physical activity.

Discussion

Identifying environmental factors associated with bone mass in FMS women could be a strategy for preventing osteoporosis in these patients. This study was designed to test the relationships between body composition, adherence to the Med Diet, PA, and bone status in a population of FMS women. Overall, the results presented indicate that LM and adherence to the Med Diet are associated with calcaneal QUS parameters, supporting the hypothesis that LM and the Med Diet are predictors of bone mass in FMS women.

The relative contributions of the two body weight components, FM and LM, to bone mass variations are controversial (Chen et al., 2015). Our data suggest that only LM is significantly associated with the BUA and SI parameters after adjusting for confounding factors (age and menopause status) in FMS women. Therefore, the data from this study suggest that promoting training programs for FMS women, to increase LM, could be an effective preventive strategy for reducing the risk of osteoporosis in later life. Similar to our findings, previous studies conducted on healthy premenopausal and postmenopausal women have suggested that LM, not FM, is related to bone status (Khosla, Atkinson, Riggs, & Melton, 1996; Moon, 2014). Researchers in a 2-year prospective study also concluded that LM is the best determinant of BMD in a population of postmenopausal women (Chen et al., 2015). Interestingly, a meta-analysis comparing the magnitude of association between LM, FM, and bone mass concluded that LM exerts the greatest effect on BMD (Ho-Pham, Nguyen, & Nguyen, 2014). The mechanostat theory proposes that incremental overall weight increases can both increase bone mass and alter bone architecture by inducing an adaptive response to increased mechanical loads (Iwaniec & Turner, 2016). The relevance of LM as a contributor to weight-dependent skeletal loading has been established, because muscles are attached to bones via tendons, and larger and more powerful muscles can deliver greater mechanical loads directly onto bone (Iwaniec & Turner, 2016).

Our findings indicate that the Med Diet is associated with the BUA parameter, highlighting the potential benefits of good adherence to this diet with regard to improved bone health in FMS women. The significant associations identified in this study are consistent with those in other studies (Chen et al., 2015; Rivas et al., 2013). The European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study reported that increased adherence to the Med Diet was associated with a 7% decrease in hip fracture incidence per 1-unit increase in Med Diet score in a large cohort of European adults (Benetou et al., 2013). A similar observation was made in a recent systematic review and meta-analysis of observational studies (Malmir, Saneei, Larijani, & Esmailzadeh, 2018). In addition, Rivas et al. (2013) found significant linear trends between the Med Diet and calcaneus BMD in premenopausal and postmenopausal Spanish women. These studies therefore support the suggestion that a varied diet based on Med Diet patterns may be beneficial in preventing osteoporosis. However, this work demonstrates, for the first time, that good adherence to the Med Diet is also a modifiable environmental factor promoting bone health in FMS women.

PA has been proposed as an important modifiable factor related to osteoporosis (Moreira et al., 2014), although in this study we found a lack of association between PA variables and calcaneal bone mass in FMS patients. These contradictory results might be explained by differences in the study cohorts, because the previous studies were conducted on general populations of older adults and our study cohort comprised a well-characterized sample of FMS women. Thus, it could be hypothesized that, in FMS women, other modifiable factors, such as LM and dietary patterns, might play more determinant roles in bone health. However, it is also important to note that, in this study, the assessment of PA was estimated using a self-reported questionnaire. For this reason, further studies involving direct measurements of PA are required to validate our preliminary results.

This study has some limitations that should be noted. First, because of its cross-sectional design, we cannot infer causality. Further studies are needed to investigate the mechanisms by which LM and good adherence to the Med Diet could determine higher or lower levels of bone mass in FMS women. As we stated previously, there are also limitations inherent to the assessment of PA using a self-administered

questionnaire, as this may be prone to overestimation. Finally, we did not examine serum vitamin D status, and vitamin D levels have also been linked to bone mass. Despite these limitations, this study provides new information on the status of bone mass assessed through ultrasonography, as well as its association with environmental risk factors in a well-characterized population of FMS women.

Conclusion

In conclusion, this study is especially relevant as it provides novel data on bone strength as indicated by QUS measurements in FMS patients. In addition, we found that LM and the Med Diet were consistently associated with calcaneal QUS parameters, supporting the suggestion that LM and adherence to the Med Diet play determinant roles in bone health in FMS women. Based on this, training programs for maximizing LM and strategies for promoting good adherence to the Med Diet should be considered in order to prevent the development of osteoporosis in FMS women. Because nurses are involved in implementing preventive programs, their role in promoting adherence to the Med Diet and maximizing LM in FMS sufferers should help reduce the impact of osteoporosis.

References

- Álvarez-Gallardo, I. C., Carbonell-Baeza, A., Segura-Jiménez, V., Soriano-Maldonado, A., Intemann, T., Aparicio, V. A., ... Ortega, F. B. (2017). Physical fitness reference standards in fibromyalgia: The al-Ándalus project. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27, 1477–1488. doi:10.1111/sms.12741
- Arranz, L. I., Canela, M. Á., & Rafecas, M. (2012). Dietary aspects in fibromyalgia patients: Results of a survey on food awareness, allergies, and nutritional supplementation. *Rheumatology International*, 32, 2615–2621. doi:10.1007/s00296-011-2010-z

- Batista, E. D., Andretta, A., de Miranda, R. C., Nehring, J., dos Santos Paiva, E., & Schieferdecker, M. E. M. (2016). Avaliação da ingestão alimentar e qualidade de vida de mulheres com fibromialgia [Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia]. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56, 105–110. doi:10.1016/j.rbre.2015.08.015
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 426130. doi:10.1155/2012/426130
- Benetou, V., Orfanos, P., Pettersson-Kymmer, U., Bergström, U., Svensson, O., Johansson, I., ... Trichopoulos, A. (2013). Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporosis International*, 24, 1587–1598. doi:10.1007/s00198-012-2187-3
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8, 27. doi:10.1186/1471-2474-8-27
- Bjørklund, G., Dadar, M., Chirumbolo, S., & Aaseth, J. (2018). Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 531–538. doi:10.1016/j.biopha.2018.04.056
- Çakit, M. O., Çakit, B. D., Genç, H., Pervane Vural, S., Erdem, H. R., Saraçoğlu, M., & Karagöz, A. (2018). The association of skinfold anthropometric measures, body composition and disease severity in obese and non-obese fibromyalgia patients: A cross-sectional study. *Archives of Rheumatology*, 33, 59–65. doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6180
- Chen, Y., Xiang, J., Wang, Z., Xiao, Y., Zhang, D., Chen, X., ... Zhang, Q. (2015). Associations of bone mineral density with lean mass, fat mass, and dietary patterns in postmenopausal Chinese women: A 2-year prospective study. *PLOS ONE*, 10, e0137097. doi:10.1371/journal.pone.0137097
- Cheng, M. L., & Gupta, V. (2013). Premenopausal osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17, 240–244. doi:10.4103/2230-8210.109681

- Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain and Headache Reports*, 20, 25. doi:10.1007/s11916-016-0556-x
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*, 311, 1547–1555. doi:10.1001/jama.2014.3266
- Correa-Rodriguez, M., Rio-Valle, J. S., González-Jiménez, E., & RuedaMedina, B. (2016). The effects of body composition, dietary intake, and physical activity on calcaneus quantitative ultrasound in Spanish young adults. *Biological Research for Nursing*, 18, 439–444. doi:10.1177/1099800416634884
- Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25, 2359–2381. doi:10.1007/s00198-015-3037-x
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35, 1381–1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
- Demontiero, O., Vidal, C., & Duque, G. (2012). Aging and bone loss: New insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4, 61–76. doi:10.1177/1759720X11430858
- Garip Cimen, Y., Eser, F., Sayin, S., Bodur, H., & Cavusoglu, M. (2015). Impact of fibromyalgia syndrome on bone mineral density on postmenopausal women. *Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation*, 26, 16–21.
- Gonnelli, S., Caffarelli, C., & Nuti, R. (2014). Obesity and fracture risk. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 11, 9–14. doi:10.11138/ccmbm/2014.11.1.009
- Gota, C. E., Kaouk, S., & Wilke, W. S. (2015). Fibromyalgia and obesity: The association between body mass index and disability, depression, history of abuse, medications, and comorbidities. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 21, 289–295. doi:10.1097/RHU.0000000000000278

Ho-Pham, L. T., Nguyen, U. D. T., & Nguyen, T. V. (2014). Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99, 30–38. doi:10.1210/jc.2013-3190

Iwaniec, U. T., & Turner, R. T. (2016). Influence of body weight on bone mass, architecture and turnover. *Journal of Endocrinology*, 230, R115–R130. doi:10.1530/JOE-16-0089

Khosla, S., Atkinson, E. J., Riggs, B. L., & Melton, L. J.III (1996). Relationship between body composition and bone mass in women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11, 857–863. doi:10.1002/jbmr.5650110618

Kim, K.-C., Shin, D. H., Lee, S.-Y., Im, J. A., & Lee, D. C. (2010). Relation between obesity and bone mineral density and vertebra fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Medical Journal*, 51, 857–863. doi:10.3349/ymj.2010.51.6.857

Krieg, M.-A., Barkmann, R., Gonnelli, S., Stewart, A., Bauer, D. C., Del Rio Barquero, L., ... Hans, D. (2008). Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: The 2007 ISCD official positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 11, 163–187. doi:10.1016/j.jocd.2007.12.011

Malmir, H., Saneei, P., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2018). Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition*, 57, 2147–2160. doi:10.1007/s00394-017-1490-3

Martínez-González, M. A., García-Arellano, A., Toledo, E., SalasSalvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., ... Estruch, R. (2012). A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED Trial. *PLOS ONE*, 7, e43134. doi:10.1371/journal.pone.0043134

Moon, S.-S. (2014). Relationship of lean body mass with bone mass and bone mineral density in the general Korean population. *Endocrine*, 47, 234–243. doi:10.1007/s12020-013-0160-3

Moreira, L. D. F., de Oliveira, M. L., Lirani-Galvão, A. P., Marin-Mio, R. V., dos Santos, R. N., & Lazaretti-Castro, M. (2014). Exercício físico e osteoporose: Efeitos de diferentes tipos de exercícios sobre o osso e a função física de mulheres pós-

menopausadas [Physical exercise and osteoporosis: Effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58, 514–522. doi:10.1590/0004-2730000003374

Neumann, L., Lerner, E., Glazer, Y., Bolotin, A., Shefer, A., & Buskila, D. (2008). A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology*, 27, 1543–1547. doi:10.1007/s10067-008-0966-1

Okifuji, A., & Hare, B. D. (2015). The association between chronic pain and obesity. *Journal of Pain Research*, 8, 399–408. doi:10.2147/JPR.S55598

Olama, S. M., Senna, M. K., Elarman, M. M., & Elhawary, G. (2013). Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 33, 185–192. doi:10.1007/s00296-012-2361-0

Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17, 356. doi:10.1007/s11916-013-0356-5

Rivas, A., Romero, A., Mariscal-Arcas, M., Monteagudo, C., Feriche, B., Lorenzo, M. L., & Olea, F. (2013). Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64, 155–161. doi:10.3109/09637486.2012.718743

Schröder, H., Fitó, M., Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., ... Covas, M. I. (2011). A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *Journal of Nutrition*, 141, 1140–1145. doi:10.3945/jn.110.135566

Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I. C., Estévez-López, F., SorianoMaldonado, A., Delgado-Fernández, M., Ortega, F. B., ... Ruiz, J. R. (2015). Differences in sedentary time and physical activity between female patients with fibromyalgia and healthy controls: The al-Ándalus Project. *Arthritis & Rheumatology*, 67, 3047–3057. doi:10.1002/art.39252

Upala, S., Yong, W. C., & Sanguankeo, A. (2017). Bone mineral density is decreased in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37, 617–622. doi:10.1007/s00296-016-3625-x

Xiang, J., Chen, Y., Wang, Y., Su, S., Wang, X., Xie, B., ... Liu, M. (2017). Lean mass and fat mass as mediators of the relationship between physical activity and bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of Women's Health*, 26, 461–466. doi:10.1089/jwh.2016.5992

Yildirim, T., & Yildirim, O. (2015). The relationship between vitamin D and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome. *Medicine Science*, 4, 2000–2012.

Yunus, M. B., Ahles, T. A., Aldag, J. C., & Masi, A. T. (1991). Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 34, 15–21. doi:10.1002/art.1780340104

Yunus, M. B., Arslan, S., & Aldag, J. C. (2002). Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31, 27–31. doi:10.1080/030097402317255336

Publicación 3: “The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia”

Este estudio observacional, se ha publicado en la revista científica *Nutrients* (Factor de Impacto JCR 4.546, categoría NUTRITION & DIETETICS-SCIE (17/89); Q1/T1). A continuación, en la **Tabla 3** se muestra la metodología desarrollada.

