



SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESI DOCTORAL

Montserrat Casals i Mata

Síndrome metabòlica en pacients amb
fatiga crònica i la seva relació amb la
dieta

Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

Montserrat Casals i Mata

**SÍNDROME METABÒLIC
EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA
I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA**

TESI DOCTORAL

dirigida per la Dra. Victoria Arija i Val

Departament
de Ciències Mèdiques Bàsiques



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

REUS
2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013



Departament de Ciències
Mèdiques Bàsiques

C/ Sant Llorenç, 21
43021 Reus
Tel. 977 75 93 06
Fax. 977 75 93 06

Victoria Arija i Val, catedràtica d'universitat, Unitat de Medicina Preventiva,
Salut Pública i Nutrició comunitària de la Universitat Rovira i Virgili,

FAIG CONSTAR:

Que el present treball, titulat "Síndrome metabòlica en pacients amb fatiga crònica i la seva relació amb la dieta", que presenta Montserrat Casals i Mata per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques d'aquesta universitat.

Reus, 6 de juliol de 2012

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

AGRAÏMENTS

A Núria Durany, en pau descansi. Sense tu aquest projecte no hagués començat. Gràcies per creure en mi, pels teus somriures, per la teva il·lusió...per la teva llum.

A Victoria Arija, sense tu aquest projecte no hagués continuat. Gràcies per acollir-me quan més ho necessitava, quan el projecte va quedar a la deriva, per assumir el relleu i sobretot, per continuar la tasca que ja havies iniciat durant el meu treball d'investigació com a codirectora. Gràcies per les incomptables hores dedicades al projecte i a la meva persona. Gràcies per la teva dedicació.

A la Universitat Internacional de Catalunya, per haver fet viable econòmicament aquest estudi.

A Fernando Martínez-Pintor. Gracias por haberme acogido en tu centro y haber colaborado conmigo en este proyecto, que juntos iniciamos con Núria.

A Jose Antonio Signo. Gracias por tu colaboración y aportación en los inicios del proyecto.

A Josep Canals. Em vas ajudar desinteressadament, en un moment important. Ho recordaré. Gràcies

A Xavier Gironès. Gràcies per les teves aportacions i consells en un moment delicat del projecte.

A Núria i Blanca. Gràcies per fer-me sentir com una més del departament durant les meves visites a Reus.

Al meu pare i a la meva mare. Gràcies per cobrir les meves absències a la consulta amb els pacients i, a casa amb les meves filles.

A l'Albert, la Maria, la Berta i a qui està en camí. Vosaltres també heu fet aquest doctorat. Perdoneu les meves absències, els meus nervis... Gràcies per la vostra comprensió, els vostres somriures i la vostra presència. Sense vosaltres, sent com sou, no ho hagués aconseguit. Gràcies.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	16
1.1. Síndrome de Fatiga Crònica (CFS)	18
1.1.1. Definició.....	18
1.1.2. Epidemiologia	21
1.1.3. Etiopatogènia.....	23
1.1.4. Característiques clíniques.....	24
1.1.5. Diagnòstic.....	25
1.1.6. Pronòstic.....	26
1.1.7. Tractament.....	27
1.1.8. Repercussió sanitària, social, familiar i individual	31
1.2. Síndrome Metabòlic	32
1.2.1. Definició.....	32
1.2.2. Epidemiologia	34
1.2.3. Etiopatogènia.....	35
1.2.4. Fisiopatologia	35
1.2.5. Característiques clíniques.....	43
1.2.6. Diagnòstic.....	43
1.2.7. Pronòstic i tractament.....	43
1.2.8. Repercussió sanitària, social, familiar i individual	51
1.3. Índex Glucèmic (IG) i dieta	52
1.3.1. Índex Glucèmic	52
1.3.2. Canvis metabòlics produïts per la dieta.....	54
1.4. Mètodes de valoració del consum alimentari.....	58
1.4.1. Registre alimentari	59
1.4.2. Recordatori 24h	60
1.4.3. Història dietètica	61
1.4.4. Qüestionari de freqüència de consum	61
1.4.5. Enquestes ràpides d'avaluació del consum alimentari.....	63
1.4.6. Mètodes bioquímics de valoració de la ingesta dietètica	63
1.5. Qualitat de vida i ansietat.....	65
1. 6. Relació entre la síndrome metabòlica, la CFS, la dieta i el IG.....	66
1.6.1. Relació entre la síndrome metabòlica i la fatiga crònica	66
1.6.2. Síndrome metabòlica i índex glucèmic	74

1.6.3. Esquema de la relació entre la dieta, la síndrome metabòlica i la CFS.....	75
2. HIPÒTESI	79
3. OBJECTIUS	83
3.1. Objectius principals	85
3.2. Objectius secundaris	85
4. METODOLOGIA.....	87
4.1. Estudi Descriptiu: Factors de risc i CFS.....	89
4.1.1. Disseny de l'Estudi Descriptiu.....	89
4.1.2. Mostra	90
4.1.3. Protocol d'actuació	94
4.1.4. Variables registrades i la seva avaluació.....	95
4.1.5. Estadística	107
4.1.6. Aspectes ètics	109
4.2. Estudi d'Intervenció dietètica en pacients amb CFS.....	111
4.2.1. Disseny de l'Estudi d'Intervenció nutricional	111
4.2.2. Mostra	112
4.2.3. Protocol d'actuació	114
4.2.4. Variables registrades i la seva avaluació.....	115
4.2.5. Intervenció dietètica.....	115
4.2.6. Estadística	115
4.2.7. Aspectes ètics	116
5. RESULTATS	120
5.1. Estudi Descriptiu.....	122
5.1.1. Característiques generals.....	122
5.1.2. Hàbits alimentaris	123
5.1.3. Paràmetres bioquímics	128
5.1.4. Síndrome metabòlica.....	128
5.1.5. Relació entre el consum alimentari, la resistència a la insulina, citoquines inflamatòries i la CFS	130

5.2. Estudi d'Intervenció.....	133
5.2.1. Característiques generals i hàbits alimentaris al inici de la intervenció.....	133
5.2.2. Potència estadística de la mostra estudiada.....	136
5.2.3. Comparació entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció al inici i al final de la intervenció.....	136
5.2.4. Evolució abans-després en el Grup Intervenció i en el Grup no Intervenció.....	139
5.2.5. Comparació de l'evolució entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció.....	145
6. DISCUSSIÓ.....	149
6.1. Estudi Descriptiu.....	152
6.1.1. La mostra i la valoració de les seves característiques generals.....	152
6.1.2. Interpretació dels hàbits alimentaris.....	152
6.1.3. Valoració de la síndrome metabòlica i de l'estat glucèmic i inflamatori.....	156
6.1.4. Qualitat de vida, ansietat i qualitat de la son.....	159
6.2. Estudi Intervenció.....	161
6.2.1. Valoració del consum alimentari.....	161
6.2.2. Valoració de les dades antropomètriques.....	163
6.2.3. Avaluació de la fatiga.....	164
6.2.4. Valoració de la síndrome metabòlica.....	164
6.2.5. Paràmetres bioquímics de l'estat glucèmic i inflamatori.....	166
7. CONCLUSIONS.....	168
8. REFERÈNCIES.....	172
9. ANNEXES.....	186
9.1. Annex 1. Anamnesi i examen clínic.....	188
9.2. Annex 2. Registre aliments IG elevat.....	190
9.3. Annex 3. Escala d'Intensitat de Fatiga.....	192
9.4. Annex 4. Qüestionari HAQ.....	193

9.5. Annex 5. Qüestionari STAI.....	194
9.6. Annex 6. Full d'informació	195
9.7. Annex 7. Fulls de consentiment informat de voluntaris i pacients	198
9.8. Annex 8. Comitè ètica CEIC	200
9.9. Annex 9. Llistat aliments dieta.....	201
9.10. Annex 10. Article relacionat amb aquest treball d'investigació ..	202
9.10.1. Casals-Mata M, Martínez-Pintor F, Arija V. Relationship between diet, biomarkers of insulin resistance, and chronic fatigue. Article sotmès a la revista Rheumatology International	202
9.10.2. Casals-Mata M, Arija V. Effect of a restricted diet of high GI foods on chronic fatigue syndrome: randomised clinical trial results. Article en fase de redacció per a enviar a sotmetre a la revista Clinical Nutrition	224

ABREVIATURES

- AGMI: Àcids Grassos Monoinsaturats
AGPI: Àcids Grassos Poliinsaturats
AGS: Àcids Grassos Saturats
ATP III: Adult Panel Treatment III
ATP: adenosina trifosfat
CFS: Síndrome de Fatiga Crònica
CG: Càrrega Glucèmica
EVA: Escala Analògica Visual
FFA: Àcids Grassos Lliures
FSS: Escala d'Instensitat de Fatiga
HDL: High Density Lipoprotein
HOMA: Homeostasis Model Assessment
HTA: Hipertensió Arterial
IG: Índex Glucèmic
IL6: Interleuquina 6
IMC: Índex Massa Corporal
LDL: Low Density Lipoprotein
NEFA: Àcids Grassos No Esterificats
OMS: Organització Mundial de la Salut
TG: Triglicèrids
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
VLDL: Lipoproteïnes de Molt Baixa Densitat

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

1. INTRODUCCIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

1.1. Síndrome de Fatiga Crònica (CFS)

1.1.1. Definició

La CFS es caracteritza per fatiga profunda i debilitant, intensa i perllongada, tant física com mental, amb una duració de més de sis mesos i, una combinació de símptomes resultants d'una reducció substancial en el estatus ocupacional, personal, social i educacional (1-3). No es tracta d'un quadre dolorós sinó que aquest cansament crònic debilitant, sense causa orgànica, no es soluciona amb el repòs i és suficientment greu com per reduir l'activitat diària aproximadament un 50% (4).

A la **taula 1** es mostra com la CFS es defineix en base a criteris clínics (4-7). Actualment hi ha cinc definicions dels casos de CFS. La més utilitzada, tot i la seva falta d'especificitat, és la del Centre de Control per la Prevenció de Malalties del 1994. Però cap d'elles ha mostrat precisió ni evidències científiques en la seva definició (8). Els altres organismes oficials que també han definit la CFS, han utilitzat uns criteris australians i uns criteris britànics o criteris de Oxford. L'últim en aparèixer ha estat el del grup canadenc National Myalgic Encephalomyelitis Action Network de Canadà, el qual opta per la denominació d'encefalomielitis miàlgica i síndrome de fatiga crònica i proposa uns criteris diagnòstics que seleccionen específicament a pacients que empitjoren notablement amb l'exercici i consideren que els símptomes principals són el malestar post exercici, la fatiga, els problemes de son, el dolor i les troballes neurocognitives, autonòmiques i neuroendocrines (9).

Amb certa freqüència la CFS i la fibromiàlgia són presents en el mateix pacient, essent la CFS present en el 42% de pacients amb fibromiàlgia (4). Estudis comparatius demostren que entre el 20 i el 70% dels pacients amb

fibromiàlgia reuneixen criteris de CFS. Per tant, ambdues malalties podrien ser manifestacions d'un trastorn de l'àrea cognitiva o formes d'una mateixa malaltia (10). Respecte a la fibromiàlgia, tot i que el dolor és el principal símptoma de la malaltia, la sensació de cansament o fatiga és present en aproximadament el 70% dels casos. Aquesta fatiga pot iniciar-se al mateix temps que el dolor, però en general acompanya el procés i es poden produir crisis d'esgotament d'un parell de dies o de forma continua, produint-se certa millora amb el repòs. Alguns pacients compleixen els criteris de CFS presentant fatiga profunda que no millora en cap moment i que predomina per sobre del dolor (11).

Taula 1

Críteris revisats per al diagnòstic de CFS pel CDC, NIH i el grup internacional d'estudi de la CFS

Críteris Majors

Fatiga crònica persistent, recidivant i inexplicable* que es presenta de nou o amb inici definit

Fatiga que no resulta d'esforços recents

Fatiga que no s'alleuja substancialment amb el descans

Fatiga que ocasiona una reducció substancial dels nivells previs d'activitats ocupacionals, educacionals, personals o socials i laborals

Símptomes Addicionals

Trastorns de la concentració o de la memòria

Faringitis

Adenopaties cervicals o axil·lars doloroses

Miàlgies

Dolor multi articular sense artritis

Cefalea de tipus, model o severitat nous

Son no reparador

Malestar post esforç de més de 24 hores de durada

CDC: Centre de Control de Malalties; NIH: Instituts Nacionals de Salut

Nota: Un cas de CFS ha de complir tots els críteris majors, més quatre o més dels símptomes addicionals. Cada símptoma addicional ha d'haver persistit o recorregut durant sis o més mesos consecutius de malaltia i no han d'haver precedit a la fatiga. Un pacient que no compleixi completament els críteris de CFS s'ha de diagnosticar com a Fatiga Crònica Idiopàtica.

* Malalties potencialment causants de fatiga crònica: alcoholisme, tractament amb beta blocadors, depressió major. Malalties autoimmunes, hipotiroïdisme, insuficiència suprarenal. Hepatitis crònica, infecció per VIH, tuberculosi. Malaltia pulmonar obstructiva crònica, insuficiència cardíaca i insuficiència renal. Anèmia, neoplàsies ocultes i malalties neuromusculars. Malalties primàries del son.

1.1.2. Epidemiologia

Clínicament s'han descrit la CFS i malalties similars des de fa més de 150 anys. Un dels diagnòstics prevalents a finals del 1800s era el terme neurastènia (fatiga com a malaltia en absència de malaltia causal) (7), que cursava amb ansietat, mal de cap, impotència i neuràlgia (12). Però a principis del segle vint rarament s'utilitzava aquest terme i pacients amb fatiga severa podien haver sigut diagnosticats de diverses malalties psiquiàtriques. Durant els darrers 45 anys s'han documentat diverses agrupacions de malalties relacionades amb la fatiga d'origen inexplicable, etiquetades com a CFS, neurastènia epidèmica i encefalomièlitis crònica. Tot i que aquestes agrupacions de malalties es caracteritzen per la fatiga crònica, presenten altres símptomes físics i cognitius associats que, varien segons les agrupacions i, les descripcions clíniques d'aquests símptomes no sempre coincideixen amb la definició de CFS formulada per Fukuda el 1994 (6, 7, 12). El primer cas publicat sota el nom de Síndrome de Fatiga Crònica o CFS va ser el 1988, als Estats Units pel Centre de Control de Malalties, i el seguiren a Austràlia i a Anglaterra. El 1994 un grup internacional de col·laboradors, format pel Centre de Control de Malalties, els Instituts Nacionals de Salut (NIH) i el Grup d'Estudi Internacional de CFS, van publicar un nou criteri diagnòstic de la CFS. **Taula 1** (6, 7).

El Centre de Control de Malalties segueix intentant millorar la definició de la CFS. Al 2003 especialistes de tot el món (The International CFS Study Group) van recomanar modificar diferents aspectes de la definició de 1994. Actualment es reconeix la necessitat d'una definició més acurada ateses les ambigüitats lligades a la definició de 1994 i s'opta per recomanar guies sistemàtiques i reproduïbles, com instruments per mesurar els símptomes,

per tal de ser més acurats en l'aplicació de la definició dels casos de CFS. També s'ofereixen diverses suggerències per a futurs estudis, fonamentalment es suggereix que es precisin més els requisits de que la fatiga sigui "d'inici nou", no resulti d'un "sobreesforç", no s'alleugi "substancialment" amb el repòs i produeixi una reducció "substancial" dels nivells previs d'activitat. A més a més, a la definició de 1994 s'exigeix que la fatiga s'acompanyi com a mínim de quatre símptomes d'un total de vuit possibles, però no existeix recolzament empíric per a parlar d'aquest número i no d'un altre més nombrós. A més a més, no tots els símptomes tenen la mateixa importància i per això es recomana que s'investigui quins són els símptomes més importants per la fatiga. També s'amplia la llista de condicions d'exclusió que impedeixen efectuar el diagnòstic de CFS (6, 9).

Depenent de la mostra, la prevalença de CFS varia des de 30 a 280 casos per 100.000 habitants (del 0,03 al 0,28%) (7). Però també existeix molta variabilitat en les pràctiques dels diagnòstics mèdics, com són els diagnòstics diferencials, les probes de laboratori, l'examen físic i mental i una adequada complementació de l'historial de fatiga crònica (7). Tot i que no existeixen estudis epidemiològics ni a Catalunya ni a l'estat Espanyol, a d'altres països com Estats Units la prevalença és de entre el 0,07 i el 0,3% de la població general (3), entre 230 a 420 casos per 100.000 habitants (12). En certes comunitats del nord-est del pacífic la prevalença de la CFS és de entre 75 i 267 casos per cada 100.000 habitants (4). Mentre que a Austràlia existeixen 37 casos per cada 100.000 habitants. En el supòsit d'extrapolar aquestes dades epidemiològiques a Catalunya equivaldria a un màxim de 20.000 persones afectades (3). Tot i que molts casos no són diagnosticats i l'actual prevalença de la CFS deu ser de 6 a 10 vegades superior (12). En estudis més recents ja es parla d'una prevalença del 2,54% (13).

S'ha associat a característiques del sexe femení i a estrès físic o psicosocial i està influenciat per variables socials, econòmiques i culturals de la població, essent afectats principalment grups minoritaris i persones amb baix nivell educatiu (7, 14). Diferents estudis descriuen una afectació predominant d'aquest síndrome en les dones de entre 20 i 60 anys, majoritàriament entre els 40 i 59 anys, amb un inici de la malaltia entre els 20 i els 40 anys. S'han donat casos en adolescents. (1, 3, 15-17). Un creixent nombre d'investigadors creuen que és una malaltia exclusiva de la raça blanca (7), amb un predomini del sexe femení, (3) i amb una ratio dona-home de 2 o 3:1 (7).

1.1.3. Etiopatogènia

Existeix una intensa recerca mèdica per determinar l'etiologia de la CFS però aquesta continua sent de causa desconeguda (4, 7-9). Diversos estudis han intentat determinar la seva etiologia entre diversos camps com causes genètiques, immunològiques, infeccioses, metabòliques i neurològiques (1, 16, 18). Inicialment es va pensar en la possible relació amb alguns virus (Epstein Barr, herpesvirus-6, enterovirus, retrovirus) i a alteracions del sistema immunitari com la disminució de la síntesis d'immunoglobulines, l'alteració de la funció i del nombre de cèl·lules citotòxiques o la reducció de la hipersensibilitat retardada, però no hi ha estudis concloents i estudis recents ofereixen dades discordants. Al inici de la malaltia, a la fase precoç, diversos pacients presenten un quadre viral evident amb febrícula, dolor a la zona de la faringe i adenopaties doloroses. Així mateix, i a diferència del síndrome de fibromiàlgia no existeixen evidències científiques de que les alteracions psiquiàtriques estiguin implicades en les causes de la CFS (4).

1.1.4. Característiques clíniques

S'ha de recordar que la CFS no és una malaltia sinó una síndrome. Una malaltia és un procés patogènic normalment amb processos diagnòstics i tractaments definits clarament, mentre que una síndrome té múltiples etiologies i produeix una similar però complexa i variable simptomatologia. Els inicis de la CFS són diversos i freqüentment es segueixen d'una infecció viral tipus grip. Un 75% és d'inici agut i el 25% d'inici gradual o amb episodis intermitents que esdevenen crònics. Sembla que principalment existeix una activació anormal del sistema immunològic. Els immunomediadors poden causar símptomes musculars i del sistema nerviós central, incloent la fatiga (7).

Existeixen diversos criteris clínics establerts per definir un cas de CFS (4, 6, 7). S'han de complir els quatre criteris diagnòstics majors i quatre dels vuit criteris diagnòstics addicionals. **Veure taula 1.** Així doncs, la fatiga no pot ser des de sempre, ni causada pel sobreesforç, el descans no l'alleuja i obliga a reduir forçosament els nivells d'activitat. Els criteris diagnòstics addicionals més freqüents són dificultats de memòria i concentració, son no reparador i malestar post esforç.

Metabolisme de la musculatura en la CFS

Els pacients amb CFS presenten una atrofia de fibres tipus II i canvis en estructures tubulars i mitocondrials, evidenciat per biòpsies musculars. Així mateix, també existeix la presència d'una acidosis intracel·lular, tal i com mostren els estudis d'espectroscòpia per ressonància magnètica (4). Estudis sobre el metabolisme del múscul esquelètic evidencien que els pacients amb

CFS arriben més ràpidament a l'extenuació i que la seva musculatura presenta concentracions reduïdes de ATP (adenosina trifosfat) intracel·lular (19).

1.1.5. Diagnòstic

És una malaltia sovint incompresa i molts metges dubten de la seva existència. Però existeix i té un impacte devastador.

La CFS es caracteritza per sobtada fatiga debilitant juntament amb símptomes com febre, mal de coll, dolor als ganglis limfàtics, debilitat, miàlgies, mals de cap, depressió, trastorns de la son, dificultats de memòria i confusió (7). S'arriba al seu diagnòstic per exclusió d'altres malalties que podrien causar fatiga crònica (1, 2) i, seguint els criteris diagnòstics de Fukuda (3, 5, 7) i les recomanacions del 2003 (6). S'han de complir els quatre criteris diagnòstics majors i quatre dels vuit criteris diagnòstics addicionals (Taula 1).

Existeixen una llista de malalties a considerar durant les avaluacions mèdiques per ajudar en el diagnòstic diferencial del pacient amb CFS, tot i que no és una llista de criteris d'exclusió atès que és una llista poc exhaustiva i que poden existir altres condicions mèdiques que poden produir fatiga (**Taula 2**) (3, 7).

Taula 2

Malalties potencialment causants de fatiga crònica

Alcoholisme
Tractament amb beta blocadors
Depressió major
Malalties autoimmunes
Hipotiroïdisme
Insuficiència suprarenal
Hepatitis crònica
Infecció per VIH
Tuberculosi
Malaltia pulmonar
Insuficiència cardíaca i insuficiència renal
Anèmia
Neoplàsies ocultes
Malalties neuromusculars
Malalties primàries del son

VIH: Virus Immunodeficiència Humana

1.1.6. Pronòstic

El curs clínic de la malaltia varia enormement entre les persones. Algunes es recuperen, altres empitjoren, però per la majoria les condicions són cícliques, alternant entre períodes d'exacerbació dels símptomes i períodes de relatiu benestar (7).

Existeix un cert grau de milloria en el 64% dels pacients i només un 2% es recupera de la malaltia (4). La mitjana de temps de recuperació és de dos anys, però la revisió de diversos estudis mostren que menys del 10% dels pacients amb CFS es recuperen totalment (7).

1.1.7. Tractament

Tot i que no s'ha establert l'efectivitat de cap tractament, s'han descrit millores en la simptomatologia de la malaltia mitjançant els següents tractaments:

- Tractament farmacològic. Es recomana minimitzar la medicació utilitzant un únic fàrmac per tractar una varietat de símptomes (17).
 - Agents antivirals: Poli C₁₂U (Ampligen) o interferó (4).
 - Immunoglobulines intravenoses (4).
 - Extracte dialitzable de leucocits: transfer factor (4).
 - Antidepressius: agents tricíclics, fluoxetina, inhibidors de la monoaminoxidasa (4), paroxetina, burpropion i sertralina. El tractament s'ha d'iniciar a dosis molt baixes, utilitzant formulacions pediàtriques (7).
 - Antiinflamatoris no esteroides. Per tractar les miàlgies i les artràlgies(7). Han ofert resultats poc concloents en assajos clínics (4).
- Teràpia cognitiva conductual així com grups d'assessorament i recolzament (3, 7, 17). De moment la Teràpia cognitiva conductual és l'únic tractament basat en l'evidència amb una recuperació del 70% directament després del tractament i amb una duració d'uns 6 mesos (20).
- Teràpia física. Alguns tractaments de fisioteràpia poden ajudar a millorar els símptomes dolorosos de la CFS (21):
 - L'aplicació d'hidroteràpia amb l'aplicació específica de fisioteràpia (electroforesi i teràpies reflexosegmentàries)

mostren com la rehabilitació mèdica és capaç de millorar la simptomatologia de la CFS (22).

- Teràpies com la manipulació suau dels teixits i la integració estructural necessiten més estudis per comprovar la seva eficàcia (23).
- Estudis sobre el massatge demostren efectes beneficiosos (24).
- Teràpies alternatives. Alguns tractaments de medicina complementària i alternativa poden ajudar a millorar els símptomes dolorosos de la CFS, sent l'acupuntura el més efectiu (21). La meditació i el biofeedback s'han mostrat beneficioses per tractar la CFS en general però no existeixen evidències científiques. El ioga i el tai chi són efectius pels casos de CFS que toleren més l'exercici (17). Estudis sobre el qiqong i la tuina demostren efectes beneficiosos. En canvi, es demostra que la curació a distància no els té. Comparada amb el placebo la homeopatia presenta insuficient evidència de millora sobre els símptomes. Però per lo general, hi ha una evidència científica limitada en la valoració de l'efectivitat en la disminució dels símptomes de la CFS amb l'aplicació de les teràpies complementàries (24).
- Manipulacions alimentàries. S'han proposat nombroses teràpies dietètiques, incloent megadosis de vitamines i moltes dietes restrictives especialitzades, però no hi ha evidències de la seva efectivitat (7). Existeixen estudis que incideixen sobre la suplementació amb determinats nutrients, com poden ser els aminoàcids (25), els àcids grassos omega-3 (26), xocolata rica en polifenols del cacao per regular els neurotransmisors i millorar la

simptomatologia de la CFS (27). Altres estudis suggereixen diverses deficiències nutricionals de vitamines B, Vitamina C , magnesi, sodi, zinc, L-tryptophan, L-carnitine, coenzyme Q10 i àcids grassos essencials (28). Existeix una incertesa sobre l'eficàcia dels suplementes dietètics en la CFS i, diversos estudis conclouen una falta d'efectes en la millora de la simptomatologia de la CFS (29), en 17 estudis on es testaven suplementes per la CFS, només la suplementació amb Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido i amb magnesi demostren efectes beneficiosos (24).