Tabla 3. Resumen Metodología y Resultados Publicación 3

PUBLICACIÓN	DISEÑO	PARTICIPANTES	PROCEDIMIENTO	VARIABLES	METODOLOGÍA
The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia	Estudio de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres con FMS (n=73) Grupo control (n=73) 	<ul style="list-style-type: none"> Características demográficas registradas: <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Altura - Peso - IMC 	<ul style="list-style-type: none"> Composición Corporal <ul style="list-style-type: none"> • Masa Grasa • Porcentaje Masa Grasa • Grasa Visceral Sensibilidad al dolor Dolor Global Impacto de la FMS Calidad del Sueño Nivel de Fatiga Nivel de Ansiedad 	<ul style="list-style-type: none"> Análisis de Composición Corporal (TANITA BC-418MA) Algómetro digital (Storz Medical AG, Tagerwilen, Switzerland) Escala Visual Analógica (100mm) Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ-R) Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh Inventario Multidimensional de Fatiga Inventario de Depresión de Beck

FMS: Fibromialgia, IMC: índice de masa corporal,

The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia

María Correa-Rodríguez, Jamal El Mansouri-Yachou, Antonio Casas-Barragán, Francisco Molina, Blanca Rueda-Medina and María Encarnación Aguilar Ferrándiz

Abstract

The link between fibromyalgia syndrome (FMS) and obesity has not been thoroughly investigated. The purpose of this study was to examine the relationships among body mass index (BMI) and body composition parameters, including fat mass, fat mass percentage, and visceral fat, as well as FMS features, such as tender point count (TPC), pain, disease activity, fatigue, sleep quality, and anxiety, in a population of FMS women and healthy controls. A total of seventy-three women with FMS and seventy-three healthy controls, matched on weight, were included in this cross-sectional study. We used a body composition analyzer to measure fat mass, fat mass percentage, and visceral fat. Tender point count (TPC) was measured by algometry pressure. The disease severity was measured with the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R) and self-reported global pain was evaluated with the visual analog scale (VAS). To measure the quality of sleep, fatigue, and anxiety we used the Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI), the Spanish version of the multidimensional fatigue inventory (MFI), and the Beck Anxiety Inventory (BAI), respectively. Of the women in this study, 38.4% and 31.5% were overweight and obese, respectively. Significant differences in FIQ-R.1 (16.82 ± 6.86 vs. 20.66 ± 4.71 , $p = 0.030$), FIQ-R.3 (35.20 ± 89.02 vs. 40.33 ± 5.60 , $p = 0.033$), and FIQ-R total score (63.87 ± 19.12 vs. 75.94 ± 12.25 , $p = 0.017$) among normal-weight and overweight FMS were observed. Linear analysis regression revealed significant associations between FIQ-R.2 (β (95% CI) = 0.336, (0.027, 0.645), $p = 0.034$), FIQ-R.3 (β (95% CI) $p = 0.235$, (0.017, 0.453), $p = 0.035$), and FIQ-R total score (β (95% CI) = 0.110, (0.010, 0.209), $p = 0.032$) and BMI in FMS women after adjusting for age and menopause status. Associations between sleep latency and fat mass percentage in FMS women (β (95% CI) = 1.910, (0.078, 3.742), $p = 0.041$) and sleep quality and visceral fat in healthy women (β (95% CI) = 2.614, (2.192, 3.036), $p = 0.008$) adjusted for covariates were also reported. The higher BMI values are associated with poor FIQ-R scores and overweight and obese women with FMS have higher

symptom severity. The promotion of an optimal BMI might contribute to ameliorate some of the FMS symptoms.

Keywords: body mass index; fat mass; tender point counts; visual analog scale; disease severity; sleep; anxiety; fibromyalgia

Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a functional syndrome characterized by widespread pain and several associated symptoms including cognitive dysfunction, fatigue, sleep disorders, reduced pain threshold, and morning stiffness [1]. The etiopathogenetic of widespread pain in FMS is yet to be elucidated [2]. Abnormal endogenous pain modulation [3], reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) activity [4], and immune system abnormalities [5] have been proposed as contributing factors to FMS.

The link between FMS and obesity has not been thoroughly investigated [6]. However, the aforementioned dysfunctions have also been observed in obesity, a complex disorder defined as excessive fat accumulation in adipose tissue [7]. It has been reported that obese individuals experimented a decreased pain threshold to electrical or mechanical stimuli [8,9]. A large-scale survey study with over 1 million people in the US showed a linear increment of chronic pain cases as body mass index (BMI) increases [10]. In addition, previous findings indicated that obesity is associated with altered HPA activity [11]. Immune cells also play a main role in inducing low-grade chronic inflammation in obesity [12]. In fact, obesity has been associated with elevated levels of proinflammatory markers such as interleukins, C reactive protein (CRP), interferon (IFN)- γ , and tumor necrosis factor (TNF)- α [13,14].

Previous studies have shown that the prevalence of overweight and obesity is high in FMS patients, ranging from 62% to 73% [8,15–19]. Although increased BMI has been associated with multiple pain measures, symptom severity, disease activity, fatigue, anxiety, or quality of life in FMS patients, the results are still controversial [8,15–24]. Whereas, in some studies, obesity has been related to numerous FMS-related symptoms, other authors have reported a lack of association

[8,16–18,20,25,26]. These contradictory results observed may be explained by the differences in sample characteristics, such as age range or ethnicity, and methodological differences in the assessment of FMS symptoms. Therefore, further studies are needed to further evaluate the association between obesity and FMS.

Nonrestorative sleep is a common problem in FMS patients [27,28]. Interestingly, it has been reported that women with sleep problems had significantly higher pain scores on the tender point index, and they reported significantly more symptoms of depressive and a more negative impact of FMS on functioning than those without sleep deficits [29]. Similarly, women with FMS showed poorer sleep quality and more fatigue as compared with controls, supporting the finding that self-reported sleep quality and fatigue are associated with behavioral indicators of sleep quality in FMS women [30]. Considering the relevance of sleep problems in FMS, a recent study has proposed a machine learning method for detecting extreme cases of poor sleep and fatigue in FMS patients [31].

On the basis of the data evidence, it is suggested that optimal body weight may be one of the main factors in the management of FMS symptomatology [8,16–18,20,25,26]. However, previous work has included only BMI as a marker of obesity. The role of body composition measurements including fat mass, fat mass percentage, and visceral fat have not been widely examined and, to our knowledge, only one study has investigated the role of body fat mass on FMS features [25]. Body composition measurements might provide data to further understand the associations between obesity and FMS.

Given that (1) a main goal in the management of FMS patients is the improvement of quality of life by ameliorating clinical symptomatology and (2) previous work has shown a high prevalence of overweight and obesity among FMS women, and therefore investigating the associations among obesity measurements and numerous FMS-related symptoms is of special interest. The purpose of this study was to examine the relationship between BMI and body composition parameters, including fat mass, fat mass percentage, and visceral fat, and FMS features, such as tender point count (TPC), pain, disease activity, fatigue, sleep quality, and anxiety, in a population of FMS women and healthy controls.

Materials and Methods

Study Population

A total of seventy-three women diagnosed with FMS according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) of 1990 and seventy-three healthy controls matched on weight, aged 30 and 70 years, were enrolled in this case-control study. We decided to perform this study only on women because FMS is most prevalent among middle-aged women, encompassing 75–90% of those diagnosed [32,33]. The higher frequency of FMS among women has been attributed to the fact that women tend to report more tender points than men [34] and feel pain more intensely at these sites [35]. Women with FMS were identified from the Granada Fibromyalgia Association (AGRAFIM, Spain) and Jaén Fibromyalgia Association (AFIXA). We recruited controls from friends and relatives of the patients, friends, and colleagues of controls, and the Faculty of Health Sciences (University of Granada) employees. The participants completed structured questionnaires regarding their medical history, medications, age of fibromyalgia diagnosis, and menopause status. The exclusion criteria included any medical condition that affected body weight such as a history of psychiatric illness, autoimmune disease, diabetes mellitus, thyroid dysfunction, as well as active infections, pregnancy, and breastfeeding. Women who were on antidepressant medication or taking sleeping pills also were excluded. Only one study visit was required for each subject. During the visit, informed consent was obtained, the objective of the study was explained, and any questions were answered. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Granada. This research was performed in strict compliance with the international code of medical ethics established by the World Medical Association and the Declaration of Helsinki.

Body Composition Measurements

A body composition analyzer (TANITA BC-418MA®) was used to measure the percentage of fat mass, fat mass (kg), and visceral fat (without shoes and in light clothes) to the nearest 0.1 kg. Height was measured using a Harpenden stadiometer (Holtain 602VR®) to the nearest 0.5 cm, with participants again not wearing shoes. BMI was calculated by dividing weight and height squared (kg/m^2). Body weight and

height were measured twice. The average of each measure was used for the analysis. The same trained research assistant performed all the measurements.

Pressure Pain Threshold (PPT) and Tender Point Counts (TPC)

Algometry is a quantitative method for the assessment of tenderness commonly used in clinical practice [36]. PPT is defined as the minimal amount of pressure where a sensation of pressure first changes to pain [37]. A digital pressure algometer was used in this study. The device consisted of a 1 cm² rubber disk attached to a strain gauge which displayed values in kPa (Storz Medical AG, Tagerwil, Switzerland). Participants' PPTs were determined by gradually increasing the pressure applied by the algometer (at a rate of 1 kg/s) until the point when the sensation first became painful (participants were instructed to say "stop" at this point). The mean of 3 trials was calculated and used for the main analysis. A 30-s resting period was allowed between each recording. The reliability of pressure algometry was found to be high the same day (intraclass correlation coefficient, 0.91) [36] and between 4 separate days (intraclass correlation coefficient, 0.94–0.97) [38]. The PPT was assessed bilaterally over the 18 tender points considered by the American College of Rheumatology for FMS diagnosis. A tender point was considered positive if participants reported "pain" at or below a pressure of 4 kg. The total of such positive tender points was recorded as the individual's TPC. The maximum score for TPC was 18.

Visual Analog Scale (VAS)

The global pain of the patient was assessed using the visual analog scale (VAS) pain score 0–10 cm, with higher scores indicating more pain. The VAS was shown to be an important instrument in pain evaluation, being sensitive and specific in the assessment of pain in FMS [39].

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R)

The Spanish version of the FIQ-R was used to assess the impact of FMS symptoms on the physical and mental health of patients. This self-reported questionnaire consisted of twenty-one domains assessing physical impairment, number of days feeling good, work missed, ability to do work, pain, fatigue, rested,

stiffness, anxiety, and depressive symptoms. The total score came from the sum of all subscales, where higher scores indicated a negative impact (0 to 100) [40].

Sleep Quality Index

The validated version of the Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI) for the Spanish population was performed to evaluate the quality of sleep [41]. It consisted of 24 items, where the patients responded to 19 of these items and a person who lived in the same home (or hospital room) responded to the remaining 5. In this questionnaire the following 7 subdimensions were evaluated: subjective quality of sleep, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, sleep medication, and diurnal dysfunction. Each dimension was scored from 0 points (no problem) to 3 points (serious problem), where the total score varied in a range from 0 to 21 points. Higher scores reported a poorer quality of sleep. The PSQI showed high reliability with a Cronbach's alpha of 0.805 [41].

General Self-Perceived Fatigue

The Spanish version of the multidimensional fatigue inventory (MFI) was used to evaluate fatigue severity of patients with FMS [42]. This questionnaire contained the following 5 subscales: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activity, and reduced motivation. Each subscale included 4 questions with a score from 1 point to 5 points, where high scores indicated a higher degree of fatigue. The test-retest analysis of reliability showed an excellent domains correlation that ranged from 0.64 to 0.91 [42].

Anxiety

The Beck Anxiety Inventory (BAI) was used to evaluate the psychological aspects and common symptoms of anxiety [43]. This questionnaire contained 21 items that assessed the severity of patient anxiety with a score range from 0 points (nothing anxiety) up to 3 points (a lot of anxiety). The total scores ranged from 0 to 63 points, where high scores indicated a higher degree of anxiety (17). The test-retest reliability analysis of the Spanish version showed high internal consistency with a Cronbach alpha of 0.91 [44].

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS© version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to analyze the normality of the distribution of the variables ($p > 0.05$) [45]. To compare the two groups, we used the Mann–Whitney U test and Student’s t-test for continuous data and X^2 for categorical data. The differences in clinical variables between normal-weight and overweight/obese women with FMS and healthy women were determined using analysis of covariance (ANCOVA) after adjusting for age and menopausal state [46]. Linear regression analyses were conducted to determine the associations among body composition status and VAS, TPC, FIQ-R, fatigue, sleep, and anxiety, after adjusting by age and menopausal state. The results were reported as a percentage change (β) with 95% confidence intervals (95% CI) and p-values of < 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Demographic and Clinical Characteristics

The demographic and clinical characteristics of women with FMS and healthy controls are shown in Table 1. The mean age of the study population was 56.96 ± 9.23 years. On the basis of the BMI classification, 39.0% and 29.5% of the study women were overweight and obese, respectively. Note that the mean BMI was within the overweight range ($28.66 \pm 5.36 \text{ kg/m}^2$). No significant differences were observed between FMS patients and healthy women with respect to height, weight, BMI, fat mass, fat mass percentage, and visceral fat. However, the mean and standard deviation of TPC, VAS, fatigue, sleep quality, and anxiety were significantly higher in FMS patients than in the controls ($p < 0.05$). The mean of the total score of FIQ-R was 73.08 ± 14.73 .

Comparison of Clinical Variables between Normal-Weight and Overweight/Obese Women with FMS and Healthy Controls

Table 2 shows the comparison of clinical variables between the normal-weight and overweight/obese FMS women and the healthy controls. For the FMS women, significant differences in FIQ-R.1 (16.82 ± 6.86 vs. 20.66 ± 4.71 , $p = 0.030$), FIQ-R.3 (35.20 ± 89.02 vs. 40.33 ± 5.60 , $p = 0.033$) and FIQ-R total score (63.87 ± 19.12 vs. 75.94 ± 12.25 , $p = 0.017$) among normal-weight and overweight FMS were observed. For the healthy controls, we only observed that sleep quality was significantly poorer in obese women than in overweight women ($p < 0.001$).

Body Composition and VAS, TPC, FIQ-R, Fatigue, Sleep, and Anxiety

Beta estimates and 95% CI for body composition parameters and VAS, TPC, FIQ-R, fatigue, sleep quality, and anxiety in the FMS women and the healthy controls are presented in Tables 3 and 4, respectively. Linear analysis regression revealed significant associations among FIQ-R.2 [β (95% CI) = 0.336, (0.027, 0.645), $p = 0.034$], FIQ-R.3 [β (95% CI) = 0.235, (0.017, 0.453), $p = 0.035$], and FIQ-R total score [β (95% CI) = 0.110, (0.010, 0.209), $p = 0.032$], and BMI after adjusting for age and menopause status in FMS women. Furthermore, an association between sleep latency and fat mass percentage adjusted for covariates was identified in the FMS patients [β (95% CI) = 1.910, (0.078, 3.742), $p = 0.041$]. Regarding the healthy controls, there were significant associations among fat mass and TPC [β (95% CI) = 0.884, (0.066, 1.703), $p = 0.035$] and reduced motivation assessed by MFI [β (95% CI) = -0.813, (-1.610, -0.016), $p = 0.046$] after adjusting by age and menopause status. Moreover, an association between sleep quality and visceral fat was identified β (95% CI) = 2.614, (2.192, 3.036), $p = 0.008$].

Table 1. Physical characteristics of women with fibromyalgia and healthy controls

	Cases (n=73)	Controls (n=73)	p value
Age (years)	56.52±7.49	57.40±10.74	0.568
Height (cm)	158.56±5.89	158.26±6.44	0.769
Weight (kg)	71.87±12.38	70.52±11.52	0.497
BMI (kg/m²)	29.11±6.01	28.22±4.61	0.317
Body composition			
% Fat mass	37.48±6.46	37.28±5.86	0.842
Fat mass (gr)	27.66±9.54	26.82±8.45	0.581
Visceral fat	8.99±3.06	8.93±2.95	0.913
TPC	17.56±1.26	1.87±3.46	<0.001
VAS	7.40±1.75	1.77±2.62	<0.001
FIQ-R			
FIQ-R.1	20.04±5.39	-	
FIQ-R.2	13.92±4.83	-	
FIQ-R.3	39.06±6.96	-	
Total score	73.08±14.73	-	
Fatigue			
MFI general fatigue	18.25±2.22	9.76±4.24	<0.001
MFI physical fatigue	16.52±2.75	9.38±4.45	<0.001
MFI mental fatigue	15.15±1.65	11.58±2.92	<0.001
MFI reduced activity	15.05±3.86	7.94±4.28	<0.001
MFI reduced motivation	14.36±3.49	7.68±3.49	<0.001
Fatigue total score	79.33±9.44	46.35±15.64	<0.001
Sleep Quality Index			
Sleep quality	2.31±0.77	1.29±0.75	0.010
Sleep latency	2.30±0.91	0.57±0.78	0.001
Sleep duration	2.12±0.90	1.00±0.57	0.001
Habitual sleep efficiency	2.05±1.07	0.14±0.37	<0.001
Sleep disturbances	2.29±0.48	1.29±0.48	0.001
Sleeping medication	2.01±1.33	0.57±1.13	0.014
Daytime dysfunction	2.30±0.080	0.43±0.53	<0.001
Global score	15.44±3.81	5.29±2.43	<0.001
Anxiety	33.11±9.59	11.56±10.19	<0.001

BMI: body mass index, TPC: tender points count, VAS: visual analog scale, FIQ-R: revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ-R.1: level of activity, FIQ-R.2: global impact, FIQ-R.3: symptoms intensity, MFI: multidimensional fatigue inventory. Numerical variables are shown as mean ± SD (Standard Deviation).

Table 2. Comparison of clinical data between normal weight and overweight/obese women with

	Cases (n = 73)			Cont
	Normal (n = 17)	Overweight/Obese (n = 56)	p Value	Normal (n = 21)
VAS	6.93 ± 2.28	7.57 ± 1.59	0.499	1.93 ± 2.52
TPC	17.80 ± 0.77	17.46 ± 1.41	0.590	1.33 ± 3.17
FIQ-R				
FIQ-R.1	16.82 ± 6.86	20.66 ± 4.71	0.030	-
FIQ-R.2	11.60 ± 4.96	14.89 ± 4.43	0.059	-
FIQ-R.3	35.20 ± 89.02	40.33. ± 5.60	0.033	-
Total score	63.87 ± 19.12	75.94 ± 12.25	0.017	-
Fatigue				
MFI general fatigue	18.73 ± 1.28	18.15 ± 2.40	0.421	9.27 ± 4.51
MFI physical fatigue	16.13 ± 3.06	16.61 ± 2.72	0.614	8.73 ± 4.75
MFI mental fatigue	15.47 ± 1.45	15.24 ± 1.55	0.937	10.93 ± 2.12
MFI reduced activity	13.47 ± 4.47	15.43 ± 3.64	0.150	7.87 ± 4.27
MFI reduced motivation	14.00 ± 3.56	14.59 ± 3.48	0.566	8.40 ± 4.77
Fatigue total score	77.80 ± 9.44	80.02 ± 9.61	0.449	45.20 ± 18.60
Sleep Quality Index				
Sleep quality	2.40 ± 0.73	2.35 ± 0.71	0.888	0.67 ± 0.57
Sleep latency	2.07 ± 1.10	2.46 ± 0.73	0.120	0.33 ± 0.57
Sleep duration	2.27 ± 0.96	2.19 ± 0.79	0.785	1.00 ± 0.00
Habitual sleep efficiency	2.07 ± 1.10	2.13 ± 1.05	0.972	0.33 ± 0.57
Sleep disturbances	2.40 ± 0.50	2.26 ± 0.48	0.182	1.00 ± 0.00
Sleeping medication	2.00 ± 1.36	2.08 ± 1.32	0.853	1.00 ± 1.73
Daytime dysfunction	2.20 ± 0.67	2.35 ± 0.82	0.289	0.67 ± 0.57
Global score	15.40 ± 4.30	15.95 ± 3.22	0.712	5.00 ± 3.60
Anxiety	31.33 ± 11.26	33.78 ± 9.35	0.441	11.33 ± 9.74

VAS: visual analog scale, TPC: tender points count, FIQ-R: revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, MFI: multi level of activity, FIQ-R.2: global impact, FIQ-R.3: symptoms intensity. Numerical variables are shown as mean ± SD

Table 3. Associations among body composition, VAS, TPC, FIQ-R, fatigue, sleep, and anxiety in women with FMS.

	BMI		% Fat Mass		Fat Mass		Visceral Fat	
	$\beta\pm(95\% \text{ CI})$	P Value						
VAS	0.226 (-0.619, 1.070)	0.595	-0.074 (-0.947, 0.799)	0.866	0.106 (-1.203, 1.415)	0.872	0.011 (-0.359, 0.381)	0.952
TPC	0.081 (-1.049, 1.211)	0.887	-0.217 (-1.382, 0.948)	0.711	-0.208 (-1.955, 1.540)	0.813	-0.007 (-0.502, 0.487)	0.977
FIQ-R								
FIQ-R.1	0.194 (-0.072, 0.459)	0.150	0.118 (-0.159, 0.395)	0.398	0.168 (-0.247, 0.584)	0.421	0.050 (-0.067, 0.167)	0.399
FIQ-R.2	0.336 (0.027, 0.645)	0.034	0.247 (-0.077, 0.572)	0.133	0.350 (-0.137, 0.838)	0.156	0.100 (-0.038, 0.238)	0.153
FIQ-R.3	0.235 (0.017, 0.453)	0.035	0.130 (-0.100, 0.361)	0.262	0.275 (-0.067, 0.617)	0.113	0.077 (-0.020, 0.173)	0.120
Total score	0.110 (0.010, 0.209)	0.032	0.069 (-0.037, 0.174)	0.198	0.117 (-0.040, 0.274)	0.143	0.033 (-0.011, 0.078)	0.142
Fatigue								
MFI general fatigue	0.243 (-0.412, 0.898)	0.461	0.083 (-0.595, 0.761)	0.808	0.293 (-0.722, 1.307)	0.567	0.088 (-0.199, 0.375)	0.543
MFI physical fatigue	0.442 (-0.068, 0.953)	0.088	0.163 (-0.374, 0.700)	0.547	0.264 (-0.541, 1.069)	0.514	0.093 (-0.134, 0.320)	0.415
MFI mental fatigue	-0.852 (-1.822, 0.118)	0.084	-0.662 (-1.673, 0.350)	0.196	-1.348 (-2.848, 0.151)	0.077	-0.414 (-0.836, -0.008)	0.055
MFI reduced activity	0.236 (-0.137, 0.609)	0.211	0.314 (-0.068, 0.695)	0.105	0.466 (-0.106, 1.039)	0.108	0.118 (-0.044, 0.281)	0.150
MFI reduced motivation	0.164 (-0.267, 0.595)	0.449	0.070 (-0.376, 0.516)	0.756	0.080 (-0.589, 0.749)	0.812	0.055 (-0.134, 0.244)	0.561
Fatigue total score	0.090 (-0.061, 0.242)	0.238	0.063 (-0.094, 0.220)	0.425	0.093 (-0.142, 0.329)	0.432	0.029 (-1.037, 0.096)	0.382
Sleep Quality Index								
Sleep quality	-0.449 (-2.589, 1.691)	0.677	0.372 (-1.825, 2.569)	0.736	0.795 (-2.504, 4.094)	0.632	0.148 (-0.789, 1.084)	0.753
Sleep latency	0.474 (-1.368, 2.315)	0.609	1.910 (0.078, 3.742)	0.041	2.744 (-0.019, 5.506)	0.052	0.586 (-0.206, 1.378)	0.144
Sleep duration	-0.561 (-2.130, 1.008)	0.171	-1.401 (-3.328, 0.526)	0.151	-1.753 (-4.685, 1.178)	0.236	-0.608 (-1.424, 0.208)	0.141
Habitual sleep efficiency	2.434 (-0.651, 5.520)	0.477	-0.738 (-2.355, 0.880)	0.365	-0.838 (-3.295, 1.620)	0.498	-0.339 (-1.022, 0.345)	0.325
Sleep disturbances	0.792 (-0.403, 1.986)	0.120	-0.576 (-3.806, 2.655)	0.723	1.316 (-3.534, 6.166)	0.589	0.227 (-1.147, 1.600)	0.743
Sleeping medication	1.165 (-0.779, 3.109)	0.190	0.301 (-0.941, 1.542)	0.630	0.636 (-1.225, 2.498)	0.497	0.170 (-0.358, 0.697)	0.523
Daytime dysfunction	0.179 (-0.299, 0.657)	0.236	1.448 (-0.536, 3.432)	0.150	2.682 (-0.273, 5.636)	0.074	0.621 (-0.224, 1.467)	0.147
Global score	0.107 (-0.045, 0.259)	0.456	0.143 (-0.352, 0.638)	0.565	0.370 (-0.376, 1.115)	0.325	0.071 (-0.138, 0.280)	0.500
Anxiety	-0.449 (-2.589, 1.691)	0.163	0.015 (-1.444, 0.174)	0.855	0.095 (-0.142, 0.333)	0.425	0.031 (-0.036, 0.098)	0.363

BMI: body mass index, VAS: visual analog scale, TPC: tender points count, FIQ-R: revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, MFI: multidimensional fatigue inventory, FIQ-R.1: level of activity, FIQ-R.2: global impact, FIQ-R.3: symptoms intensity. Linear regression models were adjusted for the covariates age and menopausal state.

Table 4. Associations among body composition, VAS, TPC, FIQ-R, fatigue, sleep, and anxiety in healthy women.

	BMI		% Fat Mass		Fat Mass		Visceral Fat	
	$\beta \pm (95\% \text{ CI})$	P Value	$\beta \pm (95\% \text{ CI})$	P Value	$\beta \pm (95\% \text{ CI})$	p Value	$\beta \pm (95\% \text{ CI})$	p Value
VAS	-0.150 (-0.738, 0.420)	0.583	-0.335 (-1.028, 0.359)	0.335	-0.505 (-1.566, 0.558)	0.344	-0.125 (-0.429, 0.179)	0.412
TPC	0.324 (-0.135, 0.782)	0.161	0.380 (-0.174, 0.933)	0.173	0.884 (0.066, 1.703)	0.035	0.191 (-0.049, 0.432)	0.116
Fatigue								
MFI general fatigue	-0.076 (-0.453, 0.301)	0.687	-0.273 (-0.720, 0.174)	0.225	-0.398 (-1.082, 0.287)	0.247	-0.109 (-0.306, 0.087)	0.267
MFI physical fatigue	0.089 (-0.289, 0.467)	0.638	-0.228 (-0.679, 0.224)	0.314	-0.161 (-0.858, 0.535)	0.642	-0.040 (-0.240, 0.160)	0.687
MFI mental fatigue	-0.119 (0.654, 0.416)	0.655	-0.283 (-0.923, 0.358)	0.378	-0.534 (-1.508, 0.439)	0.274	-0.151 (-0.430, 0.128)	0.280
MFI reduced activity	0.015 (-0.360, 0.390)	0.937	-0.312 (-0.753, 0.129)	0.161	-0.308 (-0.992, 0.375)	0.367	-0.080 (-0.276, 0.116)	0.416
MFI reduced motivation	-0.313 (-0.757, 0.131)	0.162	-0.488 (-1.015, 0.038)	0.068	-0.813 (-1.610, -0.016)	0.046	-0.224 (-0.453, 0.006)	0.056
Fatigue total score	-0.018 (-0.118, 0.083)	0.726	-0.091 (-0.209, 0.026)	0.124	-0.120 (-0.301, 0.061)	0.188	-0.032 (-0.084, 0.020)	0.214
Sleep Quality Index								
Sleep quality	3.674 (-0.503, 7.851)	0.057	8.190 (-1.303, 17.684)	0.058	9.329 (-7.253, 25.911)	0.088	2.614 (2.192, 3.036)	0.008
Sleep latency	2.660 (-35.889, 41.209)	0.542	5.919 (-80.166, 92.005)	0.543	6.400 (-96.221, 109.020)	0.573	2.094 (-22.646, 26.834)	0.477
Sleep duration	-17.53 (-131.095, 96.019)	0.300	-39.140 (-291.489, 213.209)	0.299	-45.870 (-307.231, 215.491)	0.268	-11.720 (-107.85, 84.413)	0.365
Habitual sleep efficiency	-1.174 (-108.57, 106.230)	0.912	-2.650 (-242.079, 236.778)	0.911	-4.068 (-276.136, 268.000)	0.880	-0.218 (-77.016, 76.580)	0.977
Sleep disturbances	17.538 (-96.019, 131.095)	0.300	39.140 (-213.209, 291.489)	0.299	45.870 (-215.491, 307.231)	0.268	11.720 (-84.413, 107.853)	0.365
Sleeping medication	0.278 (-32.486, 33.042)	0.932	0.611 (-72.459, 73.681)	0.933	0.383 (-83.640, 84.405)	0.963	0.382 (-22.462, 23.226)	0.867
Daytime dysfunction	9.660 (-38.406, 57.726)	0.238	21.525 (-86.124, 129.174)	0.239	24.160 (-114.031, 162.351)	0.269	7.083 (-17.951, 32.118)	0.173
Global score	0.641 (-10.420, 11.701)	0.596	1.425 (-23.268, 26.119)	0.597	1.524 (-27.722, 30.770)	0.628	0.515 (-6.696, 7.725)	0.531
Anxiety	0.018 (-0.133, 0.170)	0.809	-0.035 (-0.216, 0.147)	0.701	-0.086 (-0.364, 0.193)	0.538	-0.016 (-0.095, 0.064)	0.693

BMI: body mass index, VAS: visual analog scale, TPC: tender points count, FIQ-R: revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, MFI: multidimensional fatigue inventory. Linear regression models were adjusted for the covariates age and menopausal state.