- Activitat física. El seu principal objectiu és evitar l'atrofia muscular i el desacondicionament cardiovascular, però sempre vigilant les possibles recaigudes que pot precipitar l'excés en l'activitat. Cada pacient té una capacitat diferent per l'activitat física i ha de saber quins són els seus límits per planificar l'augment de la intensitat dia a dia (7, 17). L'exercici aeròbic té una eficàcia provada (3), tal i com es mostra a la **figura 1** (12). Un altre objectiu de l'exercici físic és l'analgèsic, al ser inductor de opioides endògens i té una acció favorable sobre la son (4).

Figura 1. Gestió clínica de la CFS amb activitat física

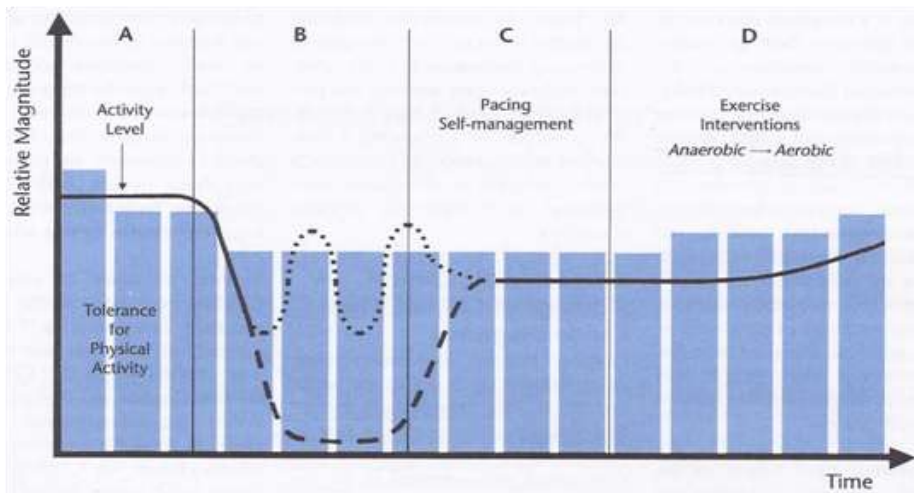


Figura 1. A) El inici dels símptomes en gent amb CFS hipotèticament apareix quan la intensitat de l'activitat física (línia negra sòlida) supera la tolerància d'aquestes persones per l'activitat física (barres blaves). B) En resposta als símptomes, la gent amb CFS evita l'activitat física del tot (línia discontinua) o té un comportament de fluctuacions amb l'activitat física en funció de la seva simptomatologia (línia de punts). Aquests fets encara disminueixen més la tolerància a l'exercici (barres blaves). C) Per establir els nivells d'activitat dins els nivells de tolerància de l'activitat física s'ha d'iniciar un programa de ritmes d'autogestió (pacing self-management) mantenint el ritme cardíac per sota el llindar anaeròbic. D) un cop aconseguida l'estabilització dels símptomes i de les funcions, s'ha de progressar amb exercicis aeròbics graduals, aconseguint un augment en la tolerància de l'activitat física (12).

Els tractaments multidisciplinaris combinant exercici físic gradual, teràpia cognitiva conductual i el tractament farmacològic mostren millores a curt termini (30).

1.1.8. Repercussió sanitària, social, familiar i individual

La gent amb CFS es troben en la curiosa posició d'haver d'afrontar una malaltia devastadora sense un patogen o marcador físic consistentment identificable. La variabilitat dels símptomes causa dificultats per planificar el dia a dia. Els problemes de memòria i concentració impacten seriosament en el rendiment a la feina o a l'escola. La incertesa en el pronòstic, la pèrdua de la independència, de la seguretat econòmica i les alteracions de les relacions amb la família i amics compliquen la malaltia (7, 17).

Els efectes socials i psicològics de viure amb CFS es deriven de (7):

- Els símptomes físics del síndrome
- La resposta cultural a les malalties de fatiga
- Els esforços dels malalts per intentar viure en aquestes circumstàncies

1.2. Síndrome Metabòlic

1.2.1. Definició

La Síndrome Metabòlica, també coneguda com síndrome de resistència a la insulina, síndrome X o síndrome dismetabòlica es caracteritza per la presència de diversos marcadors metabòlics de risc com són nivells plasmàtics elevats de triglicèrids, nivells disminuïts de HDL colesterol, hipertensió arterial (HTA), obesitat de distribució central, funció homeostàtica i endotelial afectada i un estat inflamatori de baix grau (**Taula 3**) (31).

Taula 3
Definicions del Síndrome Metabòlic

1. OMS

Resistència a la insulina definida per un dels següents criteris: diabetis tipus 2, glucosa basal alterada, intolerància a la glucosa per aquells amb uns nivells de glucosa en dejú normals (< 110 mg/dL) i amb una resposta de la glucosa per sota del quartil en condicions d'hiperinsulinisme i euglicèmia.

Més dos dels següents criteris:

- Tractament antihipertensiu i/o tensió arterial sistòlica ≥ 140 mm Hg o diastòlica ≥ 90 mm Hg
 - HDL < 35 mg/dL (0,9 mmol/L) en homes i < 39 mg/dL (1 mmol/L) en dones o tractament dislipèmic
 - Triglicèrids ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L) o tractament dislipèmic
 - IMC > 30 kg/m² i/o índex cintura/maluc $> 0,9$ cm en homes o 0,85 cm en dones
 - Excreció urinària d'albúmina ≥ 20 µg/min o quocient albúmina/creatinina del matí ≥ 30 mg/g
-

2. ATP III (Tercer panell d'experts en la detecció, avaluació i tractament del colesterol elevat en adults)

Tres dels següents cinc criteris:

- Perímetre de la cintura > 102 cm en homes i > 88 cm en dones
 - Triglicèrids \geq 150 mg/dL (\geq 1,7 mmol/L) o tractament dislipèmic
 - HDL < 40 mg/dL (1,1 mmol/L) en homes i < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en dones o tractament dislipèmic
 - Tractament antihipertensiu i/o tensió arterial sistòlica \geq 130 mm Hg o diastòlica \geq 85 mm Hg
 - Glucosa basal \geq 110 mg/dL (la ADA recentment ha establert un nou punt de tall per el diagnòstic de la glucèmia basal alterada en 100 mg/dL)
-

3. AACE IRS

El diagnòstic depèn del judici clínic basat en la presència de factors de risc

- IMC \geq 25 kg/m²
 - Triglicèrids \geq 150 mg/dL (\geq 1,7 mmol/L) o tractament dislipèmic
 - Tractament antihipertensiu i/o tensió arterial sistòlica \geq 130 mm Hg o diastòlica \geq 85 mm Hg
 - HDL < 40 mg/dL (1,1 mmol/L) en homes i < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en dones o tractament dislipèmic
 - Glucosa a les dues hores , seguit d'una sobrecàrrega oral de glucosa, > 140 mg/dL
 - Glucosa basal alterada entre 110 i 126 mg/dL
 - Altres factors de risc: història familiar de diabetis tipus 2, hipertensió arterial o malaltia cardiovascular; síndrome de l'ovari poliquístic; vida sedentària; edat avançada; i grup de risc ètnic de diabetis mellitus tipus 2 o de malaltia cardiovascular.
-

4. EGIR

Valor d'insulina basal per sobre del 25% del valor de referència i almenys 2 dels següents criteris:

-
- Glucosa basal alterada > 110 mg/dL excloent diabetis
 - Tractament antihipertensiu i/o tensió arterial sistòlica \geq 140 mm Hg o diastòlica \geq 90 mm Hg
 - Triglicèrids \geq 177 mg/dL (\geq 2 mmol/L) o tractament dislipèmic
 - HDL < 39 mg/dL (1 mmol/L) o tractament dislipèmic
 - Perímetre de cintura \geq 94 cm en homes i \geq 80 cm en dones

OMS: Organització Mundial de la Salut; HDL: High Density Lipoprotein; IMC: Índex Massa Corporal; ATP III: Adult Panel Treatment III; ADA: American Diabetes Association; AACE: Societat Americana d'Endocrinòlegs Clínics; IRS: Síndrome de Resistència a la Insulina; EGIR: Grup Europeu per l'Estudi de la Resistència a la Insulina.

1.2.2. Epidemiologia

Al 1960 el Dr. Gerald Reaven va veure que la resistència a la insulina era el principal estat subjacent a problemes de salut com la obesitat, la HTA, el colesterol elevat, problemes de cor, accidents cerebrovasculars i diabetis i, ho va anomenar Síndrome X.

La prevalença continua creixent. Informes recents del Centre de Control de Malalties dels Estats Units estima que un 35 per cent dels homes i dones dels Estats Units compleix els criteris de la Síndrome Metabòlica (12, 32).

Prevalences segons les diferents definicions (33):

- Amb la definició del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III els rangs de prevalença a Europa, Àsia, Austràlia i Amèrica són de entre el 9,6% i el 55,7%.

- Amb la definició de la Organització Mundial de la Salut (OMS) els rangs de prevalença són de entre el 13,4% i el 70%.
- Amb la definició de la Federació Internacional de Diabetis els rangs de prevalença són de entre el 7,4% i el 50%.

1.2.3. Etiopatogènia

Les causes de la Síndrome metabòlica segons les guies del ATP III són causes adquirides i causes genètiques. Dintre de les causes adquirides parlem de sobrepès i obesitat, inactivitat física i en algunes persones dietes amb un alt contingut en carbohidrats (> 60 % de l'energia ingerida).

Algunes persones estan genèticament predisposats a la síndrome metabòlica, però és probable que la dieta i l'estil de vida puguin iniciar o accelerar el procés patològic. Combinacions d'excés de sucres, excés de greixos saturats, un excés de calories, poc exercici, dormir poc i estar sotmès a massa estrès poden induir aquest síndrome (32).

Els patrons dietètics estan associats a la inflamació, tal i com mostren els resultats de diversos estudis (34, 35) i la inflamació crònica està associada a malaltia cardiovascular, arteriosclerosi, diabetis tipus 2 i síndrome metabòlica (35).

1.2.4. Fisiopatologia

Insulina

La insulina pot estimular de diverses maneres diferents cadenes d'esdeveniments al fetge, al múscul i al teixit adipós, millorant l'absorció, la

utilització de glucosa i l'emmagatzematge de calories per una futura utilització. El procés d'emmagatzematge impedeix que el cos utilitzi altres fonts d'energia diferents a la glucosa. En aquest sentit, la insulina permet passar de nivells baixos postpandrials de glucosa en sang a nivells normals i ajuda a emmagatzemar energia per a una futura utilització.

Després d'una ingesta, la insulina és alliberada per les cèl·lules beta del pàncrees. Diversos nutrients a la sang poden estimular aquest alliberament d'insulina, però la glucosa és el més important. La principal funció de la insulina és canviar el cos d'una situació de dejuni a una situació d'absorció del metabolisme.

A nivell del **fetge (figura 2)**:

La insulina para l'alliberació de glucosa pel fetge, que es produeix pel glucògen i gluconeogènesi, i el prepara per la captació de glucosa i emmagatzematge de glucògen. A més a més la insulina estimula el fetge a sintetitzar triglicèrids i empaquetar-los en VLDL (Lipoproteïnes de molt baixa densitat) per transportar-los als adipòcits com a emmagatzematge de greixos. Això augmenta la síntesis de diverses proteïnes per part del fetge i consegüentment bloqueja la via de gluconeogènesi a partir d'aminoàcids.

A nivell **muscular (figura 3)**:

La insulina s'uneix a receptors de les cèl·lules musculars provocant un augment en la seva captació de glucosa. Aquest augment en la captació de glucosa és el resultat de l'estimulació que la insulina provoca en els glucotransportadors GLUT IV a les cèl·lules de les membranes. Hi ha un canvi en el metabolisme dels miòcits i passen d'un metabolisme d'utilització de greixos a un metabolisme de cremar glucosa, atès que la caiguda en sang dels nivells d'àcids grassos obliga als miòcids a cremar glucosa enlloc d'àcids grassos, que són la seva font energètica preferida (la

insulina augmenta la síntesi de triglicèrids i disminueix la descomposició dels greixos i la secreció d'àcids grassos en sang). Al igual que el fetge, el múscle pot emmagatzemar glucosa en forma de glucògen. La insulina estimula la síntesi i l'emmagatzematge de glucògen en els miòcits.

Figura 2. a) Metabolisme de la glucosa al fetge i b) la seva regulació hormonal

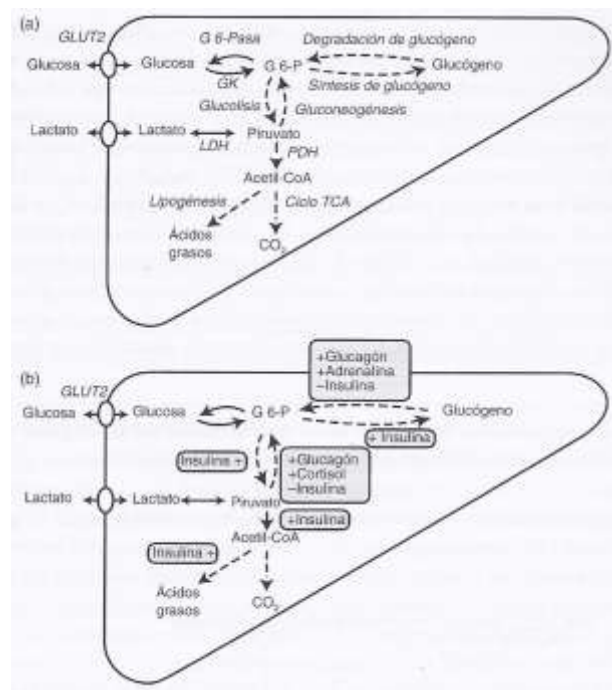
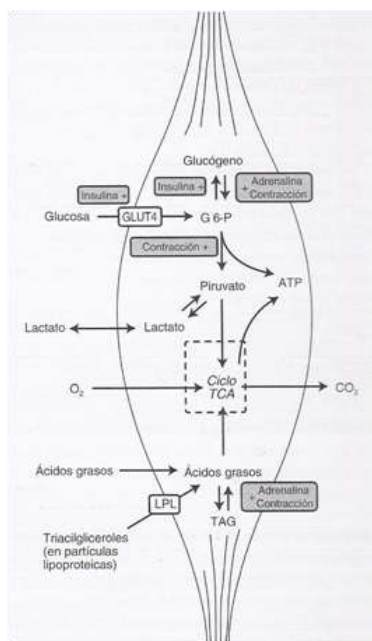


Figura 2. Abreviatures: GK, glucoquinasa; GLUT2, transportador hepàtic de glucosa; G 6-P, glucosa 6 fosfat; G 6-pase, glucosa 6 fosfatasa; LDH, lactat deshidrogenasa; PDH, piruvat deshidrogenasa; cicle TCA, cicle dels àcids tricarbòxílics (cicle de Krebs). b) un signe més (+) indica estimulació; un signe menys (-) indica inhibició. Els requadres ombrejats mostren la regulació hormonal.

Figura 3. Síntesis de glucògen i generació d'energia (ATP) en el múscul esquelètic



La **figura 3** mostra els principals llocs de regulació: un signe més (+) indica estimulació. Abreviatures: G 6-P, glucosa 6-fosfat; LPL, lipoproteina lipasa (en els capilars); TAG, triacilglicerol; ciclo TCA, cycle dels àcids tricarboxílics o cycle de Krebs (36).

El fetge podria transformar els aminoàcids en glucosa però aquests són captats fàcilment pels miòcits, estimulats per la insulina, i es fan servir per produir varies proteïnes. Per tant, la insulina augmenta la captació de glucosa i la utilització dels aminoàcids per la síntesi de proteïnes. La insulina també inhibeix la descomposició enzimàtica de les proteïnes als miòcits, reduint així encara més la probabilitat que els aminoàcids s'utilitzin com una simple font de glucosa (32, 36).

A nivell dels **adipòcits (figura 4):**

Els adipòcits són importants en la regulació metabòlica, alliberant FFA (Àcids Grassos Lliures) que redueixen l'absorció de glucosa en el múscul, la secreció d'insulina de les cèl·lules B, i augmenten la producció de glucosa des del fetge.

Figura 4. Metabolisme de la glucosa i dels àcids grassos en el teixit adipós blanc.



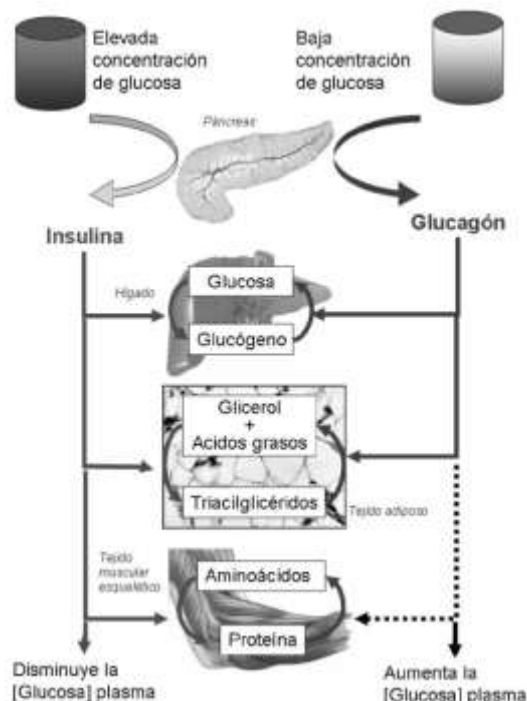
La **figura 4** presenta els principals processos i llocs de regulació hormonal: un signe més (+) indica estimulació; un signe menys (-) indica inhibició. Abreviatures: glicerol 3-P, glicerol 3 fosfat; HSL, lipasa sensible a hormones; LPL, lipoproteïna lipasa; TAG, triaglicerol; VLDL, lipoproteïna de molt baixa densitat (36).

Els adipòcits també poden secretar "adipocitoquines", com la leptina, adiponectina i el TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha), que regulen la ingesta d'aliments, la despesa d'energia i la sensibilitat a la insulina (37).

A la **figura 5** es mostra la interacció entre els diversos teixits per regular el metabolisme de la glucosa. La insulina és secretada per les cèl·lules β del pàncrees en resposta a l'augment de glucosa en plasma. L'hormona

disminueix la producció de glucosa des del fetge i augmenta la seva captació, utilització i emmagatzematge en el teixit adipós i en el múscul.

Figura 5. Regulació del metabolisme de la glucosa pel pàncrees (38):



Resistència a la insulina

Es defineix com l'estat anormal en el qual són necessàries grans quantitats d'insulina per mantenir els nivells normals de glucosa en sang (32, 39). Per tant, la glucosa en sang pot ser normal en pacients amb resistència a la insulina, sempre i quan el pàncrees pugui mantenir els elevats nivells d'insulina necessaris per mantenir els nivells normals de glucosa en sang. Quan el pàncrees no és capaç de fer-ho apareix la diabetis tipus II.

Les causes de la resistència a la insulina poden ser (32):

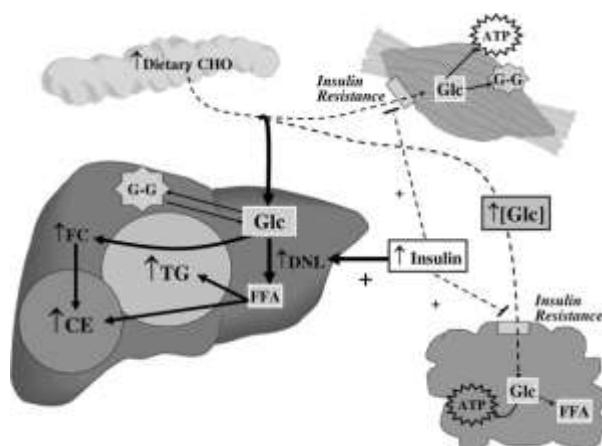
- Diverses anormalitats fisiològiques:
 - Els defectes en el receptor d'insulina, com defectes genètics, són poc freqüents.
 - Defectes en les proteïnes de senyal del receptor d'insulina (exemple GLUT IV)
 - La hipercolesterolèmia crònica porta a augments persistents de la glucosa en sang i per tant a una demanda de més insulina.
 - Diversos estats patofisiològics que interfereixen en l'emmagatzematge de calories, el control de la gluconeogènesi pel fetge o la captació i utilització de glucosa a les cèl·lules.
- En el Síndrome Metabòlic el cos pateix una insensibilitat a la insulina i una hiperinsulinèmia compensatòria que el pàncrees provoca per compensar aquesta resistència a la insulina.
- Nutrició inadequada

Relació entre l'alimentació i la síndrome metabòlica

La nutrició inadequada pot portar a nivells crònics de concentració elevada en sang de glucosa, insulina, i FFA. L'augment dels nivells de glucosa en sang, de FFA i de les concentracions d'insulina, es poden veure afectats per un excés de consum de carbohidrats i per un excés de consum de greixos, independentment o conjuntament. Aquestes condicions dietètiques contribueixen a la resistència a la insulina estimulada per la captació de glucosa a nivell del teixit adipós i múscul esquelètic (36, 40).

Si aquest consum superior de carbohidrats continua en un estat de resistència a la insulina també es pot produir un augment de triglicèrids i de colesterol, tal i com es mostra a la **Figura 6**.

Figura 6. Metabolisme dels carbohidrats en la resistència a la insulina perifèrica



La **figura 6** mostra el metabolisme dels carbohidrats (CHO) en la resistència a la insulina perifèrica. La ingesta excessiva i inapropiada de carbohidrats combinada amb la resistència a la insulina perifèrica (resistència a la insulina estimulada per la captació de glucosa al múscul esquelètic i al teixit adipós) porta a que la glucosa (Glc) al fetge es converteixi en glucògen (G-G) o en àcids grassos lliures (FFA) mitjançant l'estimulació de la lipogènesi de novo (DNL) estimulada per la insulina i, en l'estimulació de la producció de colesterol lliure (FC), el qual portarà a una sobreacumulació al fetge de triacilglicerols (TG) i esters de colesterol (CE). Les línies discontinues representen les vies

deteriorades i les línies contínues representen les vies principals (40).

1.2.5. Característiques clíniques

La síndrome metabòlica es caracteritza per:

- Obesitat central
- Resistència a la insulina
- Hipertensió
- Dislipèmia (TG alts i HDL baixos) (35, 41)
- Estat inflamatori de baix grau caracteritzat per la presència de diverses citoquines (TNF α , IL6 i Leptina) (42)

1.2.6. Diagnòstic

Els criteris diagnòstics per al Síndrome Metabòlic proposats per el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III han estat els més extensament acceptats. Veure **taula 3**. S'ha de senyalar que aquests criteris diagnòstics només suggereixen la probabilitat de resistència a la insulina.

1.2.7. Pronòstic i tractament

Les intervencions sobre l'estil de vida són crucials en la prevenció d'aquest síndrome. Els canvis dietètics i l'activitat física són dos aspectes importants (33).

Control dietètic

Per el tractament de la Síndrome Metabòlica, és necessari reduir pes i disminuir la demanda d'insulina. S'han utilitzat diverses dietes per aconseguir-ho, com les dietes per perdre pes que redueixen la ingesta de calories, però en general s'ha d'evitar la ingesta de carbohidrats amb un IG elevat (32).

La inclusió de carbohidrats rics en fibra i de IG baix pot ajudar a mantenir les concentracions de glucosa, insulina, i de FFA en persones amb resistència a la insulina (40).

Però la inclusió de fibra a la dieta ha fet que en molts estudis els efectes aconseguits per la dieta en la millora de la simptomatologia de la síndrome metabòlica no es pogués atribuir només a l'exclusió d'aliments amb IG alt (31).

En els següents tipus de dietes s'han valorat els efectes sobre la pèrdua de pes i sobre els factors de risc de la síndrome metabòlica (32):

- Reduir la ingesta de calories, menjant el mateix però en menor quantitat. A part dels beneficis de la pèrdua de pes, aquesta restricció de calories no és més o menys sana que la ingesta que es feia anteriorment.
- Dietes baixes en greix i riques en carbohidrats. Aconsegueixen una pèrdua de pes i una millora en la salut cardiovascular.
 - Dieta de Canvis Terapèutics d'estil de vida
 - Dieta Ornish
- Dietes baixes en carbohidrats i riques en proteïnes i greixos
 - Dieta Atkins

Tot i que en un principi es pensava que les **dietes baixes en greix i riques en carbohidrats** prevenien el risc de malaltia cardiovascular, malauradament per la majoria de persones, aquest tipus de dietes fa poc o res respecte la malaltia cardiovascular. Això té una explicació patofisiològica i és que després d'un consum de grans quantitats de carbohidrats, hi ha gent que presenta els nivells de triglicèrids i VLDL augmentats i una disminució en l'HDL. Aquest fet que els carbohidrats indueixen a hiperlipidemia és degut a una predisposició genètica a la resistència a la insulina. Així doncs, hi haurà gent que es beneficiï d'aquest tipus de dieta però la gent predisposada a la resistència a la insulina no, inclòs poden empitjorar la Síndrome Metabòlica i el risc de patir malaltia cardiovascular.

Per altra banda, les **dietes que redueixen els carbohidrats i augmenten els greixos i les proteïnes**, de manera inesperada, permeten la pèrdua de pes i a més a més redueixen les manifestacions del Síndrome Metabòlic i redueixen el risc cardiovascular, disminueixen el risc de malaltia psiquiàtrica, la disfunció sexual, l'apnea de la son i altres seqüeles del síndrome.

Les dietes baixes en carbohidrats, hiperproteïques i altes en greixos han demostrat la seva eficàcia durant uns mesos. Després s'ha de triar una dieta més conservadora tipus la dieta mediterrània (32).

Dieta mediterrània

Des de 1970 s'han mostrat en diversos estudis els beneficis que la dieta mediterrània ofereix sobretot per la prevenció de les malalties cardíaques (40), càncers, obesitat i diabetis tipus 2 (33). Estudis recents conclouen que seguir una dieta mediterrània millora els índex de lipoproteïnes, la sensibilitat a la insulina, la funció endotelial, disminueix la mortalitat

cardiovascular i, demostra la seva efectivitat en la millora de múltiples factors de la síndrome metabòlica (40). Segons el primer meta-anàlisi, portat a terme per Kastorini i col. al 2006, sobre el rol de la dieta mediterrània en la síndrome metabòlica, realitzat amb 50 estudis i incorporant a una població d'un mig milió de persones, la dieta mediterrània té efectes beneficiosos sobre la síndrome metabòlica i sobre els seus marcadors de risc com són el perímetre de cintura, els nivells d' HDL-Colesterol, els nivells de triglicèrids, els nivells de pressió sanguínia i el metabolisme de la glucosa, els quals són factors de risc de malaltia cardiovascular, resistència a la insulina i diabetis (33).