Discussion

In this study we investigated the associations among several symptoms related to FMS and BMI and body composition by assessing fat mass, fat mass percentage, and visceral fat in a population of women with FMS and healthy controls. We found that BMI was significantly associated with disease severity assessed by FIQ-R. We also evidenced that overweight and obese women have poor FIQ-R scores than normal-weight women, supporting the negative effect of increased body weight on FMS. Furthermore, our results revealed that fat mass percentage is associated with sleep latency in FMS women, and visceral fat is linked to sleep quality in healthy controls, suggesting a deleterious effect of obesity on sleep characteristics in both FMS and healthy women. Additionally, we showed that fat mass was associated with TPC and reduced motivation as assessed by the MFI, supporting the negative role of increased fat mass also in healthy women.

Obesity is a major concern for coexisting with FMS [6]. In our study sample, the prevalence of overweight/obesity in FMS women was 69.9% and the mean BMI was 29.11 kg/m². Similar results were reported by Neumman et al., Okifuji et al., Kim et al., Aparicio et al., and Cordero et al. [8,15,16,18,21]. In a survey conducted in 2569 FMS patients, 70% of patients had a BMI of 25 kg/m² and 43% had a BMI of 30 kg/m² [47].

The role of BMI in the disease severity has been increasingly recognized [16,19,21,23]. Our results are consistent with prior research indicating that obese FMS patients have poor FIQ total scores. Aparicio et al. showed a positive relationship between BMI and FIQ subscales [18], and Kim et al. reported that groups with a higher BMI had more fibromyalgia-related symptoms and poor FIQ total scores, as well as poor scores in the FIQ subscales [16]. A recent study showed that BMI was positively correlated with FIQ in females with FMS [19]. A randomized controlled trial (RCT) also reported that weight loss in obese patients with FMS leads to significant improvements in the quality of life as shown by the decrease in the FIQ score [24]. Interestingly, the significant relationship between BMI and fibromyalgia impact has been proposed to be fully accounted for by physical factors and not by psychological factors, supporting the importance of counseling patients on physical factors (i.e., physical activity) that could improve the patients' symptom

experience [23]. Therefore, on the basis of our data and previous evidence, it should be stated that the management of FMS may include strategies to promote an optimal body weight among FMS patients.

Sleep disturbance has been postulated as a potential link between obesity and FMS [26]. In fact, there is evidence that indicates an association between sleep quality and FMS, supporting that the presence of obesity may be involved with sleepiness in these patients [8,21,24,26]. Additionally, sleep problems have been reported to play a critical role in exacerbating FMS symptoms since sleep may predict subsequent pain in FMS patients [48]. We revealed that FMS patients with higher fat mass percentage have longer sleep latency, and therefore poorer sleep quality. Likewise, in healthy women, visceral fat was associated with sleep quality. These results support the negative effect of obesity on sleep characteristics in both FMS and healthy women. Although we reported for the first time this association in FMS patients, in the general population evidence supports the positive relationship between fat mass and sleep latency [49]. Since this association has not been published in a population of FMS patients, these findings should be considered as preliminary and need to be validated in independent studies. Nevertheless, in line with our study, Cordero et al. found an association between BMI and morning tiredness, and Okifuji et al. reported that obesity was related to shorter sleep duration and increased restlessness during sleep in FMS patients [8,21]. Similarly, Senna et al. indicated that patients with FMS who lost weight had better sleep quality [24], and de Araújo et al. observed that the presence of obesity might be involved with sleepiness in FMS patients [26]. However, it should be noted that none of the previous work has tested the association with fat mass, and therefore further prospective studies will be required to establish the cause and effect relationship between fat mass and sleep quality in FMS.

We also reported a lack of relationships among pain score, TPC, fatigue, and anxiety and the BMI and body composition parameters. This finding is consistent with that reported by Yunus et al., where associations between BMI and the number of tender points and anxiety, as well as fatigue, were not statistically significant in a cohort of female patients with FMS [20]. Similarly, Zahorska-Markiewicz et al. did not observe any significant relationship between BMI and TPC

in obese groups as compared with a normal weight group [50]. However, it should be noted that our study found that fat mass was associated with TPC in healthy women. In addition, Okifuji et al. supported that obesity may be a risk factor for having pain in the general population [9]. Interestingly, previous evidence has reported that the relationship between obesity and pain is not direct and might be modulated by several factors including inflammatory mediators, structural changes associated with obesity, and lifestyle characteristics [9]. Therefore, the lack of association between TPC and obesity parameters in FMS women may be explained by the fact that the nature of this relationship is not direct, and therefore several interacting factors might exert a major contribution. It could be hypothesized that in patients with low-pressure pain thresholds and a high number of tender points, such as FMS patients, factors other than obesity could also play a relevant role. On the other hand, the lack of a relationship between obesity and fatigue observed in our study may be due to different reasons. First, previous evidence has indicated that sleep quality is related to metabolic factors such as obesity, whereas, fatigue appears to be related to psychological distress [51]. This fact could explain why obesity is associated with sleep quality and not with fatigue. Secondly, it should be noted that fatigue was estimated by a self-assessment in our study. However, there are different types of fatigue measures including objective physical (posturography), objective mental (psychomotor vigilance task), subjective physical and mental (self-assessment), and objective and subjective realistic (oculomotor behavior, observer-rated facial expression, typing performance), and therefore subjective assessment of fatigue based on patient-reported outcomes has inherent limitations [52]. Further studies are needed to elucidate the relationship between obesity and objective measures of fatigue in FMS patients.

This study has some limitations. First, due to its cross-sectional nature, casual relationships have not been established. In addition, since sleep quality was assessed by the PSQI, which is a self-perceived questionnaire, recall bias is an inherent concern. An objective measure, such as polysomnography, is considered the gold standard to assess sleep quality [53]. However, it may not be feasible to carry this out in epidemiological studies with large study cohorts. Furthermore, PSQI is one of the most widely used and recommended instruments to measure sleep quality [41]. Secondly, our study sample consisted of a well-characterized

population of FMS women, and therefore our data might not be generalizable to other populations. Another potential limitation of this study is that a possible selection bias may exist, due to the control group being recruited on a convenience sample. In addition, given the higher number of statistical interactions that have been tested, we have not eliminated the possibility that multiple testing could play a role in our results. However, the direction of the significant findings for the FIQ-R outcomes make it unlikely that our results could be explained by chance alone. Finally, the associations between FMS-related clinical symptoms assessed by the FIQ-R and obesity measurements were shown only in FMS cases, since the FIQ-R is a specific instrument for the evaluation of FMS patients and could not be evaluated in control. Therefore, we cannot discard that the association between BMI and FMS symptoms might be specific to FMS patients. Despite its limitations, the present study still has a number of strengths. To the best of our knowledge, this is the first study to examine the associations between body composition measurements including fat mass percentage and visceral fat and FMS-related symptoms in FMS patients.

Conclusions

In conclusion, our findings revealed that higher BMI values are associated with poor FIQ-R scores and that overweight and obese women with FMS have higher symptom severity. However, further work is required to validate whether this relationship is specific for FMS patients. The promotion of an optimal BMI might contribute to ameliorate some of the FMS symptoms. Thus, development and implementation of obesity prevention programs based on a balanced diet and increased physical activity to improve the severity of symptoms in FMS women are of special interest.

References

1. Bellato, E.; Marini, E.; Castoldi, F.; Barbasetti, N.; Mattei, L.; Bonasia, D.E.; Blonna, D. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res. Treat.* 2012, *2012*, 426130. [CrossRef] [PubMed]
2. La Rubia, M.; Rus, A.; Molina, F.; Del Moral, M.L. Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013, *31*, S121–S127. [PubMed]
3. Sluka, K.A.; Clauw, D.J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016, *338*, 114. [CrossRef] [PubMed]
4. Tanriverdi, F.; Karaca, Z.; Unluhizarci, K.; Kelestimur, F. The hypothalamo–pituitary–adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 2007, *10*, 13–25. [CrossRef]
5. Staud, R. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2015, *11*, 109–115. [CrossRef]
6. Ursini, F.; Naty, S.; Grembiale, R.D. Fibromyalgia and obesity: The hidden link. *Rheumatol. Int.* 2011, *31*, 1403–1408. [CrossRef]
7. Hruby, A.; Hu, F.B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015, *33*, 673–689. [CrossRef]
8. Okifuji, A.; Donaldson, G.W.; Barck, L.; Fine, P.G. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 2010, *11*, 1329–1337. [CrossRef]
9. Okifuji, A.; Hare, B.D. The association between chronic pain and obesity. *J. Pain Res.* 2015, *8*, 399–408. [CrossRef] [PubMed]
10. Stone, A.A.; Broderick, J.E. Obesity and Pain Are Associated in the United States. *Obesity* 2012, *20*, 1491–1495. [CrossRef]
11. Bose, M.; Oliván, B.; Laferrère, B. Stress and obesity: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2009, *16*, 340–346. [CrossRef] [PubMed]
12. Asghar, A.; Sheikh, N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell. Immunol.* 2017, *315*, 18–26. [CrossRef] [PubMed]

13. Schmidt, F.M.; Weschenfelder, J.; Sander, C.; Minkwitz, J.; Thormann, J.; Chittka, T.; Mergl, R.; Kirkby, K.C.; Faßhauer, M.; Stumvoll, M.; et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. *PLoS ONE* 2015, *10*, e0121971. [CrossRef]
14. Rus, A.; Molina, F.; Gassó, M.; Camacho, M.V.; Peinado, M.Á.; del Moral, M.L. Nitric Oxide, Inflammation, Lipid Profile, and Cortisol in Normal- and Overweight Women with Fibromyalgia. *Biol. Res. Nurs.* 2016, *18*, 138–146. [CrossRef]
15. Neumann, L.; Lerner, E.; Glazer, Y.; Bolotin, A.; Shefer, A.; Buskila, D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin. Rheumatol.* 2008, *27*, 1543–1547. [CrossRef]
16. Kim, C.H.; Luedtke, C.A.; Vincent, A.; Thompson, J.M.; Oh, T.H. Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2012, *64*, 222–228. [CrossRef] [PubMed]
17. Gota, C.E.; Kaouk, S.; Wilke, W.S. Fibromyalgia and Obesity. *J. Clin. Rheumatol.* 2015, *21*, 289–295. [CrossRef] [PubMed]
18. Aparicio, V.A.; Ortega, F.B.; Carbonell-Baeza, A.; Gatto-Cardia, C.; Sjöström, M.; Ruiz, J.R.; Delgado-Fernández, M. Fibromyalgia's Key Symptoms in Normal-Weight, Overweight, and Obese Female Patients. *Pain Manag. Nurs.* 2013, *14*, 268–276. [CrossRef] [PubMed]
19. Koçyiğit, B.F.; Okyay, R.A. The relationship between body mass index and pain, disease activity, depression and anxiety in women with fibromyalgia. *PeerJ* 2018, *6*, e4917. [CrossRef] [PubMed]
20. Yunus, M.B.; Arslan, S.; Aldag, J.C. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand. J. Rheumatol.* 2002, *31*, 27–31. [CrossRef]
21. Cordero, M.D.; Alcocer-Gómez, E.; Cano-García, F.J.; Sánchez-Domínguez, B.; Fernández-Riejo, P.; Moreno Fernández, A.M.; Fernández-Rodríguez, A.; De Miguel, M. Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to overweight and lipid profile. *Rheumatol. Int.* 2014, *34*, 419–422. [CrossRef] [PubMed]
22. Timmerman, G.M.; Calfa, N.A.; Stuijbergen, A.K. Correlates of Body Mass Index in Women With Fibromyalgia. *Orthop. Nurs.* 2013, *32*, 113–119. [CrossRef]