Aquesta dieta es caracteritza per (33, 40):

Un consum elevat d'àcids grassos monoinsaturats, provinent principalment de les olives.

Consum elevat de: fruita, vegetals, gra sencer, i làctics baixos en greix.

Consum setmanal de peix, de carn d'aus de corral, fruits secs i llegums.

Relatiu baix consum de carn vermella (unes dues vegades al mes)

Consum diari moderat d'alcohol en el àpats.

Dieta de canvis terapèutics d'estil de vida

La dieta de canvis terapèutics d'estil de vida la va publicar al 2001 l'Associació Americana del Cor. Disminueix el risc de malaltia cardiovascular.

Aquesta dieta recomana que la quantitat diària del consum de calories sigui el següent (32):

- Que el greix no superi el 30% de calories totals
 - Que el greix saturat no superi el 10%.

- 50-60% de carbohidrats
- 10-20% de proteïnes

Dieta Ornish

Tot i que en diversos estudis s'ha demostrat l'efectivitat d'aquesta dieta en la prevenció i reversió de les malalties cardíaques (40), existeix controvèrsia atès que d'altres estudis no han demostrat la seva efectivitat (32). Consisteix en seguir una dieta vegetariana rica en fibra i pobre en greixos i es caracteritza per la restricció de la ingesta de carn i peix, olis i greixos, fruits secs, advocats, productes làctics, sucre i carbohidrats simples, alcohol i menjar preparat envasat que tinguin més de 2g de greix la ració. A més a més incorpora canvis importants en l'estil de vida com són exercici moderat per cremar greixos i tècniques de relaxació (40).

La dieta Ornish restringeix la ingesta de greixos a només un 10% de les calories, un 70% de la ingesta prové dels carbohidrats i un 20% de proteïnes.

Dieta Atkins

Els seus efectes a llarg termini són controvertos, atès que tot i que s'aconsegueix una pèrdua important de pes i una reducció en el perímetre de cintura, augmenta l'LDL colesterol i el colesterol total, podent augmentar el risc de malaltia cardíaca i empitjorar la funció renal.

Aquesta dieta es caracteritza per la ingesta de grans quantitats de menjar, l'elevada ingesta de proteïnes i greixos i la disminució dràstica de la ingesta de carbohidrats.

Aquesta dieta es divideix en dues fases (40):

- Les dues primeres setmanes de la dieta → la ingesta de carbohidrats es limita a 20 grams al dia provinents de vegetals de fulla i s'eliminen els midons.
- La ingesta de carbohidrats augmenta progressivament 5 g a la setmana fins que la persona deixa de perdre pes o arriba a un màxim de 90 g/dia. En aquest punt s'ha trobat l'equilibri de carbohidrats i el manteniment del pes s'hauria de fer utilitzant aquests grams de carbohidrats.

Dieta Zona

Aquesta dieta permet perdre pes, controlar la resistència a la insulina i disminuir el risc de malaltia cardíaca. Tot i que l'elevada ingesta de proteïnes no és apropiada per pacients amb disfunció renal.

Aquesta dieta es caracteritza per la modulació del balanç de macronutrients en cada àpat per millorar el control glucèmic. Consisteix en la ingesta de petites quantitats de menjar en tres àpats més la ingesta de dos petits snacks, però sempre seguint la mateixa proporció de macronutrients:

- 40% de carbohidrats
- 30% de greixos
- 30% de proteïnes

Principalment fomenta el consum de la fruita, els vegetals, els aliments rics en fibra i els carbohidrats de baix IG, així com els greixos monoinsaturats enlloc dels saturats i realitza una elevada suplementació amb olis de peix (4g/d) (40).

Dieta South Beach

Aquesta dieta permet una pèrdua de pes i una disminució del colesterol total, però no s'han demostrat canvis en la glucosa, la insulina o els marcadors inflamatoris. A més a més, el seu alt contingut en greixos pot portar a un augment en el risc de patir malaltia cardíaca.

Es basa en el IG i passa per una fase en la qual es consumeixen pocs carbohidrats, seguida d'una fase on s'introdueixen els carbohidrats de IG baix i d'alt AGMI (Àcids Grassos Monoinsaturats).

- En la primera fase
 - S'eliminen totes les fruites, el pa, l'arròs, la patata, la pasta, el sucre, l'alcohol i els productes de la fleca (brioixeria).
 - Es permet el consum sense límit de carn, pollastre, gall d'indi, peix, ous, marisc, vegetals, formatge, fruits secs i els vegetals d'amanida.
- En la segona fase s'afegeix una porció de carbohidrats ric en fibra i de IG baix a un àpat diari durant la primera setmana, i es van augmentant gradualment el número de porcions d'aquest tipus.

A més a més s'administren suplementes de fibra abans dels principals àpats per augmentar la sacietat (40).

Dieta de Reavens

Millora la simptomatologia del Síndrome Metabòlic.

Consisteix en recomanar una ingesta de 40% de carbohidrats, un 45% de greixos i un 15% de proteïnes, però sense especificar aliments importants (32).

Exercici físic

El Síndrome Metabòlic està relacionat amb el pes. L'exercici crema calories i per tant disminueix el pes i contribueix a millorar la Síndrome Metabòlica. A més a més, l'exercici millora el rendiment cardiorespiratori, per tant la Síndrome Metabòlica, doncs està demostrat que el rendiment cardiorespiratori està inversament relacionat amb la presència de Síndrome Metabòlica (32)(43). Per altra banda, iniciar un programa d'exercici aeròbic com per exemple caminar o anar en bici o ballar 30 minuts, pujar i baixar escales 15 minuts, poden millorar els paràmetres fisiològics de la Síndrome Metabòlica (32).

Son

La falta de son, la son trencada, els horaris a torns a les feines i l'apnea de la son contribueixen a la Síndrome Metabòlica. Per tant, s'han de prendre mesures per millorar la qualitat i la quantitat d'hores de descans (32, 43).

Disminució de l'estrès

Nivells elevats de cortisol en sang, que es troben en els pacients amb Síndrome Metabòlica, antagonitzen els efectes de la insulina i acceleren l'acumulació de greix visceral. Per tant, s'han de prendre mesures per disminuir l'estrès. Escoltar música, meditar, fer ioga o tai chi, fer relaxació i riure disminueixen els nivells de cortisol en sang (32).

Tabaquisme

Fumar empitjora la Síndrome Metabòlica, atès que augmenta la resistència a la insulina, els LDL, els triglicèrids, el fibrinògen, la proteïna C reactiva i la homocisteïna. Per tant, s'han de prendre mesures per disminuir el consum de tabac (32).

1.2.8. Repercussió sanitària, social, familiar i individual

La síndrome metabòlica confereix un risc augmentat de mortalitat per infart de miocardi i per mortalitat cardiovascular, així com un major risc de mortalitat per totes les seves causes.

La seva prevalença està augmentant ràpidament arreu del món i ara ja es considera un problema major de salut pública (33).

1.3. Índex Glucèmic (IG) i dieta

1.3.1. Índex Glucèmic

Diferents tipus d'almidons i sucres poden produir diferents nivells de glucosa en sèrum després de la ingestió. El Dr. David J. A. Jenkins al 1981 va crear una taula de comparació entre els diferents tipus de carbohidrats, a on els aliments es comparaven amb una llesca de pa blanc a la qual se li va donar un valor glucèmic de 100 i, va anomenar aquesta taula Index Glucèmic (32). El IG d'un aliment es defineix com el increment de l'àrea sota la corba de la resposta plasmàtica de glucosa d'una porció de 50 g de carbohidrats d'un aliment prova, expressat com percentatge sobre la mateixa quantitat de carbohidrats d'un aliment de referència ingerit per el mateix subjecte. Una solució de glucosa o pa blanc es pren normalment com aliment de referència (44).

Una manera d'avaluar la qualitat dels carbohidrats és classificant els aliments pel seu IG o per la seva càrrega glucèmica (CG) (45). El IG és un sistema per la classificació del contingut de carbohidrats dels aliments que es basa en el seu potencial per augmentar la glucosa en sang.

- Aliments amb un IG elevat, produeixen un pic més alt i una major resposta de glucosa en sang. Tenen un IG de ≥ 70 .
- Aliments amb un IG baix, alliberen la glucosa en sang a una velocitat més lenta. Tenen un IG ≤ 55 .

La resposta de la glucosa en sang a un aliment, i per tant al seu IG, està determinada per la velocitat de digestió i l'absorció del carbohidrat. Això es veu afectat per diversos factors:

- Propietats químiques. El tipus de monosacàrid. Fructosa y galactosa tenen un IG més baix que la glucosa (Englyst et al. 2003) (45).
- La presència de fibra soluble pot disminuir el IG (32, 46) . Es mostren petites diferències entre els valors de la CG estimada utilitzant el total de carbohidrats menys el total de fibra. Una possible raó per aquesta inesperada falta d'influència de la fibra és que en general, la fibra soluble té majors efectes en la resposta glucèmica que la fibra insoluble, però les fonts predominants de fibra en les llistes dels qüestionaris de consum de freqüència alimentària són insolubles. Tot i que el IG d'un aliment generalment no està relacionat amb el seu contingut en fibra insoluble, la fibra soluble redueix la velocitat de buidat gàstric i l'absorció intestinal, resultant en una resposta de la glucosa en sang més plana, suau i un IG més baix (45) .
- Propietats físiques.
 - Aliments amb una estructura botànica intacta tendeixen a tenir valors de IG més baixos.
 - El IG augmenta quan augmenta la madurès de l'aliment.
 - El IG augmenta al cuinar-ne l'aliment, al processar-ne i al refinar-ne, fent al carbohidrat més digerible.
- La presència d'altres components alimentaris (32). Els greixos i les proteïnes en els aliments alenteixen el buidat gàstric, disminuint el seu IG (46).

El IG és una mesura qualitativa i no està relacionada amb la mesura de la porció o amb els grams del carbohidrat. La CG en canvi, incorpora ambdues variables, quantitat i qualitat dels carbohidrats de la dieta (45, 47) i s'analitza

multiplicant els grams de carbohidrats per el IG de l'aliment dividit per 100 (45, 48).

1.3.2. Canvis metabòlics produïts per la dieta

Tant el IG dels carbohidrats de la dieta com la quantitat consumida dels carbohidrats afecten les respostes de glucosa i d'insulina. Es pot aconseguir fer dietes amb una CG baixa reduint la ingesta de carbohidrats o reduint el IG dels aliments consumits (46).

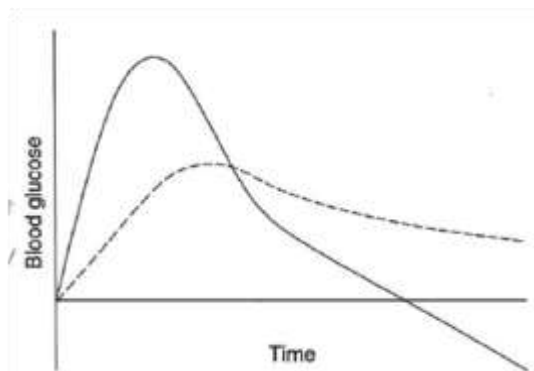
Alguns investigadors han qüestionat la utilitat clínica de el IG per menjars barrejats, suggerint que no hi ha diferències significatives en les respostes de glucosa quan diferents aliments amb diferents IG es consumeixen en menjars mixtes. Però majoritàriament els estudis mostren que tot i que les grasses i les proteïnes afecten la resposta glucèmica absoluta, això no afecta les diferències relatives entre aliments (47).

Després d'un consum d'aliments amb un alt IG es desencadena una llarga resposta d'insulina, desencadenant-se:

- Una ràpida absorció de nutrients per la resposta d'insulina en els teixits i una supressió de la mobilització de nutrients.
- Augmenten l'absorció de glucosa i la síntesi de glucògen en el múscul esquelètic i en el fetge, y la lipogènesi en el teixit adipós.
- La gluconeogènesi i la producció de glucosa pel fetge, i la lipòlisi i l'alliberament de NEFA pel teixit adipós es suprimeixen.

Com a resultat, el ritme d'entrada de la glucosa exògena a la circulació disminueix abans que si seguís un menjar de baix IG (**Figura 7**).

Figura 7. Respostes glicèmiques a aliments amb IG elevat (—) i IG baix (-----)



Tot i així, pels efectes de l'elevada insulina, l'emmagatzemen de nutrients continua i la mobilització des dels teixits continua suprimida. La glucosa en sang cau ràpidament, sovint caient per sota dels nivells de dejú. Aquests nivells baixos de glucèmia desencadenen l'alliberament d'hormones reguladores, incloent glucagó, adrenalina i hormones del creixement. Aquestes hormones actuen per restablir els nivells de combustible circulant incrementant la sortida de glucosa hepàtica i disminuint l'absorció de glucosa en el múscul esquelètic. Tot i així, també desencadena lipòlisi i alliberament de NEFA (Àcids Grassos no Esterificats) pel teixit adipós, causant una remuntada en els nivells de NEFA circulants.

En canvi, els aliments amb baix IG produeixen una resposta més atenuada de la glucosa, i així la resposta hormonal resultant i els efectes són menys dramàtics. Com a resultat de la perllongada i continuada absorció de nutrients des del tracte gastrointestinal que segueix a una ingesta de baix IG, no es produeix la baixada d'hipoglucèmia i l'estat de dejú no es produeix fins molt més tard. Aquest alliberament més lent de nutrients i la

incorporació progressiva dels nivells de glucosa en sang permet un ajustament de la producció de la glucosa hepàtica per mantenir els nivells de glucosa circulant sense pujades ni baixades dramàtiques, o un llarg rebot en els nivells de NEFA. A més a més, les dietes amb baix IG proporcionen un perfil diürn més estable, reduint la glicèmia postpandrial i la hiperinsulinèmia, i atenuant els rebots tardans de NEFA circulant (32, 46).

Elevats nivells de NEFA circulant resulten en una acumulació lipídica en el múscul esquelètic i en el fetge, causant una **resistència a la insulina** en aquests teixits normalment sensibles a la insulina. Això redueix la síntesi de glucògen estimulada per insulina en el múscul esquelètic (la via primària per disposar de glucosa no oxidativa en persones normals) i disminueix l'habilitat de la insulina per suprimir la producció de glucosa hepàtica.

Per altra banda, el teixit adipós pren protagonisme i forma greix. El teixit adipós és responsable de la producció de diverses adipocitoquines, com Leptina, IL6, TNF α i IL1. Aquestes citoquines estan implicades en la inflamació (32, 49). Com s'ha comentat anteriorment, la inflamació crònica podria ser el factor detonant de l'origen de la síndrome metabòlica (41).

L'adipositat visceral està associada a inflamació crònica de grau baix, com s'indica pels nivells de marcadors inflamatoris proteïna C reactiva i IL-6 en la circulació de persones obeses. Tot i que encara no està completament demostrat, les actuals hipòtesis de treball és que adipoquines, citoquines i altres factors produïts i alliberats pel teixit adipós blanc són responsables de l'estat d'inflamació crònica de la obesitat visceral (51).

L'atenuació en el rebot dels NEFA ha de ser el mecanisme per el qual las dietes de baix IG podrien millorar la sensibilitat a la insulina (46).

Hi ha diverses explicacions per exposar el benefici que las dietes de baix IG tenen en la funció de les cèl·lules β :

- La llarga demanda d'insulina creada per les ingestes d'alt IG porten a una sobre estimulació de les cèl·lules β , la qual cosa deu provocar una extenuació de les cèl·lules β (36, 46, 49, 50).
- Alts nivells de glucosa tenen un efecte glucotòxic en les cèl·lules β , probablement com a resultat del dany oxidatiu dels radicals lliures.
- La hiperinsulinèmia causa un excés de deposicions amiloides en les cèl·lules β .

Per tant, reduint la hiperglicèmia, la hiperinsulinèmia i els nivells de NEFA, els aliments de baix IG deuen disminuir els factors que contribueixen al fracàs de les cèl·lules β (46).

1.4. Mètodes de valoració del consum alimentari

L'epidemiologia nutricional avalua els efectes de la dieta en el risc de patir malalties. Per aconseguir aquest objectiu és necessari conèixer de forma precisa la dieta dels participants en l'estudi. La valoració de la dieta es pot realitzar a partir d'enquestes alimentàries o mitjançant biomarcadors nutricionals (52).

Els mètodes de valoració del consum d'aliments es poden dividir en (53):

- Col·lectius: la unitat de l'estudi és el grup de població (exemple la població de Molins de Rei)
- Individuals: la unitat de l'estudi és l'individu.

Així doncs, en el present estudi només utilitzarem els mètodes de valoració individuals, doncs, a diferència dels mètodes col·lectius, ens permeten relacionar la dieta amb altres variables individuals de la persona com per exemple l'edat, el sexe, la situació econòmica, els estils de vida, la situació nutricional a nivell bioquímic, l'estat de salut, etc.

Classificació dels mètodes de valoració del consum alimentari individual:

- En funció del període de temps valorat:
 - Mètodes prospectius o de registre: es refereix a la ingesta actual.
 - Mètodes retrospectius o de recordatori: es refereix al passat
- En funció de com es fa l'estimació de la ingesta d'energia i nutrients:
 - Mètodes directes: mitjançant anàlisi químic dels aliments.
 - Mètodes indirectes: mitjançant taules de composició d'aliments.
- En funció de qui recull la informació:

- Mètode d'entrevista: enquestador entrenat
- Mètodes autocontestats o autoadministrats: el propi enquestat registra les dades.
- En funció de l'estimació dels aliments:
 - Mètode quantitatiu: quantitat d'aliments.
 - Mètode semiquantitatiu: mida de les racions.
 - Mètode qualitatiu: freqüència de consum.

En la reunió d'experts en estudis d'alimentació i nutrició convocada per la Direcció General de Salut Pública del Ministeri de Sanitat i Consum en 1993 es van consensuar unes directrius metodològiques que descriuen els criteris homogenis a seguir pels estudis de valoració del consum individual en la població espanyola amb la finalitat de millorar la comparabilitat dels seus resultats. En conclusió, els experts van recomanar utilitzar el mètode de 24 hores, si és possible durant dos o tres dies no consecutius. Aquest mètode pot ser completat amb un qüestionari de freqüència de consum d'aliments (53).

1.4.1. Registre alimentari

El seu objectiu és valorar la ingesta actual de l'individu mitjançant el registre d'aliments consumits. Existeixen diversos mètodes de registre alimentari:

- Registre alimentari per pesada
- Registre alimentari per pesada amb enquestador
- Pesada precisa amb anàlisi químic
- Registre alimentari per estimació
- Registre alimentari mixta

1.4.2. Recordatori 24h

El recordatori de 24 hores és un mètode de valoració del consum alimentari mitjançant entrevista, retrospectiu i quantitatiu.

Aquest mètode valora la ingesta real de l'individu en les 24 hores anteriors, defineix i quantifica tots els aliments i begudes ingerits durant el dia anterior a l'entrevista, mitjançant diverses tècniques d'ajuda que utilitza l'enquestador per fer recordar a l'individu tots els aliments consumits el dia anterior a l'entrevista. El consum estimat mitjançant el recordatori 24h pot comparar-se amb el consum real, tot i que en general tendeix a infravalorar les ingestes mitges en nens i ancians, mentre que per altres grups de població és un instrument vàlid. La memòria i la capacitat de la persona entrevistada per valorar les quantitats dels aliments influeixen en l'exactitud de l'enquesta. És per això que no és un bon mètode per nens i persones ancianes. Per estimar la quantitat consumida, l'enquestador disposa de diverses eines com són: mesures casolanes (gots, culleres, plats...), models escalonats que poden relacionar-se amb la mida dels aliments, així com fotografies de racions d'aliments, o bé racions d'aliments estàndard. Les millors han demostrat ser els models escalonats i les fotografies de diverses mides de racions (53, 54).

Per tal d'aproximar-se amb precisió a la ingesta habitual de cada persona no és suficient amb el recordatori d'un sol dia i es fan necessaris els recordatoris de més dies. Les enquestes dietètiques que valoren el consum alimentari mitjançant diversos dies o mitjançant el recordatori d'un ampli període de temps passat, ofereixen dades amb relativa exactitud de la ingesta habitual de l'individu. El número ideal de recordatoris seria de 2 a 3, a ser possible

obtinguts en èpoques diferents de l'any. També s'hauria de tenir en compte el dia de la setmana i és important que estiguin representats els 7 dies de la setmana. A més a més de l'entrevista directa es poden recollir les dades per telèfon (53).

El Recordatori 24h és el mètode d'avaluació de la ingesta d'aliments més utilitzat en tot el món. A Espanya, s'ha utilitzat aquest mètode per realitzar enquestes nutricionals tant a població adulta com a població infantil (54).

1.4.3. Historia dietètica

És un mètode recordatori mitjançant entrevista, retrospectiu i quantitatiu.

El seu objectiu principal és el d'estimar la ingesta habitual i consisteix en la realització d'un recordatori de 24 hores, un qüestionari sobre la freqüència de consum que inclou un llistat dels aliments de major interès i, un registre dietètic de 3 dies.

L'entrevista dura entre 60 i 90 minuts i, per no disminuir la precisió del mètode, el període a recordar no ha de ser superior a un any.

1.4.4. Qüestionari de freqüència de consum

És un mètode recordatori, retrospectiu i qualitatiu.

Consisteix en estimar la freqüència del consum alimentari de l'individu en un determinat període de temps passat. S'utilitza un qüestionari que conté un llistat d'aliments. Els qüestionaris de freqüència de consum semiquantitatius són variants que s'han introduït en les que es quantifica la mida habitual de la ració consumida.

En funció de la manera en que es recullen les dades parlem de:

- Qüestionaris autoadministrats. No intervé cap enquestador i és directament l'enquesta't el que contesta el qüestionari.
- Qüestionaris autocontestats. Un enquestador intervé en l'explicació del qüestionari, però és l'enquesta't qui complimenta el qüestionari.
- Qüestionari de freqüència com a mètode d'entrevista. L'enquestador complimenta el qüestionari mitjançant entrevista a l'enquesta't.

En l'àmbit epidemiològic en general s'acostuma a avaluar la freqüència de consum de l'any anterior a l'entrevista. Però en clínica poden interessar altres períodes de temps relacionats amb aspectes clínics o biològics.

L'investigador ha de dissenyar el qüestionari en funció de la seva aplicació. Els aliments inclosos en un qüestionari de freqüència de consum han de complir tres criteris bàsics:

1. Ser un aliment consumit amb relativa freqüència per un número raonable d'individus.
2. Contenir algun nutrient d'interès per l'estudi.
3. Contribuir a la variabilitat intraindividual dels nutrients d'interès.

El qüestionari ha de preguntar amb quina freqüència es consumeixen els aliments. El més habitual és preguntar pel número de vegades en un determinat període de temps: una, dos, tres... vegades al dia, a la setmana, al mes..., etc

Per estimar el contingut nutricional es multiplica la freqüència del consum pel contingut nutricional de la porció estàndard (53).

1.4.5. Enquestes ràpides d'avaluació del consum alimentari

Qüestionaris que de forma ràpida i senzilla estimen indirectament el consum alimentari i nutricional de les persones de forma individual. Són útils per observar el seguiment de la prescripció dietètica en la pràctica clínica o per valorar el tipus d'alimentació dels subjectes en estudi on l'alimentació i la nutrició són variables secundàries de la investigació i que habitualment s'utilitzen com control dels indicadors principals. Entre ells es troba per exemple el test per l'avaluació del compliment de la dieta mediterrània, que amb 16 preguntes classifica als subjectes en allunyats, mitjos o propers a lo recomanat.

1.4.6. Mètodes bioquímics de valoració de la ingesta dietètica

- Indicadors bioquímics. Per valorar l'estat de determinats nutrients i la seva relació amb l'estat de salut i malaltia.
- Marcadors bioquímics. Per estimar la ingesta alimentària.

Aquesta metodologia aporta informes més objectius i directes sobre la quantitat de nutrient a l'organisme disponible per la seva utilització metabòlica que las enquestes alimentàries. A més a més, el nivell bioquímic del paràmetre està directament relacionat amb el contingut nutricional de l'aliment consumit. Però per altra banda, a diferència de les enquestes alimentàries, es valora cada nutrient per separat i no s'obté l'estimació global de la ingesta del subjecte.

Els indicadors bioquímics més útils per estimar la ingesta són: betacarotens, licopè, alfa-tocoferol, àcid ascòrbic, àcid fòlic, homocisteína, vitamina D, calci, seleni, zinc, ferro, fibra i lípids (53).

1.5. Qualitat de vida i ansietat

La CFS produeix una discapacitat física i neurocognitiva que afecta significativament la qualitat de vida relacionada amb la salut d'aquestes persones i, estudis com el de Núñez descriuen que la qualitat de vida relacionada amb la salut està més afectada en les persones amb CFS que en altres malalties reumàtiques cròniques (30).

La depressió i l'ansietat poden causar fatiga i són comuns en pacients amb CFS, però són permissibles en el compliment dels criteris del Centre de Control de Malalties de la CFS (14). Nivells elevats de cortisol en sang, que es troben en els pacients amb Síndrome Metabòlic i que reflexa un estat d'estrès, antagonitzen els efectes de la insulina i acceleren l'acumulació de greix visceral (32). L'estrès doncs, pot influenciar en la síndrome metabòlica i, és per això que en aquest estudi valorarem mitjançant qüestionaris l'ansietat estat i l'ansietat tret que reflexen també l'estat d'estrès.

L'Ansietat Estat es defineix com un estat o condició emocional transitòria que es caracteritza per sentiments subjectius de tensió i aprensió, conscientment percebuts, així com per una hiperactivitat del sistema nerviós autònom que resulta de situacions d'estrès. Pot variar amb el temps i fluctuar la seva intensitat. Per altra banda, l'Ansietat Tret senyala una propensió ansiosa relativament estable per la que difereixen les persones en la seva tendència a percebre les situacions com amenaçadores i a augmentar així la seva ansietat estat. L'ansietat estat representa una predisposició a reaccionar en situacions estressants (55, 56).

1. 6. Relació entre la síndrome metabòlica, la CFS, la dieta i el IG

La CFS i la síndrome metabòlica s'han estudiat en profunditat però fins el darrer any no s'havien relacionat. En el present estudi es pretén establir una associació entre les dues patologies així com la seva relació amb la ingesta d'aliments amb un IG elevat.

1.6.1. Relació entre la síndrome metabòlica i la fatiga crònica

La CFS es podria relacionar amb la fatiga causada per la resistència a la insulina i la inflamació característiques de la síndrome metabòlica.

Pacients amb síndrome metabòlica expressen clínicament les conseqüències d'una mala absorció, emmagatzematge i gasto energètic per part del múscul i altres teixits dependents d'insulina. També s'ha descrit que existeix una fatiga i una debilitat muscular induïda per la resistència a la insulina i la inflamació en pacients amb síndrome metabòlica (42). Per tant, existeix una relació entre la síndrome metabòlica i la fatiga muscular.

Un tipus de fatigabilitat és la intolerància a l'exercici, pròpia dels defectes metabòlics del múscul i dels pacients amb fatiga crònica. Es defineix com l'aparició de fatiga o esgotament muscular desproporcionat amb la realització d'exercici muscular (49).

La intolerància a l'exercici, pròpia dels pacients amb fatiga crònica, es podria relacionar doncs, amb la provocada per la resistència a la insulina pròpia de la síndrome metabòlica.

La inactivitat física que presenten els pacients amb fatiga crònica, secundària a aquesta fatiga, juntament amb aquesta relació entre la intolerància a la

insulina i la severitat de la simptomatologia de la fatiga i a la relació entre la resistència a la insulina i a la debilitat i fatiga muscular, ens pot fer pensar en una possible relació entre la síndrome metabòlica i la fatiga crònica.

Fins els darrers dos anys, no teníem coneixement d'estudis que relacionin la síndrome metabòlica amb la fatiga crònica. Existeix un estudi on es relaciona aquest síndrome amb la fibromiàlgia, en el que s'atribueix una associació a nivells elevats de Norepinephrine (NE) juntament amb una secreció reduïda d'epinephrine i cortisol (43). A finals del 2010 Maloney associa la CFS amb la síndrome metabòlica. Com a possible explicació d'aquesta relació els autors exposen que alts nivells d'insulina activen l'eix hipotàlam-pituïtari-adrenal (una de les hipotètiques causes de la CFS) i el Sistema Nerviós Simpàtic. Per la seva banda l'eix Hipotàlam-Pituïtari-Adrenal és vital en la construcció de la mesura fisiològica d'adaptació als canvis o càrrega alostàtica. Aquesta càrrega alostàtica és mesurada pel cortisol, noradrenalina, epinephrine i dehyaaeroepiandrosterona i pels efectes fisiològics derivats d'aquesta alteració, com són variacions en la pressió arterial, HDL, colesterol total, glucosa i la mesura del perímetre de cintura i la proporció cintura a maluc (característiques de la síndrome metabòlica) (57). Les persones amb major càrrega alostàtica presenten una major predisposició a les malalties cardiovasculars i és més probable que presentin disminucions en el funcionament cognitiu i físic (58). A l'estudi de Maloney et al les persones amb CFS tenen el doble de probabilitats de tenir alts nivells de càrrega alostàtica i de patir la síndrome metabòlica en comparació amb el grup control i, les probabilitats de tenir CFS augmenten amb nivells creixents de càrrega alostàtica. Per altra banda, exposen que un augment de l'activació del Sistema Nerviós Simpàtic estimula la producció de les interleucines IL6, TNF α i per part del teixit adipós i dels macròfags (57).

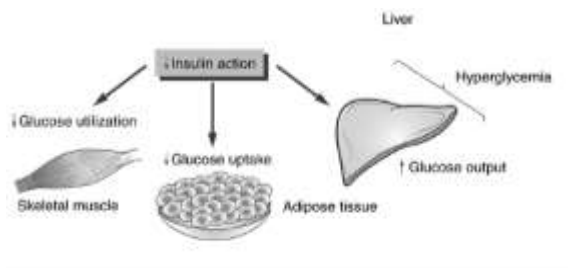
Resistència a la insulina i fatiga muscular

La glucosa és la principal font d'energia dels nostres teixits i és necessari el manteniment dels seus nivells plasmàtics per garantir el bon funcionament cel·lular.

En condicions de dejuni el fetge allibera glucosa, mentre que en condicions d'alimentació, on els nivells de glucosa en sang augmenten, es produeix una secreció plasmàtica d'insulina. La insulina afecta a diversos processos biològics com el transport de glucosa i la síntesi de glucògen.

La resistència a la insulina afecta l'activació del transport de glucosa al múscul esquelètic i al teixit adipós i com a conseqüència una disminució de la síntesis de glucògen muscular. Per tant, en les persones amb síndrome metabòlica ens trobem davant una musculatura resistent a la insulina, amb una capacitat de síntesis de glucògen reduïda, i com a conseqüència amb una capacitat de contracció muscular afectada, atès que aquesta necessita de l'energia que li proporciona majoritàriament les reserves de glucògen muscular. Per tant, la musculatura resistent a la insulina serà dèbil i fatigable (42) (**Figura 8**).

Figura 8. Afectació de la musculatura i d'altres teixits per la resistència a la insulina (59):



La concentració muscular de glucògen al principi de l'exercici contribueix a determinar el temps de resistència de l'esforç. Quan s'esgota el glucògen muscular disminueix l'activitat del cicle de krebs disminuint així l'aport d'ATP al aparell contràctil. Això porta inevitablement a la fatiga (60). Estudis sobre el metabolisme del múscul esquelètic evidencien que els pacients amb CFS arriben més ràpidament a l'extenuació i que la seva musculatura presenta concentracions reduïdes d'ATP intracel·lular (12, 61). Una de les hipòtesis més esteses per l'explicació de la disminució del rendiment i l'aparició de fatiga durant la realització d'un esforç és la relacionada amb la disminució del glucògen muscular. Quan s'esgoten les reserves musculars de glucògen, el flux d'hidrats de carboni cap el cicle de Krebs depèn exclusivament de la captació muscular de glucosa plasmàtica (60). Per tant, tenim que per una banda el múscul amb resistència a la insulina ja presenta un emmagatzematge deficient de glucògen i, per altra banda, la capacitat de captació de glucosa plasmàtica per part del múscul resistent a la insulina també està afectada. Això doncs pot portar a fatiga. Si disminueix el transport de glucosa a l'interior del múscul, també disminueix la oxidació de glucosa. Això s'hauria de contrarestar amb l'augment de la oxidació d'àcids grassos, doncs diversos estudis demostren que la participació dels àcids grassos en el metabolisme oxidatiu és important per prevenir l'aparició de fatiga. Si l'augment de la oxidació d'àcids grassos no és suficient per mantenir la velocitat de resíntesi de ATP en equilibri amb la velocitat a la que es consumeix ATP es produirà fatiga (60). Les persones amb resistència a la insulina poden tenir afectat aquest procés, atès que les persones amb resistència a la insulina tenen el risc d'un augment de captació d'àcids grassos dins del múscul esquelètic perquè l'excés de calories obtingut dels carbohidrats es transforma en el palmitat,

àcid gras saturat i, en un marcat excés de greixos i triglicèrids en sèrum. En les persones amb Síndrome Metabòlic, doncs, les cèl·lules musculars no poden derivar els greixos adequadament a les vies d'oxidació, degut a l'excés d'àcids grassos i es produeix un emmagatzematge no oxidatiu (32). Per tant, la disminució en la oxidació de la glucosa no es pot contrarestar amb una suficient oxidació d'àcids grassos i no es pot mantenir la síntesi de ATP.

En l'estudi de Wong es suggereix que la disminució a la tolerància a l'exercici pròpia dels pacients amb CFS pot ser causada per una disminució en el metabolisme oxidatiu de la musculatura d'aquests pacients, però en desconeix les causes i hipotetitza sobre un “desacondicionament” de la funció metabòlica del múscul (61). Des d'aquest estudi suggerim que la resistència a la insulina podria explicar el perquè els pacients amb CFS tenen una disminució en el metabolisme oxidatiu.

Àcid làctic, pH i fatiga

També s'ha suggerit que la fatiga és causada per l'acumulació dels productes de degradació de l'ATP, més que per la disminució de la concentració de l'ATP.

Per una banda, la resistència a la insulina pot provocar a nivell muscular una falta de ATP i una acidesa muscular, atès que la falta de ATP provoca que es treballa en metabolisme anaeròbic. Els nivells de lactat en sang estan elevats en pacients amb CFS, indicant una producció subòptima d'ATP aeròbic (25). El lactat pràcticament en la seva totalitat es troba en la seva forma equimolar dissociada (lactat i H^+) i a l'interior del múscul s'acumularan ambdós productes. Tant el lactat com els H^+ s'han relacionat amb l'aparició de la

fatiga, senyalant la relació entre la fatiga i l'acumulació de lactat, tant en sang com en el múscul esquelètic. En l'actualitat es considera que la fatiga es relaciona fonamentalment amb l'acumulació de H^+ , però el lactat per sí sol, independentment del pH, pot reduir la capacitat per generar tensió (60).

Fatiga central

La fatiga central es pot definir com una disminució de la capacitat per generar força màxima i/o potència muscular màxima deguda a una alteració en les ordres que genera i transmet el sistema nerviós a les fibres musculars. Mentre que la fatiga perifèrica és deguda a l'alteració de la generació de tensió en les fibres musculars.

En el present estudi ens hem centrat més en la fatiga perifèrica tot i que cal destacar que

les adipocitoquines no només afecten al metabolisme dels greixos i dels carbohidrats sinó que també afecten al cervell i al comportament. Hem de recordar que els pacients amb Síndrome Metabòlic presenten un augment en la concentració de citoquines. Les citoquines actuen sobre el cervell induint son, que facilita l'estalvi d'energia i poden induir a astènia que té la mateixa finalitat (62). Els nivells sèrics d'IL6 i TNF- α estan augmentats en pacients amb Depressió Major (32) i, també està demostrat que la fatiga en persones amb hepatitis C crònica està parcialment mediada per la leptina (63).

Així doncs, l'augment de les concentracions de citoquines que es produeix en els pacients amb síndrome metabòlica també podrien influenciar sobre la fatiga central.

Inflamació i fatiga crònica

Característiques comuns de la síndrome metabòlica són la obesitat central, la resistència a la insulina, la hipertensió i la dislipèmia (triglicèrids alts i HDL baixos). La inflamació crònica pot representar el factor desencadenant de la síndrome metabòlica, estimulat per un excés de nutrició, inactivitat física i l'edat, podria portar a una hipersecreció de citoquines i a una resistència a la insulina (35, 41).

Així doncs, la síndrome metabòlica també es caracteritza per un estat inflamatori de baix grau. Per la seva banda, aquesta inflamació es caracteritza per la presència de diverses citoquines, entre les que es troben el TNF α , la IL6 i la Leptina.

A nivell muscular, les citoquines disminueixen la sensibilitat dels receptors d'insulina i afavoreixen un elevat contingut intramuscular de triglicèrids que contribueixen a augmentar la resistència a la insulina de la musculatura. Per tant, en situacions d'inflamació aguda o crònica, com és el cas de la síndrome metabòlica, les citoquines provoquen una disminució de la captació de glucosa muscular, empitjorant així la debilitat i la fatigabilitat muscular caracteritzada per la musculatura resistent a la insulina (42).

La IL6 és capaç d'activar la proteïna C reactiva que primerament ha sintetitzat el fetge. La CRP és una proteïna involucrada en la fase aguda de la inflamació i diversos estudis la relacionen amb la síndrome metabòlica (34, 35).

Per altra banda, un estat d'inflamació crònica també es pot relacionar amb la simptomatologia de la CFS, atès que segons el criteri diagnòstic de Fukuda (5), les persones amb CFS presenten 4 ó més símptomes de 8 de proposats (veure Taula 1). La inflamació, característica de la síndrome metabòlica, pot

provocar 3 d'aquests 8 símptomes possibles, a part de la pròpia fatiga muscular caracteritzada per la musculatura resistent a la insulina (**Taula 4**) (49).

Existeix doncs, una relació entre la obesitat de distribució central (i la secreció de citoquines), la inflamació i la resistència a la insulina característiques de les persones amb síndrome metabòlica, i la simptomatologia de la CFS.

Taula 4. Conseqüències de la inflamació

Aspectes generals
Inflamació aguda
<ul style="list-style-type: none">▪ Febre▪ Miàlgies*, potser en relació a la proteòlisi muscular (IL1 indueix proteòlisi muscular)▪ Aprimament▪ Somnolència* (IL1)
Inflamació crònica
<ul style="list-style-type: none">▪ Pot desenvolupar-se anèmia▪ No acostumen a estar ↑ els neutròfils en sang, però sí poden estar-ho els limfòcits (hipergammaglobulinèmia per estimulació mantinguda del sistema immunitari)▪ ↑VSG
Aspectes locals
Dolor*, amb freqüència és pulsàtil
Tumor (edema)

A més a més, la inflamació crònica típica es caracteritza per un component exudatiu escàs i un component proliferatiu (vascular i fibroblàstic) marcat, amb augment de producció del teixit connectiu. Aquest augment de la producció del teixit connectiu inevitablement portarà més rigidesa i per tant, més dolor articular*.

* Símtomes que poden presentar les persones amb la Síndrome de Fatiga Crònica.

IL1: Interleuquina 1; VSG: Velocitat de Sedimentació Globular

1.6.2. Síndrome metabòlica i índex glucèmic

Un factor reconegut com a contribuïdor en el desenvolupament de la Síndrome Metabòlica és el IG. Existeixen evidències que suggereixen que qualsevol persona que consumeixi carbohidrats de IG elevat en suficients quantitats i durant un període de temps suficient acabarà desenvolupant la Síndrome Metabòlica (32).

Tot i que una dieta prudent (rica en fruita, vegetals, gra sencer, productes làctics baixos en greix i aliments de IG baix), és important en la prevenció d'aquesta síndrome metabòlica, existeix controvèrsia en el paper de el IG i de la CG de les dietes i el desenvolupament d'aquesta síndrome metabòlica (31). En un estudi amb 2834 persones, el IG s'ha mostrat positivament associat amb la prevalença de la síndrome metabòlica i la resistència a la insulina (Mckeown et al. 2004) (46) i, que dietes amb baix IG i baixa CG tenen efectes beneficiosos en la resistència a la insulina així com en la síndrome metabòlica (31).

També s'ha associat la dieta de IG baix amb una disminució dels triglicèrids, LDL- colesterol i HDL- colesterol i a una reducció en els marcadors inflamatoris. Tot i que, en estudis on s'han fet intervencions dietètiques, una revisió sistemàtica sobre la síndrome metabòlica i la relació amb el IG i la CG elevades, conclou que en persones sanes o amb sobrepès la importància de les dietes de IG baix i la seva relació amb la síndrome metabòlica no s'ha establert. Una de les raons és que en les intervencions dietètiques que s'han fet en els estudis, no només hi ha una variació en el IG i CG sinó també en el contingut de fibra, proteïnes i greixos i, per tant, no es pot establir una relació directa només amb el IG (31). És per això que en la nostra

intervenció dietètica intentem no influenciar en la variació del contingut de fibra.

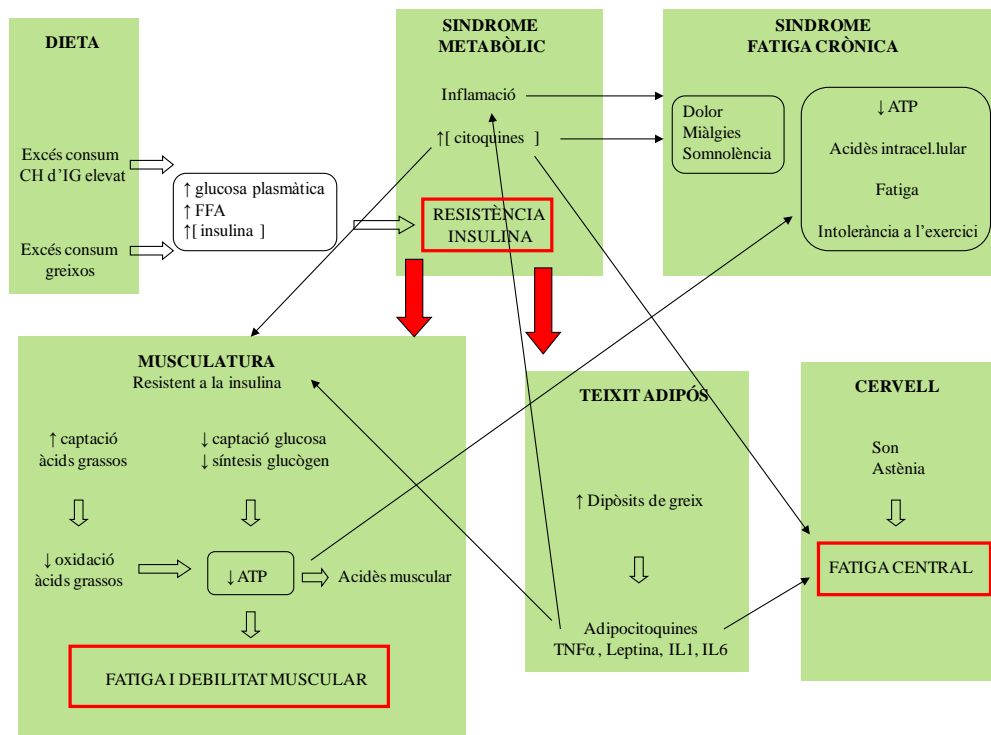
Actualment existeixen pocs estudis sobre la síndrome de la fatiga crònica en els que es tracti la dieta dels pacients en profunditat. Principalment existeixen estudis que incideixen sobre la suplementació amb determinats nutrients, com poden ser els aminoàcids (25), els àcids grassos omega-3 (26) o, suggereixen diverses deficiències nutricionals de vitamines B, Vitamina C, magnesi, sodi, zinc, L-tryptophan, L-carnitine, coenzyme Q10 i àcids grassos essencials (28). D'altres estudien la dieta habitual, però sense especificar possibles canvis metabòlics associats (64), com els que es poden donar en cas d'ingesta elevada d'aliments amb IG elevat. Per tant, hi ha una manca d'estudis que mostrin un coneixement aproximat de la dieta habitual dels pacients amb CFS i les seves associacions amb canvis metabòlics importants.

Està demostrat que dietes amb una CG alta, mantingudes en el temps, poden predisposar a una resistència a la insulina i a una hiperinsulinèmia per intentar mantenir la homeostasi glucídica (32, 65). Canvis en el contingut de macronutrients de la dieta poden evitar els efectes adversos de la hiperinsulinèmia compensatòria (65). Hi ha evidències considerables que dietes isocalòriques, baixes en greixos i enriquides amb carbohidrats, accentuen les manifestacions de la síndrome de resistència a la insulina (65).

1.6.3. Esquema de la relació entre la dieta, la síndrome metabòlica i la CFS

A la **figura 9** es mostra un esquema on queda resumida la relació existent entre la CFS, la síndrome metabòlica i la dieta.

Figura 9. Esquema resum de la relació entre dieta, síndrome metabòlica i CFS



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

2. HIPÒTESI

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

La resistència a la insulina provoca a nivell muscular una mala absorció de la glucosa, una disminució de la síntesis de glucògen muscular i, per tant, una musculatura dèbil i fatigable.

La inflamació es caracteritza per la presència de diverses citoquines, les quals poden contribuir a augmentar la resistència a la insulina de la musculatura, empitjorant així la debilitat i la fatigabilitat muscular d'aquesta musculatura, i provocant simptomatologia pròpia de la fatiga crònica, com són les miàlgies, la somnolència i el dolor articular.

La resistència a la insulina i la inflamació característiques de la Síndrome Metabòlica, poden induir doncs a simptomatologia de la fatiga crònica.

A més a més, les dietes amb aliments de IG baix milloren la resistència a la insulina i la síndrome metabòlica i redueixen els marcadors inflamatoris.

Per això creiem que la presència de factors relacionats amb la síndrome metabòlica és més freqüent en les persones que presenten fatiga crònica i que la freqüència de consum d'aliments amb índex glucèmic elevat també és més freqüent en aquestes persones.

Per tant, creiem que si es millora la síndrome metabòlica mitjançant una dieta restringida en els aliments de IG elevat, es podrà millorar la fatiga.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

3. OBJECTIUS

3.1. Objectius principals

1. Valorar el patró alimentari i els factors relacionats amb la síndrome metabòlica en dones adultes amb fatiga crònica.
2. Analitzar, en dones adultes amb fatiga crònica, l'efecte d'una intervenció dietètica amb restricció d'aliments de IG elevat sobre el control de la síndrome metabòlica i el nivell de fatiga crònica.

3.2. Objectius secundaris

1. Estimar el consum alimentari, la ingesta d'energia i nutrients i la freqüència de consum d'aliments amb elevat IG, en dones amb fatiga crònica respecte a un grup control.
2. Comparar els factors relacionats amb la Síndrome Metabòlica i la seva freqüència, en dones amb fatiga crònica respecte d'un grup control.
3. Comparar l'estat inflamatori mitjançant la presència de citoquines inflamatòries, en dones amb fatiga crònica respecte d'un grup control.
4. Detallar l'estil de vida, a través de l'activitat física, la qualitat de vida i el grau d'ansietat , en dones amb fatiga crònica respecte d'un grup control.

5. Valorar l'efecte de la intervenció dietètica, en dones amb fatiga crònica, sobre la freqüència de consum d'aliments amb elevat IG, els factors relacionats amb el Síndrome Metabòlic, l'estat inflamatori, l'estil de vida i la fatiga, respecte al grup de dones amb fatiga crònica de no intervenció.

4. METODOLOGIA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

S'han realitzat dos estudis en dones amb CFS:

- **Estudi Descriptiu** per conèixer els patrons nutricionals i altres factors associats a la CFS.
- **Estudi d'Intervenció nutricional** per valorar l'efecte d'una dieta restrictiva en aliments de IG elevat.

4.1. Estudi Descriptiu: Factors de risc i CFS

4.1.1. Disseny de l'Estudi Descriptiu

Estudi Descriptiu Transversal en el que comparem dones amb CFS i dones sense CFS (**Figura 10**).

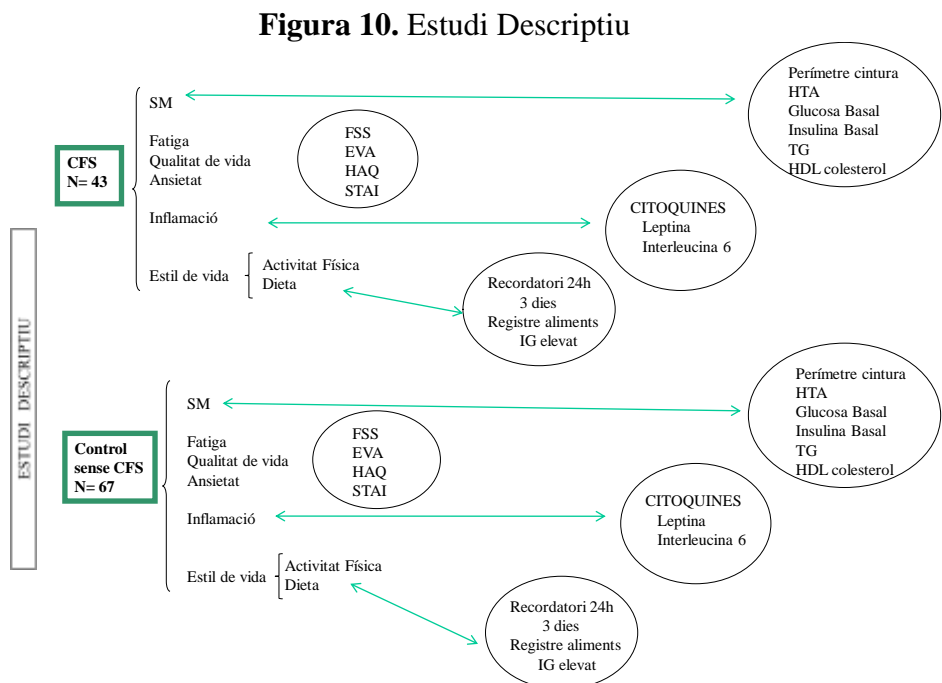


Figura 10. CFS: Síndrome de Fatiga Crònica; SM: Síndrome

metabòlica; HTA: Hipertensió Arterial; TG: Triglicèrids; HDL: High Density Lipoprotein; FSS: Escala d'Intensitat de Fatiga; EVA: Escala Analògica Visual; HAQ: Health Assessment Questionnaire; STAI: State Trai-Anxiety Inventory; IG: Índex Glucèmic.

4.1.2. Mostra

Es va contactar amb les pacients a través del Institut de Reumatologia de Barcelona, prèvia presentació i estudi del projecte amb el director i metge reumatòleg del centre.

Totes les pacients van ser examinades i diagnosticades pel mateix metge reumatòleg. S'arriba al diagnòstic de CFS seguint els criteris diagnòstics del Centre de Control de Malalties (5) i les recomanacions del 2003 en que el Grup Internacional d'Estudi de CFS modifica diferents aspectes de la definició del 1994 (6). Així mateix, aquestes pacients van gaudir del seguiment i tractament, si s'esqueia oportú, per part del metge que els havia examinat en primera instància. Durant 6 mesos, es va convidar a participar en l'estudi a totes les pacients que acudien a la consulta i que tenien fatiga crònica. Es van incloure un total de 41 pacients.

Posteriorment, es van seleccionar voluntàries sense CFS d'edats similars, del mateix sexe, de la mateixa zona geogràfica i seguint els mateixos criteris d'exclusió, d'una consulta general de fisioteràpia de les rodalies de Barcelona.