23. Vincent, A.; Clauw, D.; Oh, T.H.; Whipple, M.O.; Toussaint, L.L. Decreased physical activity attributable to higher body mass index influences fibromyalgia symptoms. *PM R* 2014, 6, 802–807. [CrossRef]
24. Senna, M.K.; Sallam, R.A.E.R.; Ashour, H.S.; Elarman, M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Clin. Rheumatol.* 2012, 31, 1591–1597. [CrossRef] [PubMed]
25. Segura-Jiménez, V.; Castro-Piñero, J.; Soriano-Maldonado, A.; Álvarez-Gallardo, I.C.; Estévez-López, F.; Delgado-Fernández, M.; Carbonell-Baeza, A. The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. *Eur. J. Pain* 2016, 20, 811–821. [CrossRef]
26. De Araújo, T.A.; Mota, M.C.; Crispim, C.A. Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* 2015, 35, 281–287. [CrossRef]
27. Diaz-Piedra, C.; Di Stasi, L.L.; Baldwin, C.M.; Buela-Casal, G.; Catena, A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: Asystematic review of observational studies. *Sleep Med. Rev.* 2015, 21, 86–99. [CrossRef]
28. Choy, E.H.S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015, 11, 513–520. [CrossRef]
29. Stuifbergen, A.K.; Phillips, L.; Carter, P.; Morrison, J.; Todd, A. Subjective and objective sleep difficulties in women with fibromyalgia syndrome. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2010, 22, 548–556. [CrossRef]
30. Landis, C.A.; Frey, C.A.; Lentz, M.J.; Rothermel, J.; Buchwald, D.; Shaver, J.L.F. Self-reported sleep quality and fatigue correlates with actigraphy in midlife women with fibromyalgia. *Nurs. Res.* 2003, 52, 140–147. [CrossRef] [PubMed]
31. Sabeti, E.; Gryak, J.; Derksen, H.; Biwer, C.; Ansari, S.; Isenstein, H.; Kratz, A.; Najarian, K.; Sabeti, E.; Gryak, J.; et al. Learning Using Concave and Convex Kernels: Applications in Predicting Quality of Sleep and Level of Fatigue in Fibromyalgia. *Entropy* 2019, 21, 442. [CrossRef]

32. Arout, C.A.; Sofuoglu, M.; Bastian, L.A.; Rosenheck, R.A. Gender Differences in the Prevalence of Fibromyalgia and in Concomitant Medical and Psychiatric Disorders: A National Veterans Health Administration Study. *J. Women's Health* 2018, 27, 1035–1044. [CrossRef] [PubMed]
33. Wolfe, F.; Hassett, A.L.; Walitt, B.; Michaud, K. Mortality in fibromyalgia: A study of 8186 patients over thirty-five years. *Arthritis Care Res.* 2011, 63, 94–101. [CrossRef] [PubMed]
34. Wolfe, F.; Cathey, M.A. The epidemiology of tender points: A prospective study of 1520 patients. *J. Rheumatol.* 1985, 12, 1164–1168.
35. Buskila, D.; Neumann, L.; Alhoashle, A.; Abu-Shakra, M. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000, 30, 47–51. [CrossRef] [PubMed]
36. Chesterton, L.S.; Sim, J.; Wright, C.C.; Foster, N.E. Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure Pain Thresholds in Healthy Humans, Using Multiple Raters. *Clin. J. Pain* 2007, 23, 760–766. [CrossRef] [PubMed]
37. Vanderweeën, L.; Oostendorp, R.A.B.; Vaes, P.; Duquet, W. Pressure algometry in manual therapy. *Man. Ther.* 1996, 1, 258–265. [CrossRef]
38. Jones, D.H.; Kilgour, R.D.; Comtois, A.S. Test-Retest Reliability of Pressure Pain Threshold Measurements of the Upper Limb and Torso in Young Healthy Women. *J. Pain* 2007, 8, 650–656. [CrossRef] [PubMed]
39. Marques, A.P.; Assumpção, A.; Matsutani, L.A.; Pereira, C.A.B.; Lage, L. Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire. *Acta Reumatol. Port.* 2008, 33, 345–351.
40. Salgueiro, M.; García-Leiva, J.M.; Ballesteros, J.; Hidalgo, J.; Molina, R.; Calandre, E.P. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health Qual. Life Outcomes* 2013, 11, 132. [CrossRef] [PubMed]
41. Hita-Contreras, F.; Martínez-López, E.; Latorre-Román, P.A.; Garrido, F.; Santos, M.A.; Martínez-Amat, A. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia.

Rheumatol. Int. 2014, 34, 929–936. [CrossRef]

42. Munguía-Izquierdo, D.; Segura-Jiménez, V.; Camiletti-Moirón, D.; Pulido-Martos, M.; Alvarez-Gallardo, I.C.; Romero, A.; Aparicio, V.A.; Carbonell-Baeza, A.; Delgado-Fernández, M. Multidimensional Fatigue Inventory: Spanish adaptation and psychometric properties for fibromyalgia patients. The Al-Andalus study. Clin. Exp. Rheumatol. 2012, 30, 94–102.

DISCUSIÓN

4. Discusión

4.1. *Salud ósea en mujeres con FMS*

La coexistencia de la FMS y la osteoporosis ha sido respaldada por diferentes autores, aunque recientemente el incremento de estudios acerca de la frecuencia de la osteoporosis en FMS arroja resultados contradictorios (Al-Allaf et al., 2003; Jensen et al., 2003; Olama et al., 2013). Nuestros resultados (publicación 1), mostraron que los valores de los parámetros BUA y SOS de la ultrasonografía del calcáneo fueron significativamente más bajos en las mujeres con FMS en comparación con el grupo control, sugiriendo que las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas presentan un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis.

Estos hallazgos concuerdan con los resultados de trabajos previos en los que se observan niveles significativamente bajos en la DMO del cuello femoral (Garip Cimen et al., 2015), columna vertebral (Olama et al., 2013) y zona distal del radio medidos mediante QUS del calcáneo (densitometría ósea mediante ultrasonido cuantitativo del calcáneo) (Babu et al., 2015) en pacientes con FMS, que sugieren una estrecha asociación entre FMS y osteoporosis. Además, Upala et al. (2017) sostienen en un estudio reciente que los pacientes con FMS presentan una disminución de la DMO en la columna vertebral en comparación con los sujetos sanos, y recomiendan, además, la evaluación de las personas con FMS por presentar riesgo de desarrollar osteoporosis. De igual manera, en otro estudio anterior, se concluyó que las mujeres con FMS son más propensas a sufrir fracturas osteoporóticas que las mujeres sanas (Sicras-Mainar et al., 2012).

Por el contrario, otros autores no encontraron ninguna asociación entre la FMS y la osteoporosis (Buyukbese et al., 2013; Mateos et al., 2014). Estas diferencias podrían deberse a diversos factores como a las características de la muestra escogida (sexo, edad, comorbilidades, etc.), el método de evaluación de la DMO, entre otros. En el presente trabajo se incluyeron mujeres pre y posmenopáusicas con una media de edad de 55.7 ± 7.9 que fueron evaluadas mediante QUS del calcáneo. En cambio, en el caso de Buyukbese et al (2013) que utilizaron la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) para la evaluación de la DM de la columna vertebral y del cuello femoral en mujeres con FMS con una media de edad de 51.1 ± 9.4 , concluyeron que no existen diferencias entre estas y el grupo control.

Del mismo modo, Mateos et al. (2014) que, para la evaluación de la DMO, utilizaron QUS del calcáneo y DEXA para la columna vertebral, cuello femoral y cadera, tampoco encontraron diferencias entre el grupo de mujeres (pre y posmenopáusicas) con FMS y el grupo control con edades de 51.5 ± 9.6 y 51.3 ± 9.9 , respectivamente. Además, se ha sugerido que las mujeres con FMS tienen una elevada tendencia al consumo de suplementos vitamínicos y nutricionales como los de calcio y bisfosfatos, y el cuidado que reciben las personas diagnosticadas con FMS que varía de caso a caso podrían desempeñar un papel protector para el desarrollo de la osteoporosis (Mateos et al., 2014).

4.2. Influencia de la mecanosensibilidad al dolor y la severidad de la enfermedad en la salud ósea en mujeres con FMS

La literatura científica sugiere la existencia de asociaciones entre diversos factores clínicos como el dolor global percibido, el recuento de puntos sensibles, la severidad de los síntomas y la salud ósea en los pacientes con FMS. Aunque diferentes estudios previos reflejan resultados contradictorios acerca de las relaciones entre los diferentes factores (Babu et al., 2015; Garip Cimen et al., 2015; Olama et al., 2013; Tander et al., 2010).

Los PPT son considerados una herramienta útil para evaluar los síntomas de sensibilidad al dolor mediante algometría en pacientes con FMS (Chesterton et al., 2007). Nuestros resultados (publicación 1) mostraron una asociación entre bajos valores de PPT y niveles bajos en el BUA del calcáneo, sugiriendo que bajos PPTs podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. Además, los niveles bajos en el BUA del calcáneo, se asociaron con un alto número de puntos sensibles. Estos hallazgos están en línea con los resultados de un estudio reciente en mujeres con FMS que concluyó que un alto número de puntos sensibles podría asociarse negativamente con la DMO de la columna vertebral y del cuello femoral (Garip Cimen et al., 2015). Así mismo, Garip Cimen et al. (2015) mostraron una relación entre la salud ósea y en el recuento de puntos sensibles en pacientes con FMS.

Por otra parte, la relación entre el dolor global percibido, severidad de la enfermedad y la salud ósea no ha sido ampliamente investigada. En el presente estudio no se encontraron (publicación 1) asociaciones significativas entre las mediciones del QUS del calcáneo, el dolor global y la severidad de la enfermedad. En consonancia, Tander et al. (2010) no observaron ninguna relación entre los valores de la DMO, dolor global y el impacto de la enfermedad. Por el contrario, otros autores identificaron una asociación inversa entre el dolor percibido y la severidad de los síntomas con la salud ósea, es decir, cuanto mayor es el nivel de dolor percibido por los pacientes y mayor impacto tienen los síntomas de la FMS, peor es la salud ósea de las pacientes (Babu et al., 2015; Garip Cimen et al., 2015; Olama et al., 2013). La discrepancia en los datos podría deberse a las diferencias entre las poblaciones evaluadas. En el presente estudio, se incluyeron mujeres pre- y postmenopáusicas, mientras que en estudios previos solamente evaluaron mujeres premenopáusicas (Al-Allaf et al., 2003; Olama et al., 2013). Otro de los posibles factores que influyeron en los datos podría ser la evaluación de la DMO. En el presente trabajo, la salud ósea se evaluó mediante QUS del calcáneo, en cambio, en estudios previos como el de Garip Cimen et al. (2015) se evaluó mediante DEXA.

4.3. Influencia de los parámetros de composición corporal, la Dieta Mediterránea y la actividad física en la salud ósea

La influencia de la masa magra y masa grasa en la masa ósea de las personas con FMS ha sido investigada previamente, aunque se han observado resultados contradictorios en su asociación (Chen et al., 2015). Los hallazgos del presente estudio (publicación 2) mostraron una asociación significativa entre la masa magra y los parámetros BUA y SI obtenidos mediante ultrasonografía en el calcáneo.

En este sentido, estudios previos también concluyeron la existencia de una asociación de la masa magra y la salud ósea en mujeres sanas pre y posmenopáusicas (Khosla et al., 1996; Moon, 2014), lo cual sugiere en línea con nuestros resultados, que el desarrollo de programas de entrenamiento para favorecer el aumento de la masa magra podría ser una estrategia preventiva de la osteoporosis.

Asimismo, Chen et al. (2015) observaron en una muestra de 282 mujeres postmenopáusicas que los niveles de DMO se asociaron positivamente con la masa

magra y la masa grasa, concluyendo que la masa magra es un determinante relevante de la DMO. De igual manera, Ho-Pham et al. (2014) postularon en su metaanálisis que la masa magra ejerce mayor efecto sobre la DMO que la masa grasa. En este sentido, se ha hipotetizado que a mayor peso corporal podría aumentar la masa ósea y alterar la microarquitectura del hueso mediante una respuesta adaptativa al incremento de la carga mecánica del esqueleto (Iwaniec & Turner, 2016). Es por ello que se ha determinado que la masa magra contribuye a la carga esquelética dependiente del peso, debido a que los músculos están unidos a los huesos por los tendones, y los músculos más grandes y fuertes pueden liberar mayor carga mecánica sobre el hueso (Iwaniec & Turner, 2016).

Por otra parte, nuestros resultados (publicación 2) mostraron la existencia de una asociación entre la dieta mediterránea y el parámetro BUA lo que destaca y pone de manifiesto los beneficios de la adherencia a esta dieta con respecto a la mejora en la salud ósea de las mujeres con FMS. En consonancia con nuestros hallazgos, estudios previos postularon que en diversas zonas Mediterráneas la incidencia de las fracturas óseas es reducida. Además determinaron la existencia de una relación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y la incidencia de las fracturas (Benetou et al., 2013; Haring et al., 2016; Malmir et al., 2018). En esta misma línea, se ha evidenciado tendencias lineales significativas entre la dieta mediterránea y la DMO del calcáneo en mujeres españolas pre y posmenopáusicas (Rivas et al., 2013). Estos resultados sostienen la hipótesis de que una dieta variada basada en patrones de la dieta mediterránea podría tener beneficios importantes para la prevención de la osteoporosis.

Por otra parte, entre los diversos factores que intervienen en el desarrollo de la osteoporosis, la actividad física ha adquirido un papel importante como factor modificable del desarrollo de la enfermedad (Moreira et al., 2014). Sin embargo, en nuestros hallazgos (publicación 2) se observó una ausencia de asociación entre la actividad física y masa ósea en el calcáneo en pacientes con FMS. Esto podría deberse a que la muestra reclutada en estudios previos fue de población general adulta, en cambio, en nuestro estudio, fue definida y caracterizada por mujeres con FMS. Además, se podría hipotetizar que la presencia de otros factores como la masa magra o la dieta ejercen un papel importante en la salud ósea. De igual manera, en la evidencia científica disponible se ha constatado que la estimulación mecánica podría ser insuficiente para mantener la

masa ósea especialmente en las mujeres posmenopáusicas (Aoyagi et al., 2000). Otro factor a destacar sería el diseño observacional del presente estudio, donde la evaluación de la actividad física se hizo a través de un cuestionario autoadministrado.