A cada subjecte seleccionat se'l va informar sobre l'estudi, de forma oral i escrita i es va obtenir un consentiment informat d'utilització de dades.

Un total de 138 dones van iniciar l'estudi, 68 casos i 70 controls. Un cop proposat l'estudi a pacients i voluntaris, van ser inclosos 43 casos dels 68

seleccionats: 8 no van donar el seu consentiment, 8 no van complir els criteris d'inclusió i 9 van complir els criteris d'exclusió. Es van incloure 67 controls dels 70 seleccionats: 1 no va donar el seu consentiment i 2 van complir criteris d'exclusió.

Posteriorment van ser entrevistats per la mateixa investigadora, Diplomada en Fisioteràpia i Màster Oficial en Nutrició i Metabolisme, per registrar les diferents variables necessàries per la realització de l'estudi.

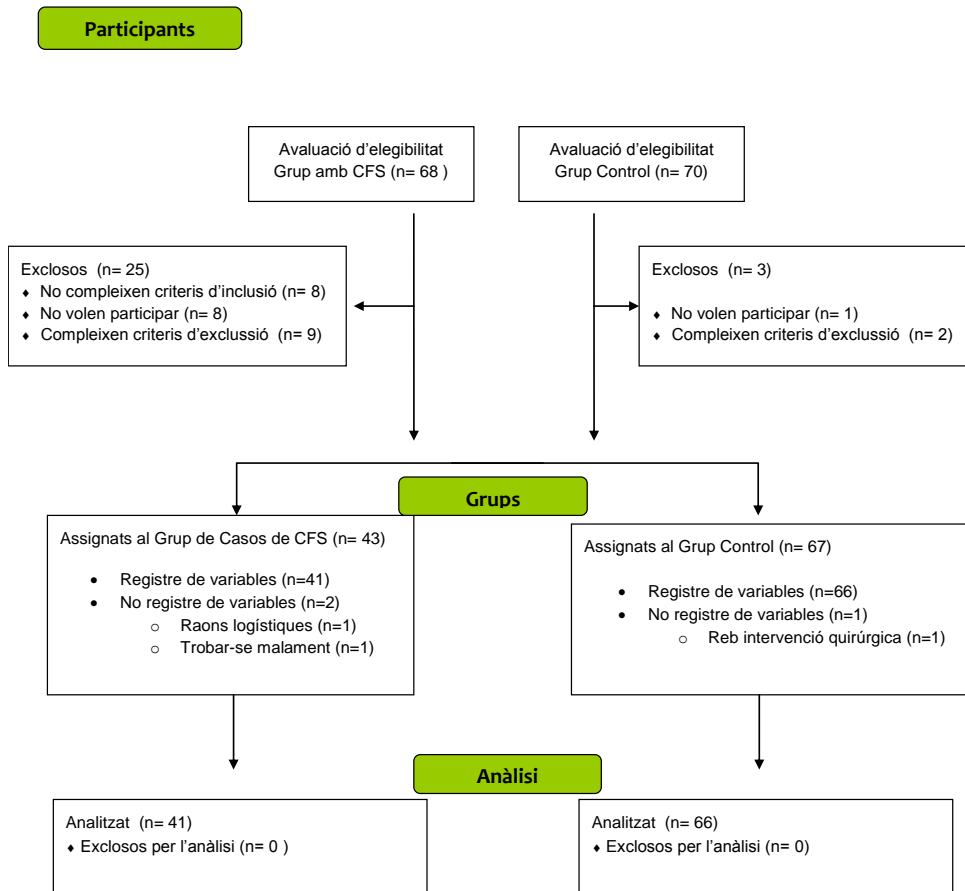
Les entrevistes i l'examen clínic de totes els dones amb CFS i de tots els controls es van realitzar a la Clínica Molins de Rei.

De les 138 persones participants, finalment participen:

- Grup de 43 pacients, amb CFS, de les quals se'n registren les variables a 41.
- Grup de 67 controls, sense CFS, de les quals se'n registren les variables a 66.

A la **figura 11** es mostra el diagrama de flux de l'Estudi Descriptiu.

Figura 11. Diagrama de flux Estudi Descriptiu



Críteris d'inclusió

Els criteris d'inclusió per participar a l'estudi són ser dones de entre 35 i 65 anys, diagnosticades de fatiga crònica, com a mínim de sis mesos de duració, de causa desconeguda. Es segueixen els criteris de diagnòstic del Centre de Control de Malalties (5) i les recomanacions del 2003 realitzades pel grup d'estudi internacional per la CFS on es modifiquen varis aspectes de la definició de 1994 (6).

Criteris d'exclusió

Els criteris d'exclusió són:

- Patir qualsevol de les malalties potencialment causants de fatiga crònica: alcoholisme, tractament amb beta blocadors, depressió major, malalties autoimmunes, hipotiroïdisme, insuficiència suprarenal, hepatitis crònica, Infecció per VIH (Virus d'Immunodeficiència Humana), tuberculosi, malaltia pulmonar, insuficiència cardíaca i insuficiència renal, anèmia, neoplàsies ocultes, malalties neuromusculars, malalties primàries de la son (3)(7). En aquests casos no es tractaria d'una fatiga de causa desconeguda, tal i com s'ha especificat a la introducció dins la definició de fatiga crònica, sinó que tindria una causa justificada.
- Estar diagnosticats de diabetis mellitus tipus 1 i 2, doncs les pacients estarien rebent medicació i això alteraria els resultats de glucosa basal podent emmascarar la presència de Síndrome Metabòlic.
- Realitzar un treball mecànic important que pogués ser la causa de la fatiga i, per tant aquesta no seria de causa desconeguda sinó com a conseqüència del treball realitzat.
- Patir obesitat mòrbida (IMC > 45). Per la presència de paràmetres metabòlics alterats.
- Estar sotmesos a dieta. Aquest fet alteraria la hipòtesi de l'existència d'una relació entre la fatiga i la dieta, doncs aquesta dieta seguiria uns paràmetres concrets amb finalitats concretes.
- Patir trastorns alimentaris psicopatològics (anorèxia, bulímia...). Aquest fet alteraria tot l'anàlisi de la dieta.
- Estar embarassada.

4.1.3. Protocol d'actuació

Es divideix en tres dies, per tal d'evitar l'esgotament de les persones implicades degut a la quantitat de qüestionaris a complimentar i a l'estat de fatiga de les participants i, aprofitant que el recordatori 24h es fa de tres dies (**Taula 5**).

Taula 5. Protocol d'actuació Estudi Descriptiu

Informar al pacient
Estudi
Consentiment de dades
Analítica
Registre de variables
Anamnesi + Examen clínic
HAQ
FSS
EVA
STAI
Recordatori 24h
Registre aliments IG elevat

Taula 5. HAQ: Health Assessment Questionnaire; FSS: Escala d'Intensitat de Fatiga; STAI: State Trait-Anxiety; IG: Índex Glucèmic.

4.1.4. Variables registrades i la seva avaluació

En primera instància enumerem les variables registrades per posteriorment explicar la seva avaluació.

Registre de les dades personals

Les dades personals es van recollir en un full separatament de la resta de dades de les pacients. Es van registrar el nom, cognoms, sexe, data de naixement, edat, adreça, telèfons de contacte i correu electrònic. Aquest full de dades personals s'ha identificat amb un número, el qual s'ha utilitzat en la resta de fulls on s'han registrat dades per identificar a les pacients i no barrejar les dades personals amb altres dades registrades.

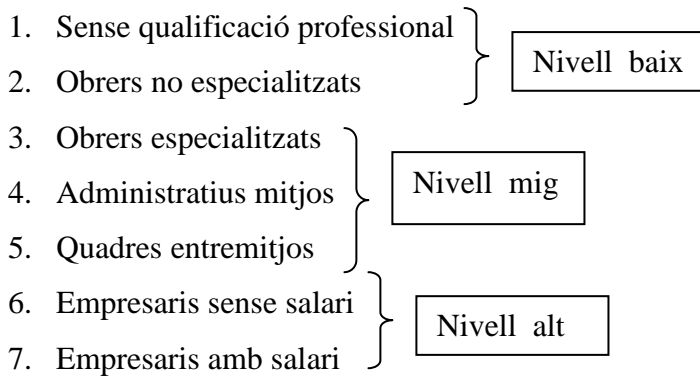
Registre i avaluació de les característiques sociodemogràfiques

Es van registrar diverses dades sociodemogràfiques mitjançant l'**anamnesi** (**Annex 1**):

- Nivell socioeconòmic
- Situació laboral
- Hores de treball
- Estat civil
- Número de fills

Nivell socioeconòmic

S'ha classificat les professions en diverses categories i aquestes s'han agrupat en nivells:



A les dones mestresses de casa se les ha classificat segons la professió de la seva parella i a les persones jubilades segons la professió que havien tingut.

Situació laboral

S'ha classificat la situació laboral en tres categories:

- Treballa
- No treballa
- Baixa laboral

Estat civil

S'ha classificat l'estat civil en tres grups:

- Casada
- Soltera
- Separada, viuda o divorciada

Nombre de fills

S'han creat tres grups, agrupant un determinat nombre de fills en cada grup:

- Cap
- Un i/o dos
- Tres i/o quatre

Registre del diagnòstic mèdic

Es van determinar diverses dades sobre la malaltia (**Annex 1**):

- Diagnòstic

Data de diagnòstic

- Patologies associades
- Antecedents personals
- Medicació habitual
- Seguiment d'algun tractament

Registre i avaluació de l'estil de vida

- Fumar. Es registra si la persona fuma. En cas afirmatiu es registren el número de cigarretes que la persona fuma al dia (**Annex 1**).
- Activitat Física. Es registra si la persona fa activitat física. En cas afirmatiu es registren les hores d'activitat física que es realitzen a la setmana (**Annex 1**).
- Hàbits alimentaris.
 - A l'anamnesi es registra si la persona està seguint algun tipus de dieta (**Annex 1**).

- Es registren els hàbits alimentaris mitjançant dos mètodes:
 - Registre 24h.
 - Registre d'aliments de IG elevat (**Annex 2**).

En el present estudi la dieta s'ha avaluat en funció d'enquestes alimentàries, mitjançant mètodes de valoració individuals, retrospectius i amb mètode entrevista.

L'estimació de la ingesta és per mètode indirecte utilitzant taules de composició dels aliments.

Recordatori 24 hores

És un mètode validat que estima la ingesta habitual de les persones, quan valora tres dies no consecutius incloent un dia festiu. La informació s'ha obtingut mitjançant tres entrevistes realitzades per la mateixa entrevistadora per tots els participants. Per facilitar la quantificació de la ració dels aliments consumits s'han utilitzat:

- Àlbum fotogràfic validat pel grup d'investigació de Salut Pública i Nutrició Comunitària de la Universitat Rovira i Virgili, que conté fotografies d'aliments i plats preparats amb el pes de cada ingredient en brut i en net, sense la part no comestible (66).
- Taules i pesos de mesures casolanes i de racions habituals de consum d'aliments (67, 68, 69).

Una vegada identificats i quantificats els aliments ingerits, s'han codificat i informatitzat les dades en una base de dades ACCESS. La informació s'ha analitzat per grups d'aliments, utilitzant el programa de SPSS, adaptat pel grup d'investigació de Salut Pública i Nutrició Comunitària de la Universitat Rovira i Virgili. La composició nutricional del consum alimentari s'ha calculat amb la Taula de Composició d'Aliments francesa, *Répertoire*

Général Des Aliments (70) i s'ha complimentat amb la base de dades de composició d'aliments espanyola (71).

Tots els aliments s'han distribuït en 15 grups:

1. Carn
2. Ous
3. Peix
4. Llet
5. Derivats làctics (iogurt, formatges, flams...)
6. Greixos visibles (olis, margarina, mantega...)
7. Cereals (pa , arròs, pasta alimentaria, productes pastisseria...)
8. Patates
9. Llegums
10. Verdures
11. Fruita
12. Sucres (sucre de taula, xocolata, caramels...)
13. Begudes ensucrades
14. Begudes alcohòliques
15. Vi

La ingesta d'aliments s'expressa en g/dia o ml/dia. L'energia s'expressa en Kcal/ dia. Els nutrients s'expressen en unitats/ dia.

Freqüència de consum d'aliments de IG > 60

S'ha confeccionat un llistat d'aliments dels 50 aliments amb IG més elevat a partir de les taules internacionals dels valors de IG i CG elaborades el 2008 (72) (**Annex 2**).

S'han recollit les dades mitjançant una entrevista individual, avaluant la freqüència de consum al dia, a la setmana i al mes durant l'any anterior.

Es calcula la freqüència de consum d'aquest aliments i la seva CG:

- Freqüència de consum diària d'aliments amb IG elevat:
 - N° vegades al dia + (n° vegades a la setmana / 7) + (n° vegades al mes / 30).
- Càrrega glucèmica:
 - Freqüència de consum de l'aliment x càrrega glucèmica (valors de la CG proporcionats per les taules internacionals del 2008) (72).

Aquests 50 aliments s'han agrupat en 9 grups: brioixeria, begudes comercials, cereals, cereals d'esmorzar, fruita, patates, sucre, fruits secs i almfívans i cervesa.

Registre i avaluació de la síndrome metabòlica

Mitjançant les dades recollides a l'**examen clínic** es registren les següents variables, importants per la determinació de la síndrome metabòlica (**Annex 1**):

- Dades antropomètriques: perímetre cintura, pes, alçada i IMC
- Tensió arterial sistòlica i diastòlica
- Es registra si la pacient pren medicació per tractar:
 - Triglicèrids
 - Colesterol
 - Glucosa basal

Els paràmetres bioquímics per determinar l'estat glucèmic i l'estat lipídic també són necessaris per la determinació de la síndrome metabòlica.

Per determinar la Síndrome Metabòlica s'han seguit els criteris diagnòstics desenvolupats per l'Adult Treatment Panel III (**Taula 6**) (31).

Taula 6. Criteris diagnòstics Adult Treatment Panel III

2. ATP III (Tercer panell d'experts en la detecció, avaluació i tractament del colesterol elevat en adults)

Tres dels següents cinc criteris:

- Perímetre de la cintura > 102 cm en homes i > 88 cm en dones
 - Triglicèrids \geq 150 mg/dL (\geq 1,7 mmol/L) o tractament dislipèmic
 - HDL < 40 mg/dL (1,1 mmol/L) en homes i < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en dones o tractament dislipèmic
 - Tractament antihipertensiu i/o tensió arterial sistòlica \geq 130 mm Hg o diastòlica \geq 85 mm Hg
 - Glucosa basal \geq 110 mg/dL (la ADA recentment ha establert un nou punt de tall per el diagnòstic de la glucèmia basal alterada en 100 mg/dL)
-

Taula 6. ATP: Adult Treatment Panel; HDL: High Density Lipoprotein; ADA: American Diabetes Association

Examen clínic

Durant l'examen clínic s'han determinat dades antropomètriques (perímetre de cintura, pes i alçada) i la tensió arterial. El pes, l'alçada i la tensió arterial s'han determinat amb els mateixos aparells en tots els participants. El perímetre de cintura s'ha valorat en bipedestació amb una cinta mètrica inextensible a l'alçada del punt mig entre la última costella i l'espina ilíaca anterosuperior (73). La tensió arterial es va mesurar en sedestació i després

de 30 minuts de repòs. El pes mitjançant una bàscula mecànica de columna amb peses de 100 en 100 g. L'alçada mitjançant un tallímetre de paret de 60 a 230 cm amb divisions d'1 mm. El IMC es va calcular dividint el pes en kilograms per l'alçada en metres, al quadrat.

Dades bioquímiques

Finalment, per valorar l'existència de la Síndrome Metabòlica, també és imprescindible obtenir unes dades bioquímiques mitjançant anàlisi sanguini. Les dades bioquímiques de tots els controls i de part de les pacients s'han analitzat íntegrament als mateixos laboratoris.

Els paràmetres a valorar per determinar la síndrome metabòlica són els requerits per l'Adult Treatment Panel III (31). Per tant, els triglicèrids, el colesterol HDL i la glucosa basal. A més a més també hem determinat la insulina basal i l'índex HOMA (Homeostasis Model Assessment).

- Estat glucèmic
 - Glucosa basal: mitjançant mètodes estàndard de química clínica. Expressat en unitats mg/dL
 - Insulina basal: mitjançant quimioluminiscència. Expressat en unitats $\mu\text{U/mL}$
 - Índex HOMA: La Resistència a la Insulina s'ha avaluat per l'índex HOMA (74):

$$\text{HOMA índex} = (\text{insulina plasmàtica basal } [\mu\text{U/mL}] \times \text{glucosa plasmàtica basal } [\text{mmol/L}]) / 22,5$$

El HOMA és un model matemàtic que permet obtenir els valors de la sensibilitat a la insulina a partir dels valors de la glucosa plasmàtica i de la insulina plasmàtica en dejú, oferint una

estimació de la resistència a la insulina basal. El model HOMA ha provat ser una eina robusta per l'avaluació clínica i epidemiològica de la resistència a la insulina (39).

- Estat lipídic
 - Triglicèrids: mitjançant mètodes estàndard de química clínica. Expressat en unitats mg/dL
 - HDL-colesterol: mitjançant mètodes estàndard de química clínica. Expressat en unitats mg/dL
 - LDL-colesterol): mitjançant la fórmula Friedwald. Expressat en unitats mg/dL

A part dels paràmetres requerits per determinar la síndrome metabòlica també s'han valorat altres paràmetres bioquímics com l'estat inflamatori i l'acidesa:

- Estat inflamatori
 - IL6: mitjançant enziminmunoassaig (ELISA). Expressat en unitats pg/mL
 - Leptina: mitjançant enziminmunoassaig (ELISA). Expressat en unitats ng/mL
- Acidesa
 - Lactat: espectrofotometria ultravioleta-visible. Expressat en unitats mg/dL

L'avaluació de la síndrome metabòlica s'ha realitzat de dues maneres:

- S'ha determinat el percentatge de casos de cada grup segons el compliment dels criteris diagnòstics.

- S'ha parametrizat un sistema de puntuació dins el SPSS, on cada criteri diagnòstic complert suma un punt. A més puntuació, més criteris diagnòstics de la síndrome metabòlica complerts tenia el subjecte.

Registre i avaluació de la fatiga

Es registren dades sobre la fatiga mitjançant una Escala Analògica de Valoració (EVA) i un qüestionari específic sobre fatiga, l'Escala d'Intensitat de Fatiga (**FSS**) (**Annex 3**).

Escala d'Intensitat de Fatiga (FSS)

Per determinar la severitat de la simptomatologia de la fatiga crònica, els participants de l'estudi han complimentat la versió espanyola traduïda de l'anglès de l'Escala d'Intensitat de Fatiga (FSS) o escala Krupp.

Per mesurar la fatiga en estudis de CFS s'han utilitzat diversos instruments i, l'escala Krupp (l'Escala d'Intensitat de Fatiga) es mostra com un dels instruments més apropiats (6, 75). Aquesta escala s'ha mostrat adequada per valorar la intensitat de la fatiga fonamentalment en quadres neurològics, tot i que també s'ha utilitzat en altres patologies. Consta de 9 ítems amb resposta tipus Likert amb 7 possibilitats, d'intensitat creixent i que puntuen entre l'1 i el 7. El total és la suma de la de tots els ítems i quanta més puntuació la fatiga es considera més severa. Mesura la fatiga física i la fatiga general i puntuacions per sobre de 36 representen una fatiga severa. És sensible a diferents aspectes i gradacions de severitat de fatiga (6,75-76). L'escala d'Intensitat de la Fatiga ha demostrat tenir bones propietats psicomètriques

per mesurar la fatiga segons una revisió sistemàtica de totes les escales utilitzades entre 1980 i 2007, dintre de set bases de dades. Segons aquesta revisió, la FSS és una escala de bona utilitat, fiabilitat i validesa i, s'ha utilitzat per determinar la fatiga de les persones amb CFS, entre d'altres (77).

Escala Analògica Visual (EVA)

S'ha utilitzat el EVA per determinar la fatiga que s'hagi experimentat durant el període d'una setmana anterior a la primera entrevista. Els valors de 0 a 10, on 0 és cap sensació de fatiga i 10 és una sensació de fatiga màxima. Quanta més puntuació, més sensació de fatiga durant la última setmana. Així doncs, el EVA ens permetrà valorar la sensació de fatiga de la última setmana, a diferència de la FSS que ens permet tenir una visió més general de la fatiga.

Registre i avaluació de la qualitat de vida

La determinació de la qualitat de vida de les participants s'ha realitzat utilitzant el Qüestionari Health Assessment Questionnaire (HAQ) (**Annex 4**).

El HAQ avalua el nivell de l'habilitat funcional de les pacients i inclou preguntes sobre la mobilitat de l'extremitat superior, de l'extremitat inferior i activitats que inclouen ambdues extremitats. Aquest qüestionari està validat i és una eina efectiva per mesurar el estatus de salut. Consta de 20 ítems en els que s'avalua el grau de dificultat per realitzar 20 activitats de la vida diària agrupades en vuit àrees: vestir-se, aixecar-se, menjar, caminar, higiene, assolir objectes, prensió i altres activitats quotidianes. Els ítems pregunten

sobre la capacitat que es té, de mitjana durant la última setmana, de realitzar una tasca. Per cada ítem, hi ha una escala de quatre nivells de dificultat que es puntua del 0 al 3. Les pacients responen doncs dintre de quatre categories – cap dificultat (0 punts), alguna dificultat (1 punt), molta dificultat (2 punts) i incapacitat per realitzar la tasca (3 punts). S’han agafat la mitja dels 8 valors corresponents a les 8 àrees descrites obtenint així una puntuació directa que s’ha transformat segons els barems del HAQ en una numeració del 0 al 3. La puntuació del 0 a l’1 representa una dificultat de suau a moderada, de l’1 al 2 una discapacitat de moderada a severa i del 2 al 3 una discapacitat de severa a molt severa (78). També s’han agrupat en dues categories:

- Realitzar la tasca sense cap dificultat.
- Presentar alguna dificultat, molta dificultat o impossibilitat de fer-ho.

Registre i avaluació de l’ansietat

Mitjançant el qüestionari State Trait-Anxiety Inventory (STAI) es registren dades sobre l’estat d’ansietat (**Annex 5**).

Mitjançant les dades recollides al qüestionari STAI recollirem diverses dades sobre l’Ansietat Estat i l’Ansietat Tret. L’estat actual en el que es troba el pacient i en les que reflexa les seves impressions sobre el que sent en “aquell moment” i, la part en la que se li pregunta per com se sent “en general”.

El qüestionari STAI va ser descrit el 1970 per Spielberg, i tot i que originàriament va ser ideat com a instrument per investigar l’ansietat en adults “normals”, sense alteracions psiquiàtriques, el STAI ha resultat ser útil també per mesurar pacients de diversos grups clínics. Inclou escales

d'autoavaluació que mesuren dos conceptes independents d'ansietat, l'ansietat com a estat i l'ansietat com a tret.

Es complimenta en aproximadament uns 15 minuts, tot i que no té temps limitat.

La versió per la població espanyola ha estat publicada per Seisdedos el 1982, presentant una bona consistència interna (0,90 i 0,93 en l'ansietat estat i, entre 0,84 i 0,87 l'ansietat tret).

Cada resposta es puntua en una escala del 0 al 3, en la que la negació d'un sentiment (res o casi mai respectivament) té un valor 0. Les puntuacions totals poden variar des d'un mínim de 0 fins a un màxim de 60 (79). Aquestes puntuacions directes s'han transformat en una escala del 0 al 10 segons el manual del STAI.

Registre i avaluació de la son

Registrat a l'anamnesi (**Annex 1**)

- Puntuació: mitjançant una escala del 0 al 10 (escala analògica) es determina la qualitat de la son. Sent el 0 son gens reparador i sent el 10 son totalment reparador. Es presenten els resultats com a mitjanes.
- % de son no reparador: Es converteixen els resultats anteriors en percentatges, sent el 100% una son molt poc reparador i el 0% no presenta problemes de son.

4.1.5. Estadística

Els resultats es presenten com percentatges i en mitjanes i desviació estàndard. Es varen utilitzar els tests estadístics de la t Student per la comparació de dades quantitatives, i el chi-quadrat per comparar dades

categòriques. Prèviament a l'aplicació de les probes estadístiques es van comprovar si complien els criteris de normalitat dels tests, i en cas de no complir-se es van aplicar les probes estadístiques no paramètriques.

Basant-nos en l'estudi pilot realitzat prèviament, s'ha calculat la mida de la mostra utilitzant el programa GRANMO versió 7. Acceptant un nivell de significació de 0,05, una prevalença de síndrome metabòlica en els casos del 65% i en els controls del 10%, amb una precisió del 80%, el número de casos a estudiar hauria de ser de 15 subjectes en cada grup.

En general, els resultats de la ingesta d'aliments i nutrients estan expressats en:

- Promig ingerit al dia d'aliment i nutrient, +/- la seva desviació estàndard, assumint un error del 5%.
- Promig del tant per cent d'energia aportada pels nutrients, +/- la seva desviació estàndard, assumint un error del 5%.

Per valorar la relació de la dieta i altres factors amb la presència de la CFS es van realitzar tres regressions logístiques en les que la variable dependent era CFS (no=0, sí=1). En la 1^a regressió logística les variables independents eren els grups d'aliments que s'han relacionat amb la CFS en estudis anteriors i en l'anàlisi bivariant d'aquest estudi: sucres i begudes ensucrades, olis, fruits secs, cereals, làctics i begudes alcohòliques. En la 2^a regressió logística les variables independents eren biomarcadors relacionats amb la resistència a la insulina: insulina y HOMA. En la 3^a regressió logística les variables independents eren citoquines inflamatòries: IL6 i Leptina. En la 4^a regressió logística les variables eren les del perfil lipídic.

En els 4 models es van utilitzar com variables d'ajust les variables relacionades amb la relació analitzada: edat (anys), perímetre de cintura

(cm.), ingesta d'energia (kcal), consum de tabac (cigars/dia), activitat física (hores/setmana) i tensió arterial (mmHg).