4.4. Sobrepeso y obesidad, sueño y ansiedad en fibromialgia

A lo largo de los años, se ha evidenciado que la obesidad y el sobrepeso aparecen frecuentemente en personas con FMS (Aparicio et al., 2013; Gota et al., 2015; Koçyiğit & Okyay, 2018; Neumann et al., 2008). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestro estudio fue de 69.9 % y la media del IMC fue de 29.11 kg/m². Datos similares a los observados en estudios previos que afirmaron que la prevalencia de la obesidad se situaba entre el 62 y 73% en las pacientes con FMS (Aparicio et al., 2013; Gota et al., 2015; Koçyiğit & Okyay, 2018). Aparicio et al. (2013), observaron que de 177 mujeres con FMS que conformaron la muestra de estudio, el 35% tenían sobrepeso y el 32% eran obesas. Además, Cordero et al. (2014) encontraron que en la muestra evaluada el 35.5% y 26.8% tenían sobrepeso y obesidad, respectivamente, aunque en este caso, también incluyó hombres como sujetos de evaluación.

Los resultados anteriores, en concordancia con nuestros hallazgos, respaldan fehacientemente la coexistencia de la FMS y la obesidad (Cordero et al., 2014; J. Kim et al., 2018; Senna et al., 2012). En un reciente ensayo controlado aleatorizado se concluyó que la pérdida de peso en pacientes obesos incrementa significativamente la calidad de vida y disminuye el impacto de la enfermedad de FMS (C.-H. Kim et al., 2012b). Asimismo, se ha postulado que la obesidad se relaciona con diferentes síntomas asociados a la FMS como la ansiedad, alteraciones del sueño, fatiga y pobre calidad de vida (Senna et al., 2012).

Los efectos negativos de la obesidad en las alteraciones del sueño y en la ansiedad han sido determinados en estudios previos (Aparicio et al., 2013; Bigatti et al., 2008; Diaz-Piedra et al., 2015; Senna et al., 2012; Yunus et al., 2002). De hecho, se ha observado una exacerbación de los síntomas de la FMS debido a las alteraciones en el sueño (Bigatti et al., 2008). Aunque, Senna et al. (2012) sugirió que la calidad de vida de los pacientes mejoraba con la pérdida de peso. En base a ello, sería recomendable incluir entre las estrategias de manejo de la FMS, el desarrollo de programas para optimizar el peso corporal de los pacientes.

Por otra parte, a pesar de que nuestros resultados revelaron una falta de asociación entre la obesidad y la ansiedad, los pacientes con FMS mostraron elevados niveles de ansiedad en comparación con el grupo control. Del mismo modo, diversos autores no encontraron correlación significativa entre la obesidad y la ansiedad (C.-H. Kim et al., 2012b; Koçyiğit & Okyay, 2018). Sin embargo, autores como Aparicio et al. (2013) encontraron que los pacientes que mostraban altos niveles de ansiedad y depresión presentaban sobrepeso u obesidad. La discrepancia entre estos datos podría explicarse atendiendo al tamaño de la muestra escogida, las diferencias entre las características de los pacientes, la medicación, el nivel de actividad física y la presencia de otra enfermedad concomitante, que entre otros, podrían influir en los resultados (Koçyiğit & Okyay, 2018).

4.5. Influencia del IMC y parámetros de composición corporal en dolor, calidad del sueño, fatiga, severidad de la enfermedad y ansiedad

Los resultados del presente estudio (publicación 3) muestran que, el IMC se asoció significativamente con la severidad de la FMS evaluada con el FIQ-R. Además, se observó que las mujeres con sobrepeso y obesidad presentaban peor puntuación que las pacientes con normopeso, lo que respalda el efecto negativo del incremento del peso en mujeres con FMS. En el mismo sentido, observamos (publicación 3) que el porcentaje de masa grasa está asociado con la latencia del sueño en mujeres con FMS, y la grasa visceral está asociada con la calidad del sueño en sujetos sanos, sugiriendo un efecto negativo de la obesidad en el sueño tanto en mujeres sanas como en pacientes con FMS. Además, nuestros resultados muestran que la masa grasa se relacionó con el recuento de puntos sensibles y la reducida motivación evaluada por el Inventario de Fatiga Multidimensional (MFI), apoyando el rol negativo que juega el incremento de masa grasa también en mujeres sanas.

Por otro lado, el papel que juega el IMC en la gravedad de la FMS se ha reconocido anteriormente por otros autores (Cordero et al., 2014; C.-H. Kim et al., 2012a; Koçyiğit & Okyay, 2018; Vincent et al., 2014). En consonancia con estudios previos, nuestros hallazgos indican que los pacientes con FMS obesos presentan peores puntuaciones en el FIQ. En la misma línea, Aparicio et al. (2013) sugirió una relación positiva entre el IMC y las subescalas del FIQ, del mismo modo que Kim et al. (2012) que postularon que los

grupos con un alto IMC presentaban más síntomas relacionados con la FMS y peor puntuación en el FIQ. Igualmente, en un reciente ensayo clínico se observó cómo la pérdida de peso en pacientes con FMS aporta mejoras significativas en la severidad de los síntomas con una disminución en la puntuación del FIQ y mejoras en la calidad de vida (Senna et al., 2012). Por lo tanto, de acuerdo con la evidencia disponible y nuestros datos, para el manejo de la FMS, sería recomendable incluir estrategias que promuevan un peso óptimo.

Además, la existencia del vínculo entre alteraciones del sueño y la obesidad en FMS, se ha postulado previamente en la literatura científica (de Araújo et al., 2015). La presencia de la obesidad puede estar relacionada con la somnolencia en FMS (Cordero et al., 2014; de Araújo et al., 2015; Okifuji et al., 2010; Senna et al., 2012), además de que, las alteraciones del sueño influyen en la exacerbación de los síntomas de la FMS (de Araújo et al., 2015). Del mismo modo, nuestros hallazgos (publicación 3) muestran que los pacientes con FMS con mayor porcentaje de masa grasa presentan una latencia del sueño más larga, y por tanto una calidad del sueño más pobre. De igual manera, la grasa visceral fue asociada con la calidad del sueño en mujeres sanas. Estos resultados apoyan el efecto negativo de la obesidad en el sueño y en las mujeres sanas y con FMS. Aunque, por primera vez nuestros resultados revelaron esta asociación en FMS, la evidencia científica disponible postuló la asociación positiva entre masa grasa y la latencia del sueño (Wirth et al., 2015).

En línea con nuestro estudio, Cordero et al. (2014) observaron una asociación entre el IMC y cansancio matutino y Okifuji et al. (2010) encontraron una relación entre la obesidad y la corta duración del sueño, además del incremento de interrupciones durante el sueño en los pacientes con FMS. De igual manera, las conclusiones de otro estudio previo sugirieron que los pacientes con FMS que habían perdido peso tenían una mejor calidad en el sueño (Senna et al., 2012). Sin embargo, destacar que no ha habido un estudio anterior que haya testado la asociación entre masa grasa y en futuros estudios sería necesario establecer la causa y el efecto entre masa grasa y calidad del sueño en FMS.

Además de lo anterior, se observó una falta de asociación entre el dolor, el conteo de puntos sensibles, la fatiga, la ansiedad, el IMC y los parámetros de composición corporal.

En línea con nuestros hallazgos, estudios previos concluyeron que no existían relaciones estadísticamente significativas entre el IMC, recuento de puntos sensibles, ansiedad y la fatiga en FMS (Yunus et al., 2002). En cambio, en mujeres sanas, se observó una asociación entre la masa grasa y el recuento de puntos sensibles. Constatando los resultados de Okifuji et al. (2015) que sugirieron que la obesidad podría ser un factor de riesgo para presentar dolor en la población general. Aunque previamente se ha afirmado que las relaciones entre la obesidad y el dolor podría estar modulada por diferentes factores como mediadores inflamatorios, cambios estructurales y el estilo de vida (Okifuji & Hare, 2015).

Por último, no se observó ninguna asociación entre la obesidad y la fatiga, lo que podría deberse a diversas razones, como el hecho de que la fatiga aparece relacionada con el estrés psicológico al contrario que la calidad del sueño, que se asocia con factores metabólicos como la obesidad (Vgontzas et al., 2006). Además, destacar que en nuestro estudio la fatiga se evaluó mediante un cuestionario auto administrado, que podría no ser una medida lo suficientemente objetiva la esclarecer dicha asociación.

4.6. Limitaciones

La presente tesis doctoral presenta una serie de limitaciones. La primera limitación está relacionada con el tipo de diseño de investigación, que al tratarse de un estudio observacional no se pueden establecer relaciones de causalidad. En segundo lugar, en la evaluación de los niveles de masa ósea de la muestra de estudio, no se examinaron los niveles de vitamina D, que se vinculan con el estado óseo. En tercer lugar, la utilización de cuestionarios auto administrados sería otra de las limitaciones a considerar en la presente tesis. Así, entre los instrumentos de evaluación utilizados, el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) , a pesar de ser válido para la evaluación de la AF en poblaciones adultas europeas (Craig et al., 2003), se ha sugerido que puede tender –propenso a la sobreestimación. En relación a la evaluación de la calidad del sueño, se utilizó el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), que podría estar afectado por el sesgo del recuerdo de los participantes del estudio, aunque es una de las herramientas de evaluación recomendadas ampliamente (Munguía-Izquierdo et al., 2012). No obstante, la polisomnografía sería considerada el *gold estándar* de evaluación de la calidad del sueño (Ibáñez et al., 2018).

Por otra parte, para evaluar la DMO se utilizó el QUS del calcáneo. El uso de esta herramienta para examinar la salud ósea se ha extendido en los últimos años, incluso ha llegado a ser considerado como alternativa al DEXA por su accesibilidad, fácil manejo, bajo coste y al no emitir radiación ionizante (Chin & Ima-Nirwana, 2013; Marín et al., 2006). Sin embargo, a pesar de que previamente se ha evidenciado su precisión en la valoración de la salud ósea y en la estimación del riesgo de fracturas en diferentes poblaciones, en comparación con el DEXA, no permite establecer el diagnóstico de osteoporosis (Chin & Ima-Nirwana, 2013).

De otro lado, destacar que el presente trabajo incluyó una muestra de mujeres con FMS y grupo control característicamente definidos, por ello, nuestros datos no se podrían extrapolar hacia otras poblaciones. Del mismo modo, la evaluación de la sintomatología de la FMS, mediante el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQR) solo se llevó a cabo en este grupo de pacientes al tratarse de un instrumento específico. Por último, dado el número de interacciones estadísticas, no se ha eliminado la posibilidad de que las pruebas múltiples pueden desempeñar un papel importante en nuestros resultados.

4.7. Implicaciones clínicas

- Los hallazgos relacionados con las asociaciones entre el QUS del calcáneo y los PPT en mujeres con FMS, podrían ser considerados para el desarrollo de estrategias de screening para la osteoporosis en mujeres pre y posmenopáusicas con FMS, además de mostrar que el manejo del dolor podría reducir el riesgo de padecer osteoporosis.
- En base a los resultados de las asociaciones entre masa magra, dieta mediterránea y QUS del calcáneo, sería recomendable el desarrollo de programas que maximicen la masa magra y promuevan la adherencia a la dieta mediterránea para prevenir la aparición de la osteoporosis en mujeres con FMS.
- La obesidad y el sobrepeso aparecen estrechamente relacionados con la severidad de los síntomas de la FMS. Por lo tanto, sería interesante el desarrollo e implementación de estrategias vinculadas a la consecución de IMC óptimo para

la prevención de la obesidad a través de una dieta equilibrada y el incremento de la actividad física para mejorar los síntomas en mujeres con FMS.

- La inclusión de la actividad física y una dieta equilibrada en la rutina diaria de las personas con FMS podría tener efectos beneficiosos en el control de la fatiga y en el desempeño de sus actividades de la vida diaria. Además, desde Terapia Ocupacional la actividad física sería concebida como una ocupación significativa para las mujeres con FMS al incorporarse de manera transversal en todos sus quehaceres diarios.

CONCLUSIONES

5. Conclusiones

1. Los niveles de los parámetros BUA y SOS evaluados mediante ultrasonografía en el calcáneo fueron significativamente más bajos en mujeres con FMS en comparación con mujeres sanas, sugiriendo que la FMS podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis.
2. Los umbrales de dolor a la presión y el conteo de puntos sensibles se asociaron con valores bajos de ultrasonografía en el calcáneo, mostrando que, los umbrales de dolor a la presión podrían ser un factor determinante para el desarrollo de la osteoporosis en mujeres con FMS.
3. La masa magra y la adherencia a dieta mediterránea se asociaron con los parámetros de ultrasonografía . Estos resultados sustentan el rol determinante de estos factores en la salud ósea de las mujeres con FMS.
4. Un alto IMC se asocia con una mayor severidad de la enfermedad y las pacientes con sobrepeso y obesidad mostraron puntuaciones significativamente mayores en la severidad de los síntomas. Además, se identificó una asociación entre la latencia del sueño y el porcentaje de masa grasa en mujeres con FMS.