Per valorar la qualitat de vida, per una banda s'ha avaluat el barem quantitatiu del HAQ i per l'altra s'ha avaluat qualitativament en percentatges cada una de les vuit àrees en funció de la dificultat en que es poden realitzar. S'ha considerat una $p < 0,05$ com estadísticament significativa. S'ha utilitzat el programa estadístic SPSS-PC per Windows versió 17.

4.1.6. Aspectes ètics

Informació al pacient i consentiment informat

Es va contactar amb les pacients a través del Institut de Reumatologia de Barcelona i, el director i metge del centre va realitzar una presentació del projecte.

Es va procedir a informar amb més profunditat sobre l'estudi, a la gent que es va interessar en participar en el projecte, de forma oral i escrita i, es va obtenir un consentiment informat d'utilització de dades de les persones que voluntàriament van voler participar a l'estudi. Així doncs, totes les persones que han participat a l'estudi van firmar voluntàriament el consentiment informat amb el seu nom, cognoms i DNI (**Annexes 6 i 7**).

Abans de complimentar el qüestionari es va informar als participants dels objectius i propòsits de l'estudi, el caràcter confidencial dels seus resultats i dades personals així com la llibertat d'abandonar l'estudi si era la seva voluntat. A la documentació d'informació de l'estudi entregada als participants també es van adjuntar les dades de la directora de l'estudi per tal de facilitar el seu contacte en cas de dubtes en l'evolució de l'estudi.

Comitè d'ètica

El present estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de la Clínica Universitària d'Odontologia de la Universitat Internacional de Catalunya, sent aquest un CEIC acreditat per la Generalitat de Catalunya (**Annex 8**).

Qüestionaris utilitzats

El qüestionari STAI té el copyright d'edicions TEA.

S'han utilitzat els qüestionaris legalment adquirits a aquesta editorial.

4.2. Estudi d'Intervenció dietètica en pacients amb CFS

4.2.1. Disseny de l'Estudi d'Intervenció nutricional

Assaig clínic aleatoritzat en dones amb CFS en el que valorem l'efecte d'una intervenció dietètica (**Figura 12**).

Figura 12. Estudi d'Intervenció

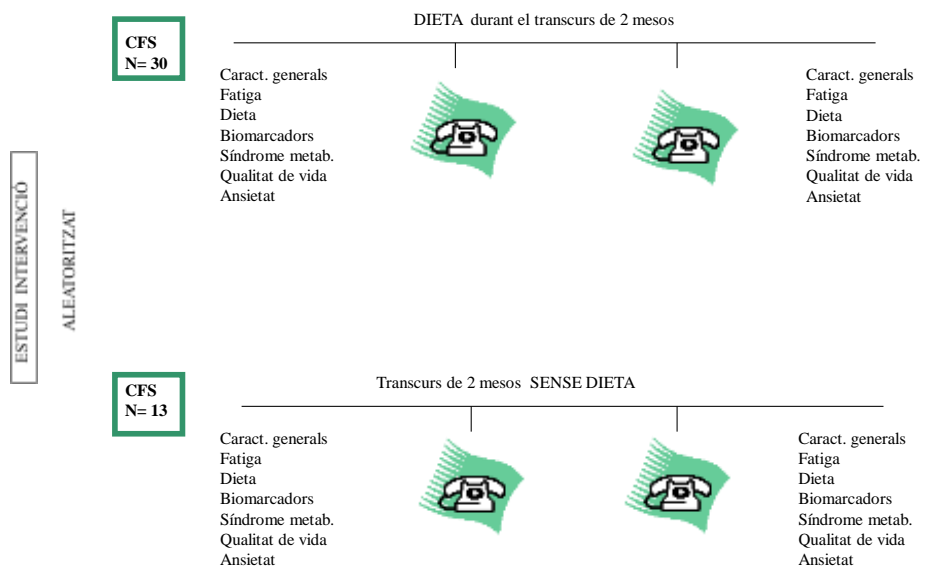


Figura 12. CFS: Síndrome de fatiga crònica.

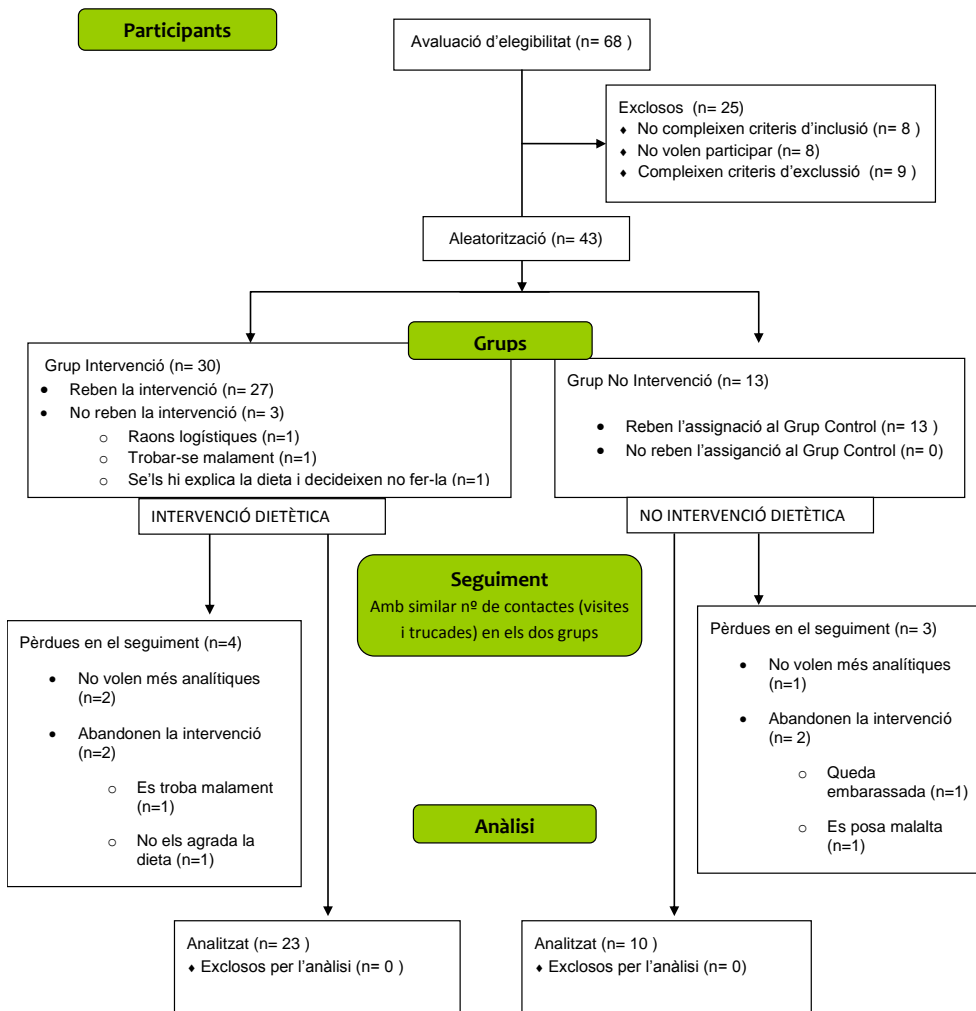
4.2.2. Mostra

Les 43 pacients amb CFS procedents de l'estudi descriptiu, van ser assignats aleatòriament al grup d'intervenció i al grup de no intervenció amb una relació de 2:1.

- Un grup intervenció, de 30 pacients amb fatiga crònica. 23 van completar la intervenció dietètica. Aquest grup es va sotmetre a l'examen clínic i al registre de diverses variables al inici (dades registrades de l'estudi descriptiu) i al final de l'estudi. Les 5 pacients que no van completar la intervenció dietètica no es van sotmetre a l'examen clínic i registre final.
- L'altre grup de no intervenció, de 13 pacients amb fatiga crònica, no va realitzar cap tipus d'intervenció dietètica. 10 es van sotmetre a l'examen clínic i al registre de diverses variables al inici (dades registrades de l'estudi descriptiu) i al final de l'estudi. 3 pacients no es van sotmetre a l'examen clínic i registre final.

A la **figura 13** es mostra el diagrama de flux de l'Estudi d'Intervenció

Figura 13. Diagrama de Flux Estudi Intervenció



Criteris d'inclusió i d'exclusió

Els mateixos criteris d'inclusió i d'exclusió que a l'estudi descriptiu.

4.2.3. Protocol d'actuació

Un cop acabat l'estudi descriptiu, les pacients que així ho van consentir van ser inclosos a l'estudi d'intervenció per sotmetre's a una intervenció dietètica. Els altres van ser visitats pels seus metges corresponents per continuar el seu seguiment. Es realitza una visita en que s'explica en profunditat la intervenció dietètica. Posteriorment es fa un seguiment telefònic setmanal, per tal d'aclarir dubtes i de verificar la realització de la intervenció dietètica. Finalment es realitza una última visita un cop transcorreguts els dos mesos de la intervenció dietètica (**Taula 7**).

Un cop acabat aquest període, les pacients van ser visitades pels seus metges corresponents per continuar el seu seguiment.

Taula 7. Protocol d'actuació Estudi Intervenció

En Grup Intervenció i en Grup no Intervenció	VISITA	Seguiment telefònic setmanal	VISITA (passats dos mesos)
Informar al pacient	X		
Recollida de dades procedents de l'estudi descriptiu	X		
Anamnesi + Examen clínic			X
HAQ			X
FSS			X
EVA			X
STAI			X
Registre aliments IG elevat			X
Analítica (dades bioquímiques)			Informar, derivar i recollir
Intervenció Dietètica*	Explicar	X	
Seguiment estat general	X	X	X

* Només en Grup Intervenció

Taula 7. HAQ: Health Assessment Questionnaire; FSS: Escala d'Intensitat de Fatiga; EVA: Escala Analògica Visual; STAI: State Trai-Anxiety Inventory; IG: Índex Glicèmic

4.2.4. Variables registrades i la seva avaluació

Les variables registrades i la seva avaluació es realitzen de la mateixa manera que a l'estudi descriptiu. Veure apartats **1.4** i **1.5**

4.2.5. Intervenció dietètica

S'ha utilitzat la llista d'aliments de IG elevat que consta de 50 aliments amb un IG superior a 60, valors determinats a partir de les taules internacionals dels valors d'Índex Glucèmic i Càrrega Glucèmica elaborades el 2008 (72).

La inclusió de fibra a la dieta ha fet que en molts estudis els efectes aconseguits per la dieta en la millora de la simptomatologia de la síndrome metabòlica no es pogués atribuir només a l'exclusió d'aliments amb IG alt (31). És per això que en el nostre estudi només hem incidit en l'eliminació dels aliments amb IG elevat. En alguns casos s'ha recomanat poder substituir-los per altres aliments similars però amb IG més baix i amb una quantitat de fibra similar, sense recomanar mai aliments integrals, doncs això augmentaria la quantitat de fibra consumida (**Annex 9**).

La intervenció dietètica s'ha dut a terme durant un període de dos mesos.

4.2.6. Estadística

Els resultats es presenten com mitjanes amb desviació estàndard i freqüències.

Per la comparació entre grups de intervenció i no intervenció es varen utilitzar els tests per a dades independents de la t Student amb la prova de

Bonjeroni per variables quantitatives i el test del chi-quadrat per comparar variables categòriques.

S'ha valorat l'evolució de les variables registrades calculant la diferència entre els valors inicials i finals.

Per la comparació abans-després de la intervenció es varen utilitzar els tests per a dades aparellades de la t Student per variables quantitatives i el test del chi-quadrat per comparar variables categòriques. En els casos en els que no es van complir els criteris de normalitat, es van aplicar les probes no paramètriques corresponents. S'ha considerat una $p < 0,05$ com estadísticament significativa.

S'ha utilitzat el programa estadístic SPSS-PC per Windows versió 17.

4.2.7. Aspectes ètics

Informació al pacient i consentiment informat

Es va contactar amb les pacients a través del Institut de Reumatologia de Barcelona i, el director i metge del centre va realitzar una presentació del projecte.

Es va procedir a informar amb més profunditat sobre l'estudi, a la gent que es va interessar en participar en el projecte, de forma oral i escrita i, es va obtenir un consentiment informat d'utilització de dades de les persones que voluntàriament van voler participar a l'estudi. Així doncs, totes les persones que han participat a l'estudi van firmar voluntàriament el consentiment informat amb el seu nom, cognoms i DNI (**Annexes 6 i 7**).

Abans de complimentar el qüestionari es va informar als participants dels objectius i propòsits de l'estudi, el caràcter confidencial dels seus resultats i

dades personals així com la llibertat d'abandonar l'estudi si era la seva voluntat. A la documentació d'informació de l'estudi entregada als participants també es van adjuntar les dades de la directora de l'estudi per tal de facilitar el seu contacte en cas de dubtes en l'evolució de l'estudi.

Comitè d'ètica

El present estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de la Clínica Universitària d'Odontologia de la Universitat Internacional de Catalunya, sent aquest un CEIC acreditat per la Generalitat de Catalunya (**Annex 8**).

Qüestionaris utilitzats

El qüestionari STAI té el copyright d'edicions TEA i s'han utilitzat els qüestionaris legalment adquirits a aquesta editorial.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

5. RESULTATS

5.1. Estudi Descriptiu

5.1.1. Característiques generals

La **Taula 8** mostra les característiques generals dels participants de l'estudi. Evidentment els dos grups presenten nivells de fatiga significativament diferents sent molt superiors en el grup de CFS ($p < 0,001$). El grup control i el grup de CFS són similars en quant a l'edat ($50,7 \pm 10,8$ anys respecte $52,5 \pm 8,5$ anys), l'estat civil, el nombre de fills, el nivell socioeconòmic, l'antropometria (pes, alçada, perímetre cintura, IMC), l'activitat física realitzada i el consum de tabac. En canvi en el grup de CFS existeixen menys subjectes treballant i més en situació de baixa laboral ($p < 0,001$).

Taula 8. Característiques generals de les dones amb fatiga crònica respecte el grup control

	Fatiga crònica		Sense fatiga crònica		p
	N= 41		N= 66		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Fatiga, puntuació					
FSS	53,3	± 9,4	17,7	± 6,5	p < 0,001
EVA	7,5	± 1,5	3,3	± 2,4	P < 0,001
Edat, anys	52,5	± 8,5	50,7	± 10,8	0,349
Estat civil, %					
Casada	76,9		84,8		
Soltera	10,3		6,1		0,583
Separada, viuda o divorciada	12,8		9,1		
Fills, %					
Cap	20,49		15,13		
Un i/o dos	59,03		60,67		0,752
Tres i/o quatre	20,49		24,20		
Nivell socioeconòmic					
Baix, %	17,9		24,2		
Mig, %	76,9		69,7		0,781
Alt, %	5,10		6,10		
Situació laboral*, %					
Treballa	34,1		78,8		
No treballa	34,1		21,2		p < 0,001
Baixa Laboral	31,7		0		
Hores laborals, h/setm	30,4	± 12,4	34,5	± 11,7	0,297
Activitat física, h/sem	2,1	± 2,7	1,7	± 3,7	0,601
Tabac, cig/dia	1,9	± 6,0	0,3	± 2,4	0,105
Antropometria					
Perímetre cintura	92,1	± 14,6	90,8	± 11,8	0,637
Pes, Kg	71,9	± 13,8	69,5	± 12,4	0,361
Alçada, cm	159,7	± 6,5	158,3	± 5,4	0,221
Índex massa corporal, Kg/m ²	28,2	± 5,7	27,7	± 4,8	0,630

DE: Desviació Estàndard

FSS: Escala d'Intensitat de Fatiga; EVA: Escala Valoració Analògica

* de la població laboral activa

5.1.2. Hàbits alimentaris

A la **Taula 9** es descriu un **consum alimentari** més elevat del grup amb CFS respecte del grup control en olis (p=0,021), cereals (p=0,011), sucres i begudes ensucrades (p=0,006) i de begudes alcohòliques i vi (p=0,050), així

com un consum inferior en productes làctics ($p=0,006$). Aquestes diferències suposen que les dones amb CFS presenten un consum alimentari un 23,4% superior en olis, un 24% superior en cereals, un 42,5% superior en sucres i begudes ensucrades, un 46,7% superior en begudes alcohòliques i, un 29,2% inferior en productes làctics.

Taula 9. Consum alimentari de les dones amb fatiga crònica respecte el grup control

	Fatiga crònica		Sense fatiga crònica		p
	N= 41		N= 66		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Carn, g	113,4	± 60,6	138,6	± 80,7	0,089
Ous, g	16,9	± 17,4	17,1	± 17,8	0,956
Peix, g	80,7	± 60,4	71	± 68,2	0,458
Productes làctics, g	211,6	± 167,7	298,7	± 150,4	0,006
Olis, ml	30,4	± 16,7	23,3	± 11,9	0,021
Fruits secs, g	7,5	± 15,4	2,9	± 5,3	0,075
Cereals, g	204,8	± 100,9	155	± 93,5	0,011
Patates i tubercles, g	48,3	± 53,0	46,4	± 57,7	0,864
Llegums, g	8,3	± 17,5	9,5	± 15,4	0,714
Verdures, g	166,1	± 111,8	150,2	± 93,2	0,429
Fruita, g	187,9	± 139,7	216,7	± 143,3	0,311
Sucs, ml	49,3	± 73,7	40,7	± 63,6	0,522
Sucres i begudes ensucrades, ml	335,3	± 295,8	192,9	± 150,7	0,006
Begudes alcohòliques i vi, ml	79,2	± 104,4	42,2	± 72,4	0,050

DE: Desviació Estàndard

La major freqüència de **consum d'aliments amb IG elevat** que realitza el grup amb CFS queda reflexada a la **Taula 10**, amb una freqüència de consum de $8,8 \pm 3,9$ respecte a $7,3 \pm 3,3$ del grup control ($p=0,043$). La **CG** d'aquests aliments també és superior en el grup de CFS respecte el grup control ($p=0,036$). Agrupant els aliments de IG elevat, el grup amb fatiga crònica realitza una freqüència de consum superior de brioixeria ($p=0,032$) respecte el grup control. Aquestes diferències suposen que les dones amb

CFS tenen una freqüència de consum d'aliments amb IG elevat un 17% superior respecte el grup control. La CG és un 18,5% superior respecte el grup control.

Taula 10. Freqüència de consum d'aliments amb IG elevat i la seva càrrega glucèmica de les dones amb fatiga crònica respecte al grup control

	Fatiga crònica		Sense fatiga crònica		p
	N= 41		N= 66		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Freqüència de consum IG elevat	8,8	± 4,0	7,3	± 3,3	0,043
Freqüència de consum per grups					
Brioixeria	1,4	± 1,6	0,8	± 0,9	0,032
Begudes ensucrades	0,5	± 1,0	0,3	± 0,6	0,287
Cereals	2,3	± 1,3	1,9	± 1,0	0,077
Cereals esmorzar	0,4	± 0,5	0,2	± 0,5	0,146
Fruïta	2	± 1,6	2	± 1,5	0,837
Patates	0,3	± 0,3	0,3	± 0,2	0,399
Sucre	1,3	± 1,3	1,4	± 1,3	0,563
Altres fruites	0,3	± 0,5	0,2	± 0,3	0,100
Cervesa	0,2	± 0,4	0,1	± 0,2	0,126
<hr/>					
Càrrega Glucèmica	111,6	± 57,1	90,9	± 42,9	0,036
Càrrega Glucèmica per grups					
Brioixeria	21,5	± 26,3	14,2	± 17,8	0,123
Begudes comercials	8,4	± 15,7	5,8	± 9,5	0,294
Cereals	28,7	± 17,8	25,4	± 12,8	0,267
Cereals esmorzar	7,3	± 10,7	4,7	± 9,3	0,189
Fruïta	14,3	± 9,0	14,1	± 10,9	0,895
Patates	7,9	± 5,7	7	± 3,7	0,399
Sucre	15,7	± 18,8	15,4	± 14,6	0,918
Altres fruites	6,2	± 10,9	3,8	± 7,0	0,162
Cervesa	1,1	± 2,3	0,5	± 1,0	0,126

DE: Desviació Estàndar

IG: Índex Glucèmic

Respecte a la **ingesta habitual** mostrada a la **Taula 11**, es pot observar que el grup amb CFS realitza una ingesta superior d'energia ($p=0,040$) i glúcids ($p=0,016$), principalment de midons ($p=0,006$), de fibra alimentària

($p=0,038$), una ingesta superior d'alcohol ($p=0,014$), ferro ($p=0,049$) i de vitamina E ($p=0,042$), així com una ingesta inferior de calci ($p=0,042$) i riboflabina ($p=0,014$), respecte al grup control. L'aportació d'energia procedent de les proteïnes és inferior ($p= 0,033$) i la dels midons és superior ($p=0,013$) en el grup de CFS. Aquestes diferències suposen que les dones amb CFS fan una ingesta superior d'energia (10,8%), glúcids (16,4%), midons (23,8%), fibra alimentària (13%) i alcohol (51,8%) respecte al grup control.

Taula 11. Ingesta habitual de les dones amb fatiga crònica respecte al grup control

	Fatiga crònica		Sense fatiga crònica		p
	N= 41		N= 66		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Ingesta d'energia i macronutrients					
Energia, Kcal	1824,4	± 472,0	1626,6	± 484,0	0,040
Proteïnes, g	76,9	± 17,3	76,4	± 19,7	0,883
Glúcids, g	198,9	± 72,7	166,2	± 63,4	0,016
Sucres, g	82	± 37,0	72,3	± 29,9	0,140
Midons, g	98,4	± 46,1	75	± 38,8	0,006
Lípids totals, g	75,6	± 24,7	70,4	± 25,6	0,309
AGS, g	22,9	± 9,0	22,3	± 9,1	0,733
AGMI, g	37,1	± 14,3	33,3	± 14,5	0,192
AGPI, g	9	± 3,1	8,5	± 3,1	0,478
Equilibri nutricional					
Proteïnes, %	17,5	± 4,5	19,5	± 4,6	0,033
Glúcids, %	43,2	± 8,4	40,4	± 7,8	0,092
Sucres, %	18,3	± 7,1	18	± 6,6	0,844
Midons, %	21,1	± 6,5	17,9	± 6,3	0,013
Lípids totals, %	37,1	± 7,6	38,6	± 6,2	0,272
AGS, %	11,2	± 3,5	12,2	± 2,9	1,133
AGMI, %	18,1	± 4,7	18,1	± 4,3	0,971
AGPI, %	4,4	± 1,1	4,8	± 1,4	0,185
Fibra alimentaria, g	16,9	± 5,4	14,7	± 5,0	0,038
Colesterol, mg	273,6	± 108,3	279,7	± 114,2	0,785
Alcohol, mg	5,6	± 6,4	2,7	± 4,1	0,014
Micronutrients					
Calci, mg	624,5	± 194,0	717,1	± 239,4	0,042
Ferro, mg	12,1	± 4,5	10,6	± 3,4	0,049
Vitamina A					
Betacarotenoides, µg	2169,8	± 2340,7	1883,3	± 1323,5	0,477
Retinoides, µg	215,7	± 134,7	514,7	± 1646,3	0,249
Vitamina D, µg	2,6	± 2,8	2,4	± 4,3	0,596
Vitamina E, mg	8,3	± 2,8	7,2	± 2,9	0,042
Vitamina C, mg	128,1	± 72,4	110,8	± 65,5	0,207
Tiamina, mg	1,2	± 0,6	1,2	± 0,4	0,480
Riboflavina, mg	1,3	± 0,4	1,6	± 0,07	0,014
Niacina, mg	18,1	± 5,6	18,5	± 5,5	0,786
Pantotènic, mg	3,9	± 0,9	4,1	± 1,4	0,316
Vitamina B6, mg	1,7	± 0,51	1,61	± 0,4	0,252
Vitamina B12, µg	4,4	± 2,9	5,4	± 4,9	0,264
Folats, µg	278,8	± 98,0	276	± 94,4	0,887

DE: Desviació Estàndard

AGS: Àcids Grassos Saturats; AGMI: Àcids Grassos Monoinsaturats; AGPI: Àcids Grassos Polinsaturats

5.1.3. Paràmetres bioquímics

Els paràmetres bioquímics es mostren a la **Taula 12**, on el grup amb CFS, respecte el grup control, presenta valors superiors de la insulina basal ($p = 0,050$), dels Triglicèrids ($p = 0,006$) i de la IL6 ($p = 0,047$).

Taula 12. Paràmetres bioquímics de les dones amb fatiga crònica respecte al grup control

	Fatiga crònica		Sense fatiga crònica		p
	N= 41		N= 66		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Estat glicèmic					
Glucosa basal, mg/dL	91,1	± 9,0	94,2	± 8,8	0,081
Insulina basal, µU/mL	8,5	± 5,1	6,6	± 4,8	0,050
Homeostasis Model Assessment	35	± 22,5	28,6	± 22,8	0,163
Estat lipídic					
Triglicèrids, mg/dL	120,8	± 62,9	90,9	± 46,4	0,006
HDL-C, mg/dL	64,4	± 18,3	60,7	± 11,9	0,247
LDL-C, mg/dL	141,8	± 35,7	135,4	± 32,3	0,332
Estat inflamatori					
IL6, pg/mL	4,1	± 8,1	1,1	± 0,6	0,047
Leptina, ng/mL	36,2	± 28,8	25,5	± 13,3	0,071
Acidesa					
Lactat, mg/dL	9	± 4,6	8,2	± 3,0	0,322

DE: Desviació Estàndard

HDL-C: High Density Lipoprotein - Colesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein – Colesterol

5.1.4. Síndrome metabòlica

La **Taula 13** mostra els diferents marcadors de risc de la síndrome metabòlica. El grup amb CFS presenta nivells superiors de Triglicèrids ($p=0,006$), així com una tensió arterial diastòlica superior ($p=0,050$). Tot i així, el percentatge de casos de síndrome metabòlica i el sistema de

puntuació, per criteris diagnòstics complets, són similars entre els dos grups.