BIBLIOGRAFÍA

6. Bibliografía

- Abeles, A. M., Pillinger, M. H., Solitar, B. M., & Abeles, M. (2007). Narrative review: The pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, *146*(10), 726-734. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-10-200705150-00006>
- Al-Allaf, A. W., Mole, P. A., Paterson, C. R., & Pullar, T. (2003). Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*, *42*(10), 1202-1206. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg356>
- Albrecht, P. J., Hou, Q., Argoff, C. E., Storey, J. R., Wymer, J. P., & Rice, F. L. (2013). Excessive peptidergic sensory innervation of cutaneous arteriole-venule shunts (AVS) in the palmar glabrous skin of fibromyalgia patients: Implications for widespread deep tissue pain and fatigue. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *14*(6), 895-915. <https://doi.org/10.1111/pme.12139>
- Alciati, A., Atzeni, F., Grassi, M., Caldirola, D., Sarzi-Puttini, P., Angst, J., & Perna, G. (2018). Features of mood associated with high body weight in females with fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*, *80*, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.08.006>
- Álvarez-Gallardo, I. C., Carbonell-Baeza, A., Segura-Jiménez, V., Soriano-Maldonado, A., Intemann, T., Aparicio, V. A., Estévez-López, F., Camiletti-Moirón, D., Herrador-Colmenero, M., Ruiz, J. R., Delgado-Fernández, M., & Ortega, F. B. (2017). Physical fitness reference standards in fibromyalgia: The al-Ándalus project. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *27*(11), 1477-1488. <https://doi.org/10.1111/sms.12741>
- Andrade, A., Vilarino, G. T., Sieczkowska, S. M., Coimbra, D. R., Bevilacqua, G. G., & Steffens, R. de A. K. (2018). The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. *Journal of Health Psychology*, 1359105317751615. <https://doi.org/10.1177/1359105317751615>

- Aoyagi, K., Ross, P. D., Hayashi, T., Okano, K., Moji, K., Sasayama, H., Yahata, Y., & Takemoto, T. (2000). Calcaneus bone mineral density is lower among men and women with lower physical performance. *Calcified Tissue International*, *67*(2), 106-110. <https://doi.org/10.1007/s00223001116>
- Aparicio, V. A., Ortega, F. B., Carbonell-Baeza, A., Gatto-Cardia, C., Sjöström, M., Ruiz, J. R., & Delgado-Fernández, M. (2013). Fibromyalgia's Key Symptoms in Normal-Weight, Overweight, and Obese Female Patients. *Pain Management Nursing*, *14*(4), 268-276. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.06.002>
- Aparicio, V. A., Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I. C., Estévez-López, F., Camiletti-Moirón, D., Latorre, P. A., Delgado-Fernández, M., & Carbonell-Baeza, A. (2014). Are there differences in quality of life, symptomatology and functional capacity among different obesity classes in women with fibromyalgia? The al-Ándalus project. *Rheumatology International*, *34*(6), 811-821. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2908-8>
- Arranz, L., Canela, M. Á., & Rafecas, M. (2012). Relationship between body mass index, fat mass and lean mass with SF-36 quality of life scores in a group of fibromyalgia patients. *Rheumatology International*, *32*(11), 3605-3611. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2250-y>
- Arranz, L.-I., Canela, M.-A., & Rafecas, M. (2010). Fibromyalgia and nutrition, what do we know? *Rheumatology International*, *30*(11), 1417-1427. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1443-0>
- Arreghini, M., Manzoni, G. M., Castelnuovo, G., Santovito, C., & Capodaglio, P. (2014). Impact of Fibromyalgia on Functioning in Obese Patients Undergoing Comprehensive Rehabilitation. *PLOS ONE*, *9*(3), e91392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091392>
- Atzeni, F., Talotta, R., Masala, I. F., Giacomelli, C., Conversano, C., Nucera, V., Lucchino, B., Iannuccelli, C., Di Franco, M., & Bazzichi, L. (2019). One year in review 2019: Fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *37 Suppl 116*(1), 3-10.

- Babu, A. S., Ikbal, F. M., Noone, M. S., Joseph, A. N., & Danda, D. (2015). Does low bone density influence symptoms and functional status in patients with fibromyalgia? Observations from rural South India. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18(8), 850-853. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12649>
- Batista, E. D., Andretta, A., Miranda, R. C. de, Nehring, J., Paiva, E. dos S., Schieferdecker, M. E. M., Batista, E. D., Andretta, A., Miranda, R. C. de, Nehring, J., Paiva, E. dos S., & Schieferdecker, M. E. M. (2016). Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(2), 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.015>
- Bazzichi, L., Giacomelli, C., Consensi, A., Atzeni, F., Batticciotto, A., Di Franco, M., Casale, R., & Sarzi-Puttini, P. (2016). One year in review 2016: Fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(2 Suppl 96), S145-149.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 426130. <https://doi.org/10.1155/2012/426130>
- Benetou, V., Orfanos, P., Pettersson-Kymmer, U., Bergström, U., Svensson, O., Johansson, I., Berrino, F., Tumino, R., Borch, K. B., Lund, E., Peeters, P. H. M., Grote, V., Li, K., Alzibar, J. M., Key, T., Boeing, H., von Ruesten, A., Norat, T., Wark, P. A., ... Trichopoulou, A. (2013). Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(5), 1587-1598. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2187-3>
- Bernik, M., Sampaio, T. P. A., & Gandarela, L. (2013). Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: Combined medical and psychological treatment. *Current Pain and Headache Reports*, 17(9), 358. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0358-3>

- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., & Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis and Rheumatism*, 59(7), 961-967. <https://doi.org/10.1002/art.23828>
- Bjorklund, G., Dadar, M., Chirumbolo, S., & Aaseth, J. (2018). Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 531-538. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.056>
- Borchers, A. T., & Gershwin, M. E. (2015). Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 49(2), 100-151. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8509-4>
- Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Peloso, P. M., & Barber, K. a. R. (2008). Exercise for Fibromyalgia: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology*, 35(6), 1130-1144.
- Buskila, D., & Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis research & therapy*, 8(5), 218. <https://doi.org/10.1186/ar2005>
- Buyukbese, M. A., Pamuk, O. N., Yurekli, O. A., & Yesil, N. (2013). Effect of fibromyalgia on bone mineral density in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 59(2), 106-109. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.113825>
- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Medicina Clínica*, 149(10), 441-448. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>

- Casanueva, B., García-Fructuoso, F., Belenguer, R., Alegre, C., Moreno-Muelas, J. V., Hernández, J. L., Pina, T., & González-Gay, M. Á. (2016). The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: Reliability and validity assessment. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*(2 Suppl 96), S55-58.
- Catalano, A., Martino, G., Morabito, N., Scarcella, C., Gaudio, A., Basile, G., & Lasco, A. (2017). Pain in Osteoporosis: From Pathophysiology to Therapeutic Approach. *Drugs & Aging*, *34*(10), 755-765. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0492-4>
- Cervilla, O., Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Sabio, J. M., & Prados, G. (2019). Sleep quality and clinical and psychological manifestations in women with mild systemic lupus erythematosus activity compared to women with fibromyalgia: A preliminary study. *Modern Rheumatology*, *0*(ja), 1-22. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1679973>
- Chen, Y., Xiang, J., Wang, Z., Xiao, Y., Zhang, D., Chen, X., Li, H., Liu, M., & Zhang, Q. (2015). Associations of Bone Mineral Density with Lean Mass, Fat Mass, and Dietary Patterns in Postmenopausal Chinese Women: A 2-Year Prospective Study. *PloS One*, *10*(9), e0137097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137097>
- Chesterton, L. S., Sim, J., Wright, C. C., & Foster, N. E. (2007). Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *The Clinical Journal of Pain*, *23*(9), 760-766. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318154b6ae>
- Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports*, *20*(4), 25. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
- Choy, E. H. S. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, *11*(9), 513-520. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>

- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*, *311*(15), 1547-1555.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Cordero, M. D., Alcocer-Gómez, E., Cano-García, F. J., Sánchez-Domínguez, B., Fernández-Riejo, P., Moreno Fernández, A. M., Fernández-Rodríguez, A., & De Miguel, M. (2014). Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to overweight and lipid profile. *Rheumatology International*, *34*(3), 419-422.
<https://doi.org/10.1007/s00296-012-2647-2>
- Coskun Benlidayi, I. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology International*, *39*(5), 781-791.
<https://doi.org/10.1007/s00296-019-04251-6>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *35*(8), 1381-1395.
<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Dailey, D. L., Frey Law, L. A., Vance, C. G. T., Rakel, B. A., Merriwether, E. N., Darghosian, L., Golchha, M., Geasland, K. M., Spitz, R., Crofford, L. J., & Sluka, K. A. (2016). Perceived function and physical performance are associated with pain and fatigue in women with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, *18*(1), 68.
<https://doi.org/10.1186/s13075-016-0954-9>
- Dailey, D. L., Keffala, V. J., & Sluka, K. A. (2015). Do Cognitive and Physical Fatigue Tasks Enhance Pain, Cognitive Fatigue, and Physical Fatigue in People With Fibromyalgia? *Arthritis Care & Research*, *67*(2), 288-296.
<https://doi.org/10.1002/acr.22417>
- de Araújo, T. A., Mota, M. C., & Crispim, C. A. (2015). Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia. *Rheumatology International*, *35*(2), 281-287.
<https://doi.org/10.1007/s00296-014-3091-2>

- Diaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Baldwin, C. M., Buéla-Casal, G., & Catena, A. (2015). Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews, 21*, 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.09.001>
- Ernberg, M., Christidis, N., Ghafouri, B., Bileviciute-Ljungar, I., Löfgren, M., Larsson, A., Palstam, A., Bjersing, J., Mannerkorpi, K., Kosek, E., & Gerdle, B. (2016). Effects of 15 weeks of resistance exercise on pro-inflammatory cytokine levels in the vastus lateralis muscle of patients with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy, 18*(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1041-y>
- Esen, E., & Çetin, A. (2017). Microvascular functions in patients with fibromyalgia syndrome: Effects of physical exercise. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 63*(3), 215-223. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2017.351>
- Fassio, A., Idolazzi, L., Rossini, M., Gatti, D., Adami, G., Giollo, A., & Viapiana, O. (2018). The obesity paradox and osteoporosis. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity, 23*(3), 293-302. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0505-2>
- Fred-Jiménez, R. M., Arroyo-Ávila, M., Mayor, Á. M., Ríos, G., & Vilá, L. M. (2016). *Clinical Manifestations Associated with Overweight/Obesity in Puerto Ricans with Fibromyalgia Syndrome* [Research article]. *Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1155/2016/1379289>
- Galvez-Sanchez, C. M., & Reyes del Paso, G. A. (2020). Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine, 9*(4), 1219. <https://doi.org/10.3390/jcm9041219>
- Garip Cimen, Y., Eser, F., Sayin, S., Bodur, H., & Cavusoglu, M. (2015). Impact of Fibromyalgia Syndrome on Bone Mineral Density on Postmenopausal Women. *Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation, 26*, 16-21.

- Gavilán-Carrera, B., Acosta-Manzano, P., Soriano-Maldonado, A., Borges-Cosic, M., Aparicio, V. A., Delgado-Fernández, M., & Segura-Jiménez, V. (2019). Sedentary Time, Physical Activity, and Sleep Duration: Associations with Body Composition in Fibromyalgia. The Al-Andalus Project. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/jcm8081260>
- Ghavidel-Parsa, B., Bidari, A., Hajiabbasi, A., Shenavar, I., Ghalehbaghi, B., & Sanaei, and O. (2019). Fibromyalgia diagnostic model derived from combination of American College of Rheumatology 1990 and 2011 criteria. *The Korean Journal of Pain*, 32(2), 120-128. <https://doi.org/10.3344/kjp.2019.32.2.120>
- Gota, C. E., Kaouk, S., & Wilke, W. S. (2015). Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 21(6), 289-295. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000278>
- Gündüz, N., Üşen, A., & Aydin Atar, E. (2019). The Impact of Perceived Social Support on Anxiety, Depression and Severity of Pain and Burnout Among Turkish Females With Fibromyalgia. *Archives of Rheumatology*, 34(2), 186-195. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2019.7018>
- Haring, B., Crandall, C. J., Wu, C., LeBlanc, E. S., Shikany, J. M., Carbone, L., Orchard, T., Thomas, F., Wactawaski-Wende, J., Li, W., Cauley, J. A., & Wassertheil-Smoller, S. (2016). Dietary Patterns and Fractures in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative. *JAMA Internal Medicine*, 176(5), 645-652. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.0482>
- Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M.-A. (2019). Fibromyalgia syndrome: Under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37 Suppl 116(1), 90-97.