Taula 13. Síndrome Metabòlic de les dones amb fatiga crònica respecte al grup control

	Fatiga crònica N= 41		Sense fatiga crònica N= 66		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Marcadors risc SM					
Perímetre cintura, cm	92,1	± 14,6	90,8	± 11,8	0,637
Tensió arterial sistòlica, mmHg	12,9	± 1,8	12,9	± 2,2	0,928
Tensió arterial diastòlica, mmHg	8,1	± 1,2	7,6	± 1,1	0,050
Triglicèrids, mg/dL	120,8	± 62,9	90,9	± 46,4	0,006
HDL-C, mg/dL	64,4	± 18,3	60,7	± 11,9	0,257
Glucosa basal, mg/dL	91,1	± 9,0	94,2	± 8,8	0,081
Altres ítems					
Puntuació SM	1,4	± 1,4	1,3	± 1,2	0,755
SM, %	22		24,2		0,785

DE: Desviació Estàndard

HDL-C: High Density Lipoprotein - Colesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein – Colesterol

SM: Síndrome Metabòlic.

Tal i com es mostra a la **Taula 14**, el grup amb CFS presenta una menor **qualitat de vida** respecte al grup control, amb una mobilitat de les extremitats i una habilitat funcional general inferiors ($p < 0,001$). El grup amb CFS també presenta una percepció de més **ansietat** tret i de més ansietat estat ($p < 0,001$) així com una mitjana de **son** no reparador superior i una percepció d'una menor qualitat de la son ($p < 0,001$).

Taula 14. Qualitat de vida i Ansietat de les dones amb fatiga crònica respecte al grup control

	Fatiga crònica		Sense fatiga crònica		p
	N= 41		N= 66		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Qualitat de Vida, unitats	0,85	± 0,6	0,01	± 0,07	p < 0,001
Sense dificultat, %					
Vestir-se i rentar-se	51,2		100		p < 0,001
Aixecar-se	29,3		100		p < 0,001
Menjar	41,5		97		p < 0,001
Caminar	48,8		100		p < 0,001
Higiene personal	56,1		100		p < 0,001
Assolir objectes	22		97		p < 0,001
Prensió	48,8		93,9		p < 0,001
Altres	22		100		p < 0,001
Amb dificultats o incapaç, %					
Vestir-se i rentar-se	48,8		0		p < 0,001
Aixecar-se	70,7		0		p < 0,001
Menjar	58,5		3		p < 0,001
Caminar	51,2		0		p < 0,001
Higiene personal	43,9		0		p < 0,001
Assolir objectes	78		3		p < 0,001
Prensió	51,2		6,1		p < 0,001
Altres	78		0		p < 0,001
Qualitat de la son					
Son, puntuació	4,7	± 2,2	8,5	± 2,0	p < 0,001
Son no reparador, %	73,2		12,1		p < 0,001
Ansietat, unitats					
Ansietat – Estat	6,3	± 2,0	4	± 1,7	p < 0,001
Ansietat – Tret	7	± 2,4	4,3	± 2,0	p < 0,001

DE: Desviació Estàndard

5.1.5. Relació entre el consum alimentari, la resistència a la insulina, citoquines inflamatòries i la CFS

A la **Taula 15** es descriuen el resultat de 4 regressions logístiques que valoren la relació entre la presència de CFS i a) el consum d'aliments, b) biomarcadors relacionats amb el perfil glucèmic, c) citoquines inflamatòries i d) biomarcadors relacionats amb el perfil lipídic. Observem que el grup de

CFS realitza un major consum de sucres i begudes ensucrades (OR=1,004; IC =1,001 i 1,007; p=0,014) i d'olis (OR=1,075; IC=1,011 i 1,144; p=0,021), segons el model R^2 de Nagelkerke = 44,7% i p=0,002. Observem una major resistència a la insulina en el grup de CFS al valorar els biomarcadors de perfil glucídic, amb major insulina (OR = 2,655; IC = 1,228 i 5,740; p = 0,013) i major HOMA (OR = 0,822; IC = 0,698 i 0,969; p = 0,020) segons el model R^2 de Nagelkerke = 27 % i p = 0,031. El grup de CFS també presenta més leptina (OR=1,050; IC=1,006 i 1,096; p=0,026). El model que valora la relació entre CFS i marcadors del perfil lipídic no és significatiu (R^2 de Nagelkerke = 25% i p=0,083).

Taula 15. Factors del consum alimentari, de la resistència a la insulina, de les citoquines inflamatòries i del perfil lipídic relacionats amb la CFS

	p	Exp (B)	Interval de confiança al 95% per EXP (B)	
			Inferior	Superior
Consum alimentari				
Begudes ensucrades i sucres	0,014	1,004	1,001	1,007
Olis	0,021	1,075	1,011	1,144
Fruits secs	0,052	1,086	0,999	1,180
Cereals	0,091	1,009	0,999	1,020
Làctics	0,169	0,997	0,993	1,001
Begudes alcohòliques i vi	0,151	1,006	0,998	1,014
R² de Nagelkerke = 44,7% i p = 0,002				
Resistència a la insulina				
Insulina basal	0,013	2,655	1,228	5,740
HOMA	0,020	0,822	0,698	0,969
R² de Nagelkerke = 27,6 % i p = 0,031				
Citoquines inflamatòries				
Leptina	0,026	1,050	1,006	1,096
IL6	0,343	1,488	0,655	3,380
R² de Nagelkerke = 39,3 % i p = 0,013				
Perfil lipídic				
Triglicèrids	0,054	1,014	1,000	1,028
HDL-C	0,175	1,030	0,987	1,074
LDL-C	0,880	1,001	0,984	1,018

R² de Nagelkerke = 25 % i p = 0,083

Variables d'ajust: edat, perímetre cintura, ingesta energia, consum tabac, activitat física i tensió arterial

HOMA: Homeostasis Model Assessment; IL6: Interleuquina 6; HDL-C: High Density Lipoprotein-Colesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Colesterol

5.2. Estudi d'Intervenció

5.2.1. Característiques generals i hàbits alimentaris al inici de la intervenció

Les taules 16 i 17 mostren característiques dels participants al inici de la intervenció.

La **Taula 16** mostra com, al inici de l'estudi els dos grups presenten **característiques generals** similars, excepte en l'activitat física en que el grup no intervenció realitza una activitat física superior, 3,6 hores a la setmana respecte les 1,2 hores que realitza el grup intervenció ($p= 0,003$).

Taula 16. Característiques generals al inici en els subjectes amb Fatiga Crònica

	INICI				p
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció		
	N= 23		N= 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Edat, anys	52,9	± 9,1	50	± 8,4	0,370
Fills, unitats	1,6	± 1,26	1,67	± 0,86	0,870
Fills, %					
Cap	27,3		11,1		
Un i/o dos	54,5		77,8		0,473
Tres i/o quatre	18,2		11,1		
Nivell socioeconòmic					
Baix, %	14,3		20		
Mig, %	85,7		70		0,290
Alt, %	0		10		
Situació laboral, %					
Treballa	34,8		40		
No treballa	30,4		30		0,951
Baixa laboral	34,8		30		
Hores laborals, h/setm	30,3	± 13	35	± 7,1	0,650
Activitat física	1,2	± 2,1	3,6	± 1,8	0,003
Tabac	1,3	± 6,2	3,2	± 6,7	0,440
Qualitat de la son					
Son, puntuació	4,6	± 2,3	5,1	± 2,5	0,589
Son reparador, %	7,25	± 1,90	6,25	± 1,26	0,413
Son no reparador, %	7,05	± 2,52	6,5	± 2,10	0,633

DE: Desviació Estàndar

A la **Taula 17** es descriu el **consum alimentari** i la **ingesta d'energia i nutrients** de la mostra al inici de l'estudi. S'observa un consum similar en els 15 grups d'aliments estudiats. La ingesta d'energia i macronutrients també és similar, excepte en els AGS, superior en el grup no intervenció (p= 0,01).

Taula 17 . Consum alimentari i ingesta d'energia i nutrients al inici en els subjectes amb Fatiga Crònica

	Grup Intervenció		INICI		p
	N= 23		N= 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Consum alimentari					
Carn, g	101,49	± 64,45	133,78	± 45,43	0,167
Ous, g	16,20	± 16,72	12,31	± 13,40	0,522
Peix, g	75,19	± 53,23	85,63	± 78,59	0,653
Productes làctics, g					
Llet, ml	117,79	± 130,86	137,83	± 115,74	0,680
Iogurts i formatges, g	84,90	± 96,10	68,55	± 73,79	0,630
Olis, ml	28,66	± 18,51	30,16	± 12,34	0,821
Fruits secs, g	10,85	± 18,81	4,00	± 10,06	0,286
Cereals, g	217,17	± 104,31	184,79	± 81,99	0,398
Patates i tubercles, g	51,05	± 54,39	58,80	± 63,66	0,724
Llegums, g	8,79	± 12,82	12,80	± 29,66	0,599
Verdures, g	160,94	± 107,71	184,49	± 130,36	0,590
Fruïta, g	208,14	± 150,60	158,46	± 145,02	0,390
Sucs, ml	44,92	± 72,22	67,33	± 84,35	0,442
Sucres, g	25,75	± 37,50	32,44	± 26,01	0,616
Begudes ensucrades, ml	366,77	± 334,37	252,50	± 180,77	0,325
Begudes alcohòliques, ml	47,68	± 68,47	90,00	± 128,70	0,355
Vi, ml	23,40	± 42,27	8,33	± 26,35	0,310
Ingesta d'energia i macronutrients					
Energia, Kcal	1832,41	± 489,16	1862,51	± 364,57	0,860
Proteïnes, g	78,12	± 19,83	75,77	± 13,54	0,740
Glúcids, g	212,01	± 74,31	186,97	± 64,84	0,363
Sucres, g	82,68	± 38,86	79,69	± 29,13	0,830
Midons, g	109,22	± 51,70	87,40	± 36,30	0,240
Lípids totals, g	70,27	± 23,04	85,70	± 18,55	0,072
AGS, g	20,78	± 7,46	28,60	± 8,19	0,011
AGMI, g	34,64	± 14,82	40,41	± 8,50	0,260
AGPI, g	8,64	± 2,98	9,60	± 3,31	0,410
Fibra alimentaria, g	18,15	± 5,39	15,92	± 5,65	0,293

DE: Desviació Estàndar

AGS: Àcids Grassos Saturats; AGM: Àcids Grassos Monoinsaturats; AGPI: Àcids Grassos Poliinsaturats

5.2.2. Potència estadística de la mostra estudiada

Per calcular la potència estadística de la mida de la mostra analitzada, de les diferències observades entre el grup intervenció (n=23) i el grup no intervenció (n=10), pel que fa als valors de fatiga i qualitat de vida, s'ha utilitzat el programa GRANMO versió 7, mitjançant un contrast bilateral. Acceptant un risc alfa del 5%, s'obté una potència del 90% pel que fa a la fatiga, FSS; una potència del 96% pel que fa a la fatiga, EVA i; una potència del 99% pel que fa a la qualitat de vida.

5.2.3. Comparació entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció al inici i al final de la intervenció

Les taules 18, 19, 20 i 21 mostren la comparació entre el grup intervenció i el grup no intervenció al inici i al final de la intervenció.

La **Taula 18** mostra una **freqüència de consum d'aliments amb IG elevat**, així com la seva **càrrega glucèmica**, similars en els dos grups al inici de l'estudi. Al final de la intervenció, el grup intervenció disminueix significativament la freqüència de consum de la majoria dels grups d'aliments de IG elevat, així com una disminució de la seva CG.

Taula 18 . Freqüència de consum dels aliments amb Índex Glucèmic elevat, la seva càrrega glucèmica al inici i al final de la intervenció

	INICI					FINAL				
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció		p	Grup Intervenció		Grup No Intervenció		p
	N= 23		N= 10			N= 23		N = 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE		Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Freqüència de consum IG elevat	8,8	± 4,3	7,7	± 3,3	0,462	0,5	± 0,7	7,8	± 3,3	< 0,001
Freqüència de consum per grups										
Brioixeria	1,7	± 1,7	0,8	± 1	0,125	0,1	± 0,3	0,8	± 1	0,066
Begudes comercials	0,4	± 1	0,9	± 1,1	0,266	0,2	± 0,1	0,9	± 1,1	0,032
Cereals	2,2	± 1,4	2,0	± 1,5	0,656	0,1	± 0,2	2,1	± 1,5	0,003
Cereals esmorzar	0,4	± 0,5	0,2	± 0,3	0,299	0,0	± 0	0,2	± 0,3	0,067
Fruïta	1,9	± 1,7	1,8	± 1,4	0,939	0,1	± 0,2	1,9	± 1,4	0,002
Patates	0,3	± 0,2	0,4	± 0,3	0,142	0,0	± 0	0,4	± 0,3	0,002
Sucre	1,3	± 1,3	1,2	± 1,3	0,743	0,1	± 0,2	1,2	± 1,3	0,027
Altres fruites	0,3	± 0,5	0,2	± 0,3	0,435	0,0	± 0,1	0,1	± 0,2	0,261
Cervesa	0,2	± 0,4	0,3	± 0,6	0,589	0,0	± 0	0,3	± 0,6	0,231
Càrrega Glucèmica	113,5	± 56,6	101,5	± 53,8	0,574	5,40	± 8,1	102,6	± 52,2	< 0,001
Càrrega Glucèmica per grups										
Brioixeria	26,1	± 28,6	14,4	± 18,6	0,242	1,60	± 3,4	14,5	± 18,3	0,053
Begudes comercials	6,2	± 14,3	15,8	± 21,9	0,146	0,40	± 1,5	16,2	± 21,6	0,047
Cereals	28,5	± 18,1	25,2	± 19,17	0,630	1,60	± 2,8	26,6	± 19,2	0,003
Cereals esmorzar	8,2	± 11,5	4,3	± 6,5	0,320	0,00	± 0	4,3	± 6,5	0,067
Fruïta	13,5	± 9,4	12,0	± 8	0,665	0,30	± 1,1	12,2	± 8,1	0,001
Patates	6,3	± 5,1	9,4	± 6,5	0,142	0,10	± 0,3	8,8	± 6,2	0,002
Sucre	17,0	± 20	15,8	± 21,5	0,877	1,1	± 3,1	16,4	± 22	0,053
Altres fruites	6,7	± 13,3	3,3	± 5,2	0,437	0,20	± 0,8	2,1	± 4,3	0,204
Cervesa	0,8	± 2,1	1,3	± 3,1	0,589	0,00	± 0,2	1,3	± 3,1	0,231

DE: Desviació Estàndar

IG: Índex Glucèmic

Tal i com es mostra a la **Taula 19** al **inici** de la intervenció la percepció de la **fatiga** segons l'escala EVA és superior en el grup intervenció (8 versus 6,8; $p = 0,02$), tot i que segons l'escala FSS la fatiga en els dos grups és similar. **L'antropometria**, la **qualitat de vida** i l'**ansietat** són similars en els dos grups de fatiga crònica.

Taula 19. Antropometria, Fatiga, Qualitat de Vida i Ansietat al inici i al final de la intervenció

	INICI				p	FINAL				
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció			Grup Intervenció		Grup No Intervenció		
	N= 23		N= 10			N= 23		N= 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE		Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Fatiga										
FSS, puntuació	53,8	± 8,2	48,9	± 13,4	0,290	45,6	± 13,4	50,5	± 9,2	0,301
EVA, puntuació	8	± 1,3	6,8	± 1,4	0,023	6,5	± 2,41	7,8	± 1,9	0,156
Antropometria										
Pes, Kg	72,2	± 13,2	69,7	± 13,4	0,630	70,1	± 13,2	70,1	± 14,8	0,993
Alçada, cm	159,6	± 6,51	161	± 6,37	0,570					
Índex massa corporal,	28,4	± 5,7	26,8	± 4,2	0,430	27,6	± 5,8	27,1	± 5,9	0,750
Qualitat de Vida	0,91	± 0,64	0,64	± 0,52	0,243	0,6	±	0,81	±	0,351
Ansietat										
Ansietat - Estat	6,2	± 1,6	5,9	± 2,3	0,721	5,9	± 1,8	6,7	± 2,5	0,325
Ansietat - Tret	6,8	± 2,3	7,1	± 2,1	0,714	6,1	± 2	7,3	± 1,9	0,114

DE: Desviació Estàndar

FSS: Escala d'Intensitat de Fatiga; EVA: Escala Analògica de Valoració

La **Taula 20** mostra que els diferents paràmetres bioquímics sobre l'estat glucèmic, lipídic, inflamatori i l'acidesa són similars al inici i al final de la intervenció.

Taula 20 . Paràmetres bioquímics al inici i al final de la intervenció

	INICI				p	FINAL				
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció			Grup Intervenció		Grup No Intervenció		
	N= 23		N= 10			N= 23		N= 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE		Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Estat glicèmic										
Glucosa basal, mg/dL	90,8	± 10,0	91,64	± 9,3	0,827	93,5	± 7,2	88,2	± 8,5	0,074
Insulina basal, µU/mL	7,8	± 5,4	8,4	± 4,8	0,770	6,6	± 4,8	8,2	± 4,4	0,401
HOMA	32,2	± 24,0	35,2	± 20,7	0,751	28,2	± 22,6	33,1	± 19	0,573
Estat lipídic										
Triglicèrids, mg/dL	112,3	± 58,2	97,2	± 38,2	0,468	92,8	± 37,6	109,4	± 53,2	0,310
HDL-C, mg/dL	70,5	± 20,8	58,8	± 9,8	0,126	66,1	± 15,7	58,2	± 9,8	0,157
LDL, mg/dL	139	± 36,5	129	± 30,3	0,450	141,4	± 34,9	149,5	± 43,1	0,570
Estat inflamatori*										
IL6, pg/mL	4,8	± 9,3	1,6	± 0,9	0,501	4,6	± 15,3	1,8	± 1,9	0,590
Leptina, ng/mL	39,2	± 31,4	23,6	± 12,0	0,359	28,8	± 22,8	33,5	± 21,1	0,601
Acidesa*										
Lactat, mg/dL	9,5	± 5,0	7	± 2,6	0,340	7,8	± 3,9	8,3	± 3,8	0,759

DE: Desviació Estàndar

* La n és inferior a 23 per pèrdues en algunes dades

HOMA: Homeostasis Model Assessment; HDL-C: High Density Lipoprotein-Colesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Colesterol; IL6: Interleuquina 6

Els **marcadors de risc del Síndrome Metabòlic** són similars en els dos grups al inici de l'estudi, tal i com es mostra a la **Taula 21**. Aquesta taula també reflexa que al final de la intervenció el grup sotmès a dieta millora la tensió arterial sistòlica ($p=0,006$) i la tensió arterial diastòlica ($p=0,002$) respecte del grup control, tot i que aquesta millora no es reflexa significativament ni en el percentatge de casos de la síndrome metabòlica ni en el sistema de puntuació utilitzat per valorar el síndrome.

Taula 21. Síndrome metabòlic al inici i al final de la intervenció

	INICI					FINAL				
	Grup		Grup No		p	Grup		Grup No		p
	Intervenció		Intervenció			Intervenció		Intervenció		
	N= 23		N= 10		N= 23		N= 10			
Mitjana	DE	Mitjana	DE		Mitjana	DE	Mitjana	DE		
Marcardors de risc del SM										
Perímetre cintura, cm	90,9	± 13,4	91,5	± 14,3	0,921	89,1	± 12,9	93,3	± 12,1	0,390
Tensió arterial sistòlica,	12,5	± 1,6	13,4	± 1,3	0,130	11,9	± 1,6	13,8	± 1,8	0,006
Tensió arterial diastòlica,	7,9	± 1,0	8,4	± 1,4	0,398	7,7	± 0,9	9,1	± 1,2	0,002
Triglicèrids, mg/dL	112,3	± 58,2	97,2	± 38,2	0,464	92,8	± 37,6	109,4	± 53,2	0,310
HDL-C, mg/dL	70,5	± 20,8	58,8	± 9,8	0,195	66,1	± 15,7	58,2	± 9,8	0,151
Glucosa basal, mg/dL	90,8	± 10,0	91,64	± 9,3	0,829	93,5	± 7,2	88,2	± 8,5	0,074
Puntuació SM, puntuació	1,1	± 1,1	1,7	± 1,3	0,220	1	± 0,9	1,7	± 1,8	0,178
Síndrome Metabòlic, %	17,4		30		0,416	8,7		30		0,117

DE: Desviació Estàndar

HDL-C: High Density Lipoprotein-Colesterol; SM: Síndrome Metabòlic

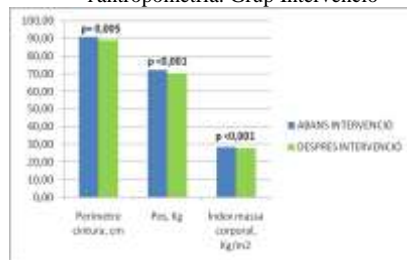
5.2.4. Evolució abans-després en el Grup Intervenció i en el Grup no Intervenció

L'evolució dels paràmetres estudiats en els dos grups abans i després de sotmetre's a la dieta s'ha reflexat en les gràfiques següents:

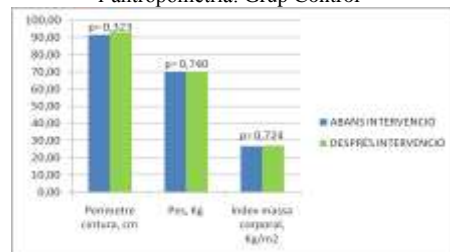
Les **Gràfiques 1 i 2** mostren l'efecte de la intervenció sobre l'antropometria en els dos grups respectivament. En el grup intervenció existeix una disminució del perímetre de cintura (de 90,9 a 89,1 cm; $p=0,005$), del pes (de

72,2 a 70,10 kg; $p < 0,001$) i de l'índex de massa corporal (de 28,4 a 27,6; $p < 0,001$). En canvi el grup control no mostra cap canvi significatiu.

Gràfica 1. Efecte de la intervenció sobre l'antropometria. Grup Intervenció

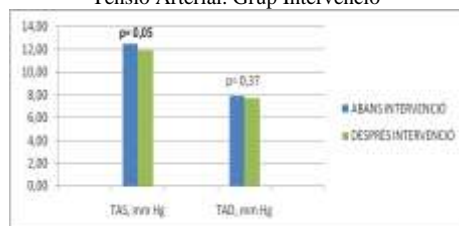


Gràfica 2. Efecte de la intervenció sobre l'antropometria. Grup Control

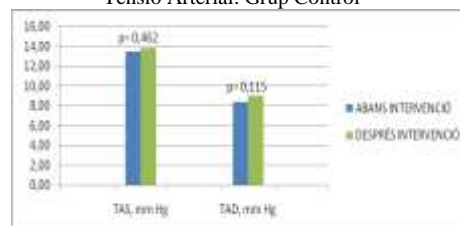


Les **Gràfiques 3 i 4** mostren l'efecte de la intervenció sobre la tensió arterial en els dos grups respectivament. En el grup intervenció existeix una disminució en la tensió arterial sistòlica (de 12,5 a 11,9 mm Hg; $p = 0,05$), mentre que el grup control no mostra cap canvi significatiu.

Gràfica 3. Efecte de la intervenció sobre la Tensió Arterial. Grup Intervenció

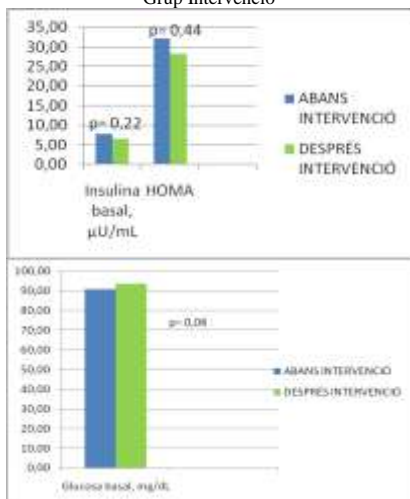


Gràfica 4. Efecte de la intervenció sobre la Tensió Arterial. Grup Control

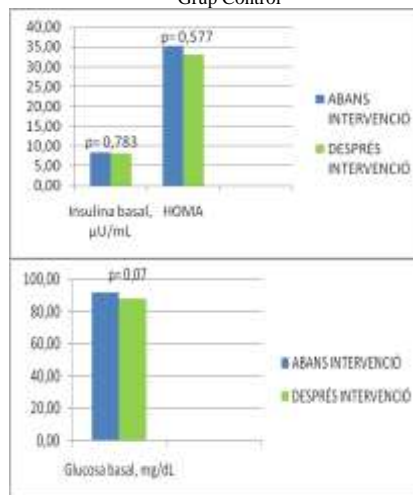


Les **Gràfiques 5 i 6** mostren l'efecte de la intervenció sobre el perfil glucídic en els dos grups respectivament, sense reflectir cap canvi significatiu en cap dels dos.

Gràfica 5. Efecte de la intervenció sobre el perfil glucèdic
 Grup Intervenció

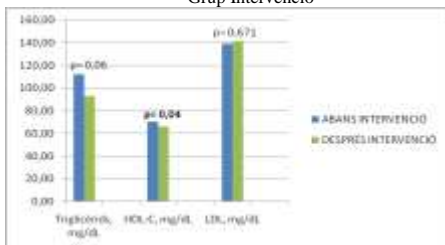


Gràfica 6. Efecte de la intervenció sobre el perfil glucèdic
 Grup Control

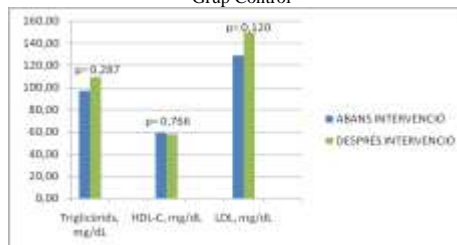


Les **Gràfiques 7 i 8** mostren l'efecte de la intervenció sobre el perfil lipídic en els dos grups respectivament. En el grup intervenció ha disminuït l'HDL-colesterol (de 70,5 a 66,10 mg/dL; $p=0,004$) i queda reflectida una tendència a la disminució dels triglicèrids (de 112,3 a 92,8 mg/dL; $p=0,06$). El grup control no mostra cap canvi significatiu.