- Heidari, B., Hosseini, R., Javadian, Y., Bijani, A., Sateri, M. H., & Nouroddini, H. G. (2015). Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women. *Archives of Osteoporosis*, *10*, 15. <https://doi.org/10.1007/s11657-015-0217-4>
- Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018). A survey on sleep assessment methods. *PeerJ*, *6*, e4849. <https://doi.org/10.7717/peerj.4849>
- Iqbal, R., Mughal, M. S., Arshad, N., & Arshad, M. (2011). Pathophysiology and antioxidant status of patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, *31*(2), 149-152. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1470-x>
- Işık-Ulusoy, S., & Işık-Ulusoy, S. (2019). Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels in fibromyalgia patients: A pilot study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *41*(5), 428-432. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0057>
- Iwaniec, U. T., & Turner, R. T. (2016). Influence of body weight on bone mass, architecture and turnover. *The Journal of Endocrinology*, *230*(3), R115-130. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0089>
- Jensen, B., Wittrup, I. H., Bliddal, H., Danneskiold-Samsøe, B., & Faber, J. (2003). Bone mineral density in fibromyalgia patients—Correlation to disease activity. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *32*(3), 146-150.
- Keskindag, B., & Karaaziz, M. (2017). The association between pain and sleep in fibromyalgia. *Saudi Medical Journal*, *38*(5), 465-475. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.5.17864>
- Khosla, S., Atkinson, E. J., Riggs, B. L., & Melton, L. J. (1996). Relationship between body composition and bone mass in women. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *11*(6), 857-863. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110618>

- Kim, C.-H., Luedtke, C. A., Vincent, A., Thompson, J. M., & Oh, T. H. (2012a). Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 64(2), 222-228. <https://doi.org/10.1002/acr.20653>
- Kim, C.-H., Luedtke, C. A., Vincent, A., Thompson, J. M., & Oh, T. H. (2012b). Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 64(2), 222-228. <https://doi.org/10.1002/acr.20653>
- Kim, J., Kwon, H., Heo, B.-K., Joh, H.-K., Lee, C. M., Hwang, S.-S., Park, D., & Park, J.-H. (2018). The Association between Fat Mass, Lean Mass and Bone Mineral Density in Premenopausal Women in Korea: A Cross-Sectional Study. *Korean Journal of Family Medicine*, 39(2), 74-84. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2018.39.2.74>
- Koçyiğit, B. F., & Okyay, R. A. (2018). The relationship between body mass index and pain, disease activity, depression and anxiety in women with fibromyalgia. *PeerJ*, 6, e4917. <https://doi.org/10.7717/peerj.4917>
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: Premature aging of the brain? *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(15), 4004-4007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0098-07.2007>
- Kumbhare, D., Ahmed, S., & Watter, S. (2018). A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 10(1), 13-26. <https://doi.org/10.1177/1759720X17740076>
- Kurtze, N., Gundersen, K. T., & Svebak, S. (1999). Quality of life, functional disability and lifestyle among subgroups of fibromyalgia patients: The significance of anxiety and depression. *The British Journal of Medical Psychology*, 72 (Pt 4), 471-484. <https://doi.org/10.1348/000711299160185>

- Lee, Y. H., & Song, G. G. (2017). Association between low bone mineral density and fibromyalgia: A meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 36(11), 2573-2579. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3683-9>
- Lichtenstein, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018). The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(1), 94-100. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000464>
- Luciano, J. V., Forero, C. G., Cerdà-lafont, M., Peñarrubia-maría, M. T., Fernández-vergel, R., Cuesta-vargas, A. I., Ruíz, J. M., Rozadilla-sacanell, A., Sirvent-alierta, E., Santopanero, P., García-campayo, J., Serrano-blanco, A., Pérez-aranda, A., & Rubio-valera, M. (2016). Functional Status, Quality of Life, and Costs Associated With Fibromyalgia Subgroups: A Latent Profile Analysis. *The Clinical Journal of Pain*, 32(10), 829-840. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000336>
- Malmir, H., Saneei, P., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2018). Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition*, 57(6), 2147-2160. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1490-3>
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., & EPISER Study Group. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4), 519-526.
- Mateos, F., Valero, C., Olmos, J. M., Casanueva, B., Castillo, J., Martínez, J., Hernández, J. L., & González Macías, J. (2014). Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(2), 525-533. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2434-2>
- McBeth, J., & Mulvey, M. R. (2012). Fibromyalgia: Mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. *Nature Reviews. Rheumatology*, 8(2), 108-116. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.216>

- Menzel, J., di Giuseppe, R., Wientzek, A., Kroke, A., Boeing, H., & Weikert, C. (2015). Physical Activity, Bone Health, and Obesity in Peri-/Pre- and Postmenopausal Women: Results from the EPIC-Potsdam Study. *Calcified Tissue International*, 97(4), 376-384. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0027-0>
- Merriwether, E. N., Frey-Law, L. A., Rakel, B. A., Zimmerman, M. B., Dailey, D. L., Vance, C. G. T., Golchha, M., Geasland, K. M., Chimenti, R., Crofford, L. J., & Sluka, K. A. (2018). Physical activity is related to function and fatigue but not pain in women with fibromyalgia: Baseline analyses from the Fibromyalgia Activity Study with TENS (FAST). *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1671-3>
- Moon, S.-S. (2014). Relationship of lean body mass with bone mass and bone mineral density in the general Korean population. *Endocrine*, 47(1), 234-243. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0160-3>
- Moreira, L. D. F., Oliveira, M. L. de, Lirani-Galvão, A. P., Marin-Mio, R. V., Santos, R. N. dos, Lazaretti-Castro, M., Moreira, L. D. F., Oliveira, M. L. de, Lirani-Galvão, A. P., Marin-Mio, R. V., Santos, R. N. dos, & Lazaretti-Castro, M. (2014). Physical exercise and osteoporosis: Effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(5), 514-522. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003374>
- Mork, P. J., Vasseljen, O., & Nilsen, T. I. L. (2010). Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: Longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 611-617. <https://doi.org/10.1002/acr.20118>
- Munguía-Izquierdo, D., Segura-Jiménez, V., Camiletti-Moirón, D., Pulido-Martos, M., Alvarez-Gallardo, I. C., Romero, A., Aparicio, V. A., Carbonell-Baeza, A., & Delgado-Fernández, M. (2012). Multidimensional Fatigue Inventory: Spanish adaptation and psychometric properties for fibromyalgia patients. The Al-Andalus study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(6 Suppl 74), 94-102.

- Muñoz-Torres, M., de la Higuera, M., Fernández-García, D., Alonso, G., & Reyes, R. (2005). Densitometría ósea: Indicaciones e interpretación. *Endocrinología y Nutrición*, 52(5), 224-227. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(05\)71019-6](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(05)71019-6)
- Neumann, L., Lerner, E., Glazer, Y., Bolotin, A., Shefer, A., & Buskila, D. (2008). A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology*, 27(12), 1543-1547. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0966-1>
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., & Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, 100(3), 271-279.
- Okifuji, A., Donaldson, G. W., Barck, L., & Fine, P. G. (2010). Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 11(12), 1329-1337. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.006>
- Okifuji, A., & Hare, B. D. (2015). The association between chronic pain and obesity. *Journal of Pain Research*, 8, 399-408. <https://doi.org/10.2147/JPR.S55598>
- Olama, S. M., Senna, M. K., Elarman, M. M., & Elhawary, G. (2013). Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 33(1), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2361-0>
- Perrot, S., & Russell, I. J. (2014). More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. *European Journal of Pain (London, England)*, 18(8), 1067-1080. <https://doi.org/10.1002/ejp.564>
- Prabhakar, A., Kaiser, J. M., Novitch, M. B., Cornett, E. M., Urman, R. D., & Kaye, A. D. (2019). The Role of Complementary and Alternative Medicine Treatments in Fibromyalgia: A Comprehensive Review. *Current Rheumatology Reports*, 21(5), 14. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0814-0>

- Rivas, A., Romero, A., Mariscal-Arcas, M., Monteagudo, C., Feriche, B., Lorenzo, M. L., & Olea, F. (2013). Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *64*(2), 155-161. <https://doi.org/10.3109/09637486.2012.718743>
- Roizenblatt, S., Neto, N. S. R., & Tufik, S. (2011). Sleep disorders and fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, *15*(5), 347-357. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0213-3>
- Rossi, A., Di Lollo, A. C., Guzzo, M. P., Giacomelli, C., Atzeni, F., Bazzichi, L., & Di Franco, M. (2015). Fibromyalgia and nutrition: What news? *Clinical and Experimental Rheumatology*, *33*(1 Suppl 88), S117-125.
- Rus, A., Molina, F., Gassó, M., Camacho, M. V., Peinado, M. Á., & del Moral, M. L. (2016). Nitric Oxide, Inflammation, Lipid Profile, and Cortisol in Normal- and Overweight Women With Fibromyalgia. *Biological Research for Nursing*, *18*(2), 138-146. <https://doi.org/10.1177/1099800415591035>
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Masala, I. F., Salaffi, F., Chapman, J., & Choy, E. (2018). Are the ACR 2010 diagnostic criteria for fibromyalgia better than the 1990 criteria? *Autoimmunity Reviews*, *17*(1), 33-35. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.007>
- Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I. C., Estévez-López, F., Soriano-Maldonado, A., Delgado-Fernández, M., Ortega, F. B., Aparicio, V. A., Carbonell-Baeza, A., Mota, J., Silva, P., & Ruiz, J. R. (2015). Differences in Sedentary Time and Physical Activity Between Female Patients With Fibromyalgia and Healthy Controls: The al-Ándalus Project. *Arthritis & Rheumatology*, *67*(11), 3047-3057. <https://doi.org/10.1002/art.39252>
- Segura-Jiménez, V., Castro-Piñero, J., Soriano-Maldonado, A., Álvarez-Gallardo, I. C., Estévez-López, F., Delgado-Fernández, M., Carbonell-Baeza, A., & al-Ándalus project. (2016). The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. *European Journal of Pain (London, England)*, *20*(5), 811-821. <https://doi.org/10.1002/ejp.807>

- Sendur, O. F., Turan, Y., Tastaban, E., Yenisey, C., & Serter, M. (2009). Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: A controlled study. *Rheumatology International*, 29(6), 629-633. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0738-x>
- Senna, M. K., Sallam, R. A.-E. R., Ashour, H. S., & Elarman, M. (2012). Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Clinical Rheumatology*, 31(11), 1591-1597. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2053-x>
- Sicras-Mainar, A., Navarro-Artieda, R., & Ibáñez-Nolla, J. (2012). [Use of resources and costs associated to fractures in Spanish women]. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica*, 29(3), 350-356. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342012000300009>
- Silva, A. R., Bernardo, A., Costa, J., Cardoso, A., Santos, P., de Mesquita, M. F., Vaz Patto, J., Moreira, P., Silva, M. L., & Padrão, P. (2019). Dietary interventions in fibromyalgia: A systematic review. *Annals of Medicine*, 51(sup1), 2-14. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1564360>
- Skaer, T. L. (2014). Fibromyalgia: Disease Synopsis, Medication Cost Effectiveness and Economic Burden. *PharmacoEconomics*, 32(5), 457-466. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0137-y>
- Sommer, C., Häuser, W., Alten, R., Petzke, F., Späth, M., Tölle, T., Uçeyler, N., Winkelmann, A., Winter, E., Bär, K. J., & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2012). [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 26(3), 297-310. <https://doi.org/10.1007/s00482-012-1172-2>
- Staud, R., & Domingo, M. (2001). Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 2(3), 208-215. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2001.01030.x>

- Tander, B., Akyol, Y., Durmuş, D., Alaylı, G., Cengiz, K., İlhanlı, İ., Ulus, Y., & Cantürk, F. (2010). Bone Mineral Density and Depression in Premenopausal Women with Primary Fibromyalgia Syndrome. *Archives of Rheumatology*, 25(3), 105-109. <https://doi.org/0.5152/tjr.2010.12>
- Timmerman, G. M., Calfa, N. A., & Stuijbergen, A. K. (2013). Correlates of body mass index in women with fibromyalgia. *Orthopedic Nursing*, 32(2), 113-119. <https://doi.org/10.1097/NOR.0b013e3182879c08>
- Umeda, M., Corbin, L. W., & Maluf, K. S. (2015). Pain mediates the association between physical activity and the impact of fibromyalgia on daily function. *Clinical Rheumatology*, 34(1), 143-149. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2386-0>
- Upala, S., Yong, W. C., & Sanguankeo, A. (2017). Bone mineral density is decreased in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(4), 617-622. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3625-x>
- Ursini, F., Naty, S., & Grembale, R. D. (2011). Fibromyalgia and obesity: The hidden link. *Rheumatology International*, 31(11), 1403-1408. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1885-z>
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., & Chrousos, G. P. (2006). Obesity-related sleepiness and fatigue: The role of the stress system and cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1083, 329-344. <https://doi.org/10.1196/annals.1367.023>
- Vilallonga, R., Pereira-Cunill, J., Morales-Conde, S., Alarcón, I., Breton, I., Domínguez-Adame, E., Ferrer, J., Ruiz-de-Gordejuela, A. G., Goday, A., Lecube, A., García-Almenta, E. M., Rubio, M., Tinahones, F., & García-Luna, P. (2019). A Spanish Society joint SECO and SEEDO approach to the Post-operative management of the patients undergoing surgery for obesity. *Obesity Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04043-8>
- Villanueva, V. L., Valá\~a, J. C., Cerdá\~a, G., Monsalve, V., Bayona, M. J., & Andr\~a\copyrights, J. de. (2004). Fibromialgia: Diagn\~astico y tratamiento. El estado de la cuesti\~an. *Revista de la Sociedad Espa\~nola del Dolor*, 11, 50-63.

- Vincent, A., Clauw, D., Oh, T. H., Whipple, M. O., & Toussaint, L. L. (2014). Decreased Physical Activity Attributable to Higher Body Mass Index Influences Fibromyalgia Symptoms. *PM&R*, 6(9), 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.02.007>
- Wee, J., Sng, B. Y. J., Shen, L., Lim, C. T., Singh, G., & Das De, S. (2013). The relationship between body mass index and physical activity levels in relation to bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women. *Archives of Osteoporosis*, 8, 162. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0162-z>
- Wee, J., Sng, B. Y. J., Shen, L., Lim, C. T., Singh, G., & De, S. D. (2013). The relationship between body mass index and physical activity levels in relation to bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women. *Archives of Osteoporosis*, 8(1-2), 162. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0162-z>
- Wirth, M. D., Hébert, J. R., Hand, G. A., Youngstedt, S. D., Hurley, T. G., Shook, R. P., Paluch, A. E., Sui, X., James, S. L., & Blair, S. N. (2015). Association between actigraphic sleep metrics and body composition. *Annals of Epidemiology*, 25(10), 773-778. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.05.001>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113-1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600-610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

- Xiang, M., Zhang, J., Liang, H., Zhang, Z., Konishi, M., Hu, H., Nishimaki, M., Kim, H.-K., Tabata, H., Shimizu, H., Arao, T., & Sakamoto, S. (2019). Physical activity and dietary intake among Chinese pregnant women: An observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *19*(1), 295. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2452-y>
- Yunus, M. B., Arslan, S., & Aldag, J. C. (2002). Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *31*(1), 27-31. <https://doi.org/10.1080/030097402317255336>