Gràfica 7. Efecte de la intervenció sobre el perfil lipídic
 Grup Intervenció

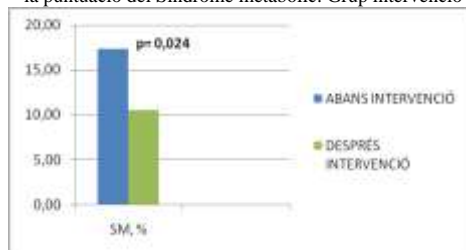


Gràfica 8. Efecte de la intervenció sobre el perfil lipídic
 Grup Control

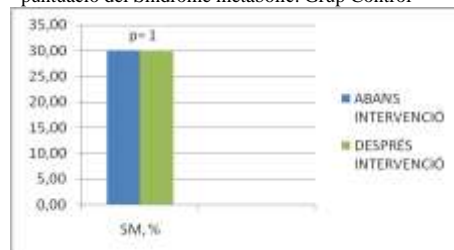


Les **Gràfiques 9 i 10** mostren l'efecte de la intervenció sobre la síndrome metabòlica en els dos grups respectivament. El grup intervenció presenta una disminució significativa en el percentatge de casos de síndrome metabòlica (de 17,4 a 10,5%; $p=0,024$) mentre que el grup control es manté exactament igual.

Gràfica 9. Efecte de la intervenció sobre la puntuació del Síndrome metabòlic. Grup intervenció

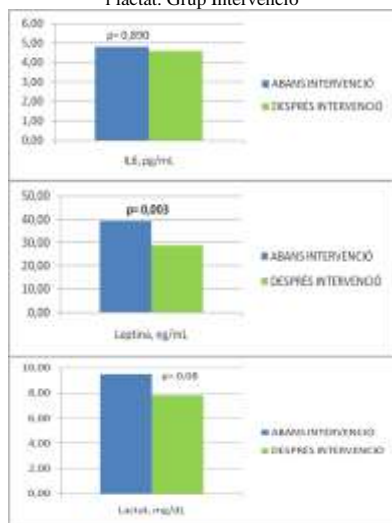


Gràfica 10. Efecte de la intervenció sobre la puntuació del Síndrome metabòlic. Grup Control

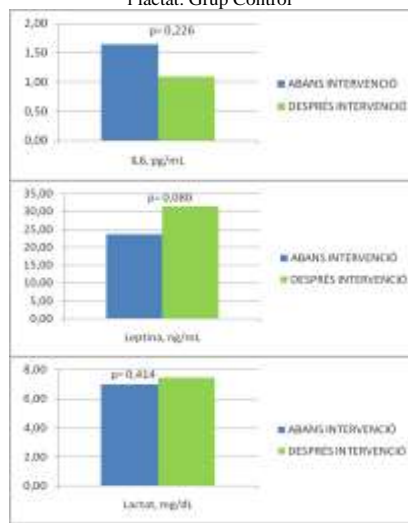


A les **Gràfiques 11 i 12** queden reflexats els efectes de la intervenció sobre les interleuquines i el lactat en els dos grups respectivament. En el grup intervenció es produeix una disminució de la Leptina (de 39,2 a 28,8 ng/mL; $p=0,003$), mentre que no hi ha canvis significatius en el grup control.

Gràfica 11. Efecte de la intervenció sobre interleuquines i lactat. Grup Intervenció

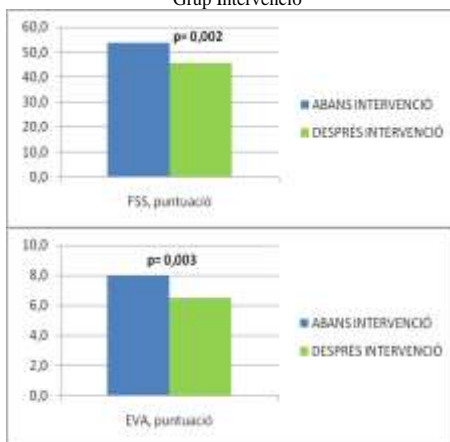


Gràfica 12. Efecte de la intervenció sobre interleuquines i lactat. Grup Control

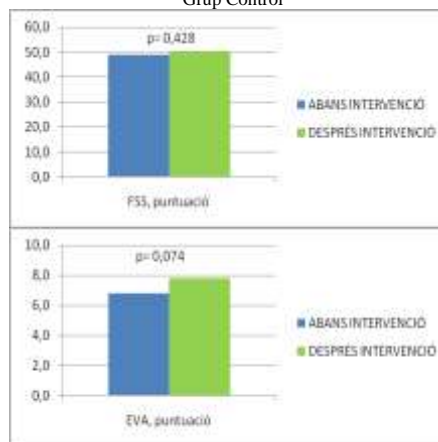


La **Gràfica 13** mostra com l'efecte de la intervenció ha produït una disminució de la fatiga segons l'FSS (de 53,8 a 45,6; $p=0,002$) i l'EVA (de 8 a 6,5; $p=0,003$) en el grup intervenció. Mentre que la **Gràfica 14** no mostra canvis significatius en la fatiga del grup control.

Gràfica 13. Efecte de la intervenció sobre la fatiga Grup Intervenció

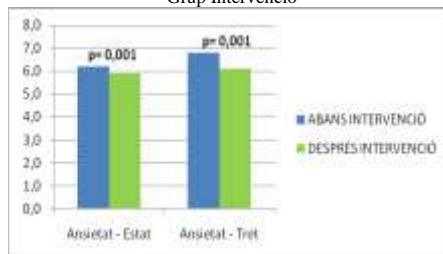


Gràfica 14. Efecte de la intervenció sobre la fatiga Grup Control

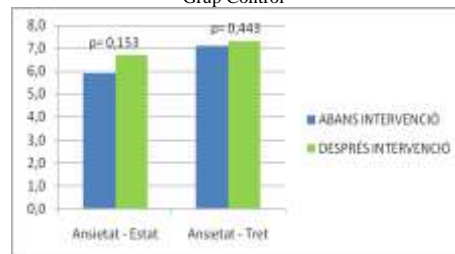


La **Gràfica 15** mostra com l'efecte de la intervenció ha produït una millora en la percepció de l'ansietat – estat (de 6,2 a 5,9; $p < 0,001$) i de l'ansietat – tret (de 6,8 a 6,1; $p < 0,001$) en el grup intervenció. Mentre que la **Gràfica 16** no mostra canvis significatius de l'ansietat en el grup control.

Gràfica 15. Efecte de la intervenció sobre l'Ansietat
Grup Intervenció



Gràfica 16. Efecte de la intervenció sobre l'Ansietat
Grup Control



La **Gràfica 17** mostra com l'efecte de la intervenció ha produït una millora en la qualitat de vida del grup intervenció (de 0,9 a 0,6; $p = 0,002$). Mentre que la **Gràfica 18** no mostra canvis significatius de la qualitat de vida en el grup control.

Gràfica 17. Efecte de la intervenció sobre la qualitat de vida
Grup Intervenció



Gràfica 18. Efecte de la intervenció sobre la qualitat de vida
Grup Control



5.2.5. Comparació de l'evolució entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció

Les taules 22, 23, 24 i 25 mostren els resultats de la intervenció mitjançant la diferència entre els valors obtinguts al inici i al final de la intervenció.

La **Taula 22** reflexa com a resultat de la intervenció una molt bona adhesió a la dieta per part del grup intervenció, en la majoria dels subgrups d'aliments de IG elevat, així com una disminució de la seva CG, respecte del grup control.

Taula 22. Evolució de la freqüència de consum dels aliments amb Índex Glucèmic elevat i la seva càrrega glucèmica entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció

	Diferència INICI - FINAL				p
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció		
	Mitjana N= 23	DE	Mitjana N= 10	DE	
Freqüència de consum	8,3	± 4,4	0	± 0,4	< 0,001
Freqüència de consum per grups					
Brioixeria	1,6	± 1,7	-0,01	± 0,1	< 0,001
Begudes comercials	0,4	± 1,0	-0,02	± 0,1	0,219
Cereals	2,11	± 1,5	-0,1	± 0,1	< 0,001
Cereals esmorzar	0,4	± 0,5	0	± 0	0,001
Fruita	1,8	± 1,7	-0,04	± 0,1	< 0,001
Patates	0,3	± 0,2	0,02	± 0,1	0,002
Sucre	1,2	± 1,4	-0,02	± 0,08	< 0,001
Altres fruites	0,3	± 0,5	0,1	± 0,3	0,268
Cervesa	0,20	± 0,4	0	± 0	0,267
Càrrega Glucèmica	108,1	± 56,7	-1,1	± 5,5	< 0,001
Càrrega Glucèmica per grups					
Brioixeria	24,5	± 26,5	-0,2	± 1,2	< 0,001
Begudes comercials	5,7	± 14,2	-0,5	± 1,0	0,180
Cereals	26,9	± 19,0	-1,5	± 2,6	< 0,001
Cereals esmorzar	8,2	± 11,5	0	± 0	0,002
Fruita	13,2	± 8,9	-0,2	± 0,6	< 0,001
Patates	6,2	± 5,1	0,6	± 1,3	0,002
Sucre	15,9	± 20,3	-0,6	± 1,9	0,001
Altres fruites	6,5	± 13,2	1,2	± 3,8	0,089
Cervesa	0,80	± 2,1	0	± 0	0,267

DE: Desviació Estàndar

La **Taula 23** mostra els resultats de la intervenció en la fatiga, l'antropometria, la qualitat de vida i l'ansietat. Es reflexen millores significatives en la percepció de la fatiga mitjançant les dues escales FSS ($p = 0,013$) i EVA ($p = 0,002$), una disminució del pes ($p = 0,016$), una disminució del IMC ($p = 0,010$), així com una millora en la percepció de la qualitat de vida ($p = 0,003$) i en l'ansietat - estat ($p = 0,05$) i l'ansietat - tret ($p = 0,04$) del grup de fatiga respecte del grup control.

Taula 23. Evolució de l'antropometria, la fatiga, la qualitat de vida i l'ansietat entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció

	DIFERÈNCIA INICI - FINAL				
	Grup		Grup No		p
	Intervenció		Intervenció		
	N= 23		N= 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Fatiga					
FSS, puntuació	8,2	± 10,9	-1,6	± 6,1	0,013
EVA, puntuació	1,5	± 2,1	-1	± 1,5	0,002
Antropometria					
Pes, Kg	2	± 2,0	-0,36	± 3,3	0,016
Alçada, cm					
Índex massa corporal,	0,7	± 0,8	-0,1	± 1,2	0,010
Qualitat de Vida	0,31	± 0,43	-0,17	± 0,29	0,003
Ansietat					
Ansietat - Estat	0,3	± 1,3	-0,8	± 1,6	0,050
Ansietat - Tret	0,7	± 1,2	-0,2	± 0,7	0,040

DE: Desviació Estàndar

FSS: Escala d'Intensitat de Fatiga; EVA: Escala Analògica Visual

La **Taula 24** mostra els resultats de la intervenció en els paràmetres bioquímics reflexant un augment de la glucosa en sang i una disminució de l'estat inflamatori per una disminució de la leptina ($p=0,02$) del grup intervenció respecte el grup control.

Taula 24. Evolució dels paràmetres bioquímics entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció

	DIFERÈNCIA INICI - FINAL				p
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció		
	N= 23		N= 10		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Estat glucídic*					
Glucosa basal, mg/dL	-2,7	± 7,1	3,4	± 5,3	0,021
Insulina basal, µU/mL	0,7	± 2,5	0,2	± 2,3	0,650
HOMA	1,8	± 10,9	2,1	± 10,8	0,950
Estat lipídic					
Triglicèrids, mg/dL	19,4	± 47,8	-12,1	± 33,9	0,077
HDL-C, mg/dL	4,4	± 9,8	0,6	± 5,9	0,264
LDL-C, mg/dL	-2,4	± 26,6	-20,5	± 37,8	0,120
Estat inflamatori*					
IL6, pg/mL	-0,3	± 10,3	0,5	± 0,7	0,871
Leptina, ng/mL	10,9	± 14,4	-7,9	± 6,1	0,029
Acidesa*					
Lactat, mg/dL	2,1	± 5,2	-0,5	± 1	0,357

DE: Desviació Estàndar

* La n és inferior a 23 per pèrdues en algunes dades

HOMA: Homeostasis Model Assessment; HDL-C: High Density Lipoprotein-Colesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Colesterol; IL6: Interleuquina 6

La **Taula 25** mostra els resultats de la intervenció en els marcadors de risc de la síndrome metabòlica. El grup intervenció no disminueix el percentatge de casos de síndrome metabòlica tot i que disminueix el perímetre cintura ($p=0,02$) i la tensió arterial diastòlica ($p=0,05$) respecte del grup control. Per altra banda augmenta la glucosa basal ($p=0,02$) respecte el grup control.

Taula 25. Evolució del síndrome metabòlic entre el Grup Intervenció i el Grup no Intervenció

	DIFERÈNCIA INICI - FINAL				p
	Grup Intervenció		Grup No Intervenció		
	N= 23	N= 10			
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Marcadors risc Síndrome Metabòlic					
Perímetre cintura, cm	1,9	± 2,8	-1,7	± 5,3	0,028
Tensió arterial sistòlica, mm Hg	0,6	± 1,4	-0,4	± 1,6	0,093
Tensió arterial diastòlica, mm Hg	0,2	± 1,1	-0,6	± 1,1	0,050
Triglicèrids, mg/dL	19,4	± 47,8	-12,1	± 33,9	0,070
HDL-C, mg/dL	4,4	± 9,8	0,6	± 5,9	0,266
Glucosa basal, mg/dL	-2,7	± 7,1	3,4	± 5,3	0,021
Puntuació SM, puntuació	0,4	± 0,6	0	± 0,6	0,850
Síndrome Metabòlic, %	8,7		0		0,866

DE: Desviació Estàndar

HDL-C: High Density Lipoprotein-Colesterol; SM: Síndrome Metabòlic

6. DISCUSSIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

6.1. Estudi Descriptiu

6.1.1. La mostra i la valoració de les seves característiques generals

La selecció de la mostra s'ha fet segons l'existència o la no existència de fatiga crònica. El grup de CFS presenta fatiga severa, 53,3 punts en l'escala FSS, molt superior a la identificada, en diversos estudis, com severa a partir de 36 punts (6, 75-76). El grup sense CFS presenta valors de 17,7 punts en aquest indicador.

Els subjectes amb CFS presenten característiques similars al grup sense CFS en quant a les variables que poden interferir en els resultats de l'estudi, atès que diversos estudis destaquen la importància que l'edat, el IMC, l'activitat física i el tabac tenen sobre el desenvolupament de la resistència a la insulina (3, 4, 17, 32, 40, 41). També són similars en la resta de situacions familiars i en el nivell socioeconòmic. El nivell socioeconòmic d'aquest grup, majoritàriament un nivell mig, és més elevat que l'observat en altres estudis (14). Per alta banda, es diferencien en la situació laboral, ja que com està descrit els subjectes amb CFS es troben en situació de baixa laboral amb més freqüència que la població general degut a la presència de fatiga (1, 3, 7).

6.1.2. Interpretació dels hàbits alimentaris

La valoració del consum alimentari, mitjançant el recordatori 24h, i de la freqüència de consum d'aliments amb IG elevat, valora la ingesta habitual, no només la ingesta del moment. El mètode d'avaluació de la ingesta habitual (el mètode recordatori de la dieta) s'ha validat a nivell internacional

i ha demostrat ser el mètode amb el nivell de precisió adequat per permetre l'avaluació de l'estat nutricional (80,81). És el mètode d'avaluació de la ingesta d'aliments més utilitzat en tot el món. A Espanya, s'ha utilitzat aquest mètode per realitzar enquestes nutricionals tant a població adulta com a població infantil (54). La ingesta habitual de les persones del present estudi s'ha determinat mitjançant el recordatori 72h, és a dir, tres recordatoris de 24h, dos d'ells intersetmanals i un d'ells festiu, per tal de representar tots els dies de la setmana i per ser el nombre ideal de dies per realitzar aquest registre.

Respecte al consum alimentari és important destacar el consum significativament superior de **cereals** ($p=0,01$) i de **sucres i begudes ensucrades** ($p=0,006$) del grup amb fatiga crònica respecte del grup control. Aquests aliments són aliments de IG elevat, tal i com ho indiquen les taules internacionals del 2008 (72). A més a més, segons l'estudi de Zivkovic, el consum excessiu de fructosa i glucosa en forma de begudes ensucrades porta a canvis a llarg termini en la regulació del balanç energètic a nivell del sistema nerviós central, afavorint un augment del consum de calories, un augment de pes i una estimulació de la síntesis d'àcids grassos (40). Això pot portar a augmentar la resistència a la insulina tal i com s'explica a l'estudi de Aston en que elevats nivells de NEFA circulant produïts per una ingesta rica en aliments de IG elevat i/o rica en lípids, resulten en una acumulació lipídica en el múscul esquelètic i en el fetge, causant resistència a la insulina en aquests teixits (46).

La freqüència de consum **d'aliments amb IG elevat i la seva CG** són significativament superiors en el grup de persones amb fatiga crònica, $p=0,043$ i $p=0,036$ respectivament. Això ens permet relacionar el consum d'aquests aliments amb la resistència a la insulina que també és superior en

el grup amb CFS. Relació també observada quan s'ajusta per les variables confusores en l'anàlisi de regressió logística, on observem una OR de 1,004 (95% CI 1,001 - 1,007) per les begudes ensucrades i sucres. En el grup de cereals s'observa una tendència ($p=0,091$) encara que no es significativa amb una OR 1,009 (95% CI 0,999 - 1,02). Aquestes observacions suggereixen el consum d'aquests aliments com a factor de risc de la CFS.

Tot i que el IG elevat es considera a partir de 70, també s'han escollit els aliments entre 60 i 70 de les llistes internacionals del 2008.

Però la presència de fibra pot disminuir el IG (31, 32, 46) i el fet que en el nostre estudi les persones del grup amb fatiga crònica facin una ingesta superior de fibra podria disminuir l'efecte negatiu del consum d'aliments de IG elevat sobre la resistència a la insulina.

La ingesta d'alcohol ($p=0,014$) provinent de begudes alcohòliques i vi ($p=0,05$) és superior en el grup amb fatiga crònica. L'efecte de l'alcohol sobre la sensibilitat a la insulina és controvertit, doncs estudis como el de Hong J. et al, relacionen el consum d'alcohol amb la millora de la sensibilitat a la insulina (82), mentre que estudis com el de Gunji T et al., demostren el contrari (83).

El grup amb fatiga crònica realitza una ingesta d'**energia** ($p=0,04$) i de **glúcids** ($p=0,01$) significativament superior a la del grup control. Aquest podria ser un factor relacionat amb l'aparició de la resistència a la insulina, doncs diversos estudis ja han relacionat l'excés de consum de calories obtingut dels carbohidrats com a factor relacionat amb l'aparició de la resistència a la insulina (32, 36, 40). No obstant, cap d'aquest estudis ha relacionat aquesta ingesta amb la CFS. Nosaltres hem pogut identificar que el possible efecte dels glúcids prové principalment dels midons, molt superiors en el grup de CFS ($p=0,006$) i al consum superior d'aliments amb

IG alt ($p=0,043$). Per altra banda, Shafrir relaciona l'augment de la resistència a la insulina en la població general amb el fet que s'ha passat d'una situació d'alimentació escassa a una situació d'aflluència nutricional important, inapropiada per la nostra capacitat metabòlica (84).

Està demostrat que la ingesta de fibra alimentaria pot ajudar a mantenir les concentracions de glucosa, insulina, i d'àcids grassos lliures (FFA) en persones amb resistència a la insulina, com així s'explica en diversos estudis (31, 32, 40). El fet doncs, que el grup amb CFS consumeixi més fibra ($p = 0,038$) pot haver disminuït l'efecte negatiu de la major ingesta d'energia i glúcids descrit anteriorment en el grup amb CFS.

Segons l'estudi de Zivkoviv , l'elevada ingesta de proteïnes i greixos i la disminució dràstica de la ingesta de carbohidrats pot aconseguir una pèrdua important de pes i una reducció en el perímetre de cintura (40). Aquest fet és similar al del grup control del nostre estudi que respecte el grup de fatiga crònica, el percentatge d'ingesta de proteïnes és significativament superior ($p=0,033$) i inferior el percentatge de midons ($p=0,013$), el percentatge general de carbohidrats mostra una tendència inferior ($p=0,092$). Tenint en compte doncs aquest estudi, aquesta ingesta podria disminuir el perímetre de cintura i el pes del grup control respecte el grup de fatiga crònica.

El grup amb fatiga crònica presenta una ingesta superior de ferro ($p = 0,049$). Aquest fet coincideix amb estudis recents que relacionen l'excés de ferro amb les causes del desenvolupament de la resistència a la insulina (85, 86). El grup amb CFS ingereix menys calci ($p = 0,042$) que el grup control, correlacionat amb el menor consum de productes làctics ($p=0,006$), podent influenciar sobre el nivells de la pressió arterial i els nivells de colesterol. Vaskonen ja mostra en el seu estudi que el calci, el potassi i el magnesi disminueixen la pressió arterial i que, la combinació de calci i magnesi

poden disminuir el colesterol en sang mitjançant la disminució de l'absorció dels greixos saturats de la dieta (87).

En general observem que les dones amb CFS realitzen un patró de consum alimentari, energètic i nutricional promotor de la resistència a la insulina, amb un consum superior de cereals, de sucres i begudes ensucrades i d'aliments de IG elevat, així com una ingesta superior d'energia, glúcids (concretament els midons) i ferro i inferior en calci.

6.1.3. Valoració de la síndrome metabòlica i de l'estat glucèmic i inflamatori

En els resultats del present estudi no s'evidencia una diferència en quant al percentatge de **casos de síndrome metabòlica** entre els dos grups. Però sí que existeixen diferències significatives entre alguns dels marcadors metabòlics de risc de la síndrome metabòlica. La **tensió arterial diastòlica** i els **triglicèrids** són significativament superiors en el grup de fatiga crònica, 8,1 i 120 vs. els 7,6 i 90,9 del grup control ($p = 0,05$ i $p=0,006$). Tot i que això no queda reflexat en el sistema de **puntuació de la síndrome metabòlica** de criteris diagnòstics complets (1,4 vs. 1,3), per no arribar als mínims d'inclusió del síndrome.

La hiperinsulinèmia, la dislipèmia, la hipertensió i la inflamació crònica subclínica estan associats a la resistència a la insulina (39), és per això que s'han avaluat en aquest estudi juntament amb la resistència a la insulina i la dieta. Existeixen diferències significatives entre diversos paràmetres bioquímics valorats. La **insulina basal** és superior en el grup amb fatiga crònica respecte el grup control ($p=0,05$) i la **glucosa basal** és similar i dintre dels límits de la normalitat entre els dos grups. L'estudi de Wallace sobre la

resistència a la insulina, remarca que la concentració d'insulina no es pot interpretar independentment de la concentració de la glucosa (65, 88). Per tant, el fet que la insulina necessària per mantenir els nivells normals de glucosa basal és significativament superior en el grup de fatiga crònica ($p=0.005$), evidencia una tendència a la resistència a la insulina d'aquest grup. Això també queda reflectit en els valors de l'índex HOMA (35 respecte 28,6) que, tot i no ser significativament superiors, mostren una tendència a ser superiors en el grup amb CFS. A més a més, nivells superiors d'insulina (OR=2,655; CI=1,228 - 5,740; $p=0,013$) i d'HOMA (OR=0,822; CI=0,698 - 0,969; $p=0,020$) s'associen amb més risc de CFS. La secreció d'insulina és pulsàtil·la i la mostra òptima per calcular l'HOMA s'hauria de treure de la mitja de tres resultats en intervals de 5 minuts. Però com en el nostre estudi, diversos investigadors utilitzen una única mostra basal (88).

La citoquina inflamatòria **IL6** ($p=0,047$) és superior entre els subjectes amb CFS i la **Leptina** (36,2 respecte 25,5) mostra tendències superiors ($p=0,071$) respecte del grup control. L'estudi de Fletcher ja conclou que existeix una alteració de les citoquines en els pacients amb CFS, i que la IL6 és una de les quatre citoquines que es troben elevades (89). Altres estudis ja havien relacionat la presència de diverses citoquines inflamatòries amb l'augment de la resistència a la insulina de la musculatura (42), empitjorant així la fatiga (42, 90) i l'existència d'inflamació sistèmica de baix grau amb el deteriorament de l'acció de la insulina (39). Relació també observada quan s'ajusta per les variables confusores en l'anàlisi de regressió logística, on observem una OR de 1,050 (95% CI: 1,006 - 1,096; $p=0,026$) per la leptina. La resistència a la insulina condueix a alteracions com la dislipèmia i la hipertensió (39, 65, 88). En el present estudi, s'observen en el grup de CFS,

valors més elevats de factors relacionats amb la resistència a la insulina com els **triglicèrids** ($p = 0,006$) i la **tensió arterial diastòlica** ($p = 0,05$).

La resistència a la insulina pot provocar a nivell muscular una falta d'ATP i una acidesa muscular, atès que la falta d'ATP provoca que es treballi en metabolisme anaeròbic. Si bé en el nostre estudi no s'han trobat diferents nivells de lactat entre els dos grups, en pacients amb CFS s'ha descrit l'existència d'acidosis intracel·lular (4) i, nivells més elevats de lactat en sang, indicant una producció subòptima d'ATP aeròbic (25).

El fet que la insulina basal, els triglicèrids, la tensió arterial diastòlica i les interleuquines estiguin augmentades en el grup de CFS està d'acord amb la hipòtesi de que la resistència a la insulina pugui estar implicada en l'aparició de simptomatologia de la fatiga crònica. És conegut que la resistència a la insulina forma les bases de la patofisiologia de la síndrome metabòlica (39, 65, 88). Existeixen estudis recents que han relacionat la CFS amb la síndrome metabòlica. L'estudi de Nicolson, ja parla de que la fatiga és una queixa freqüent entre els pacients amb síndrome metabòlica (91). L'estudi de Maloney et al del 2010 mostra una associació entre els dos síndromes, exposant que alts nivells d'insulina activen l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal (una de les hipotètiques causes de la CFS) i el Sistema Nerviós Simpàtic. Per la seva banda l'eix Hipotàlam-Pituitari-Adrenal és vital en la construcció de la càrrega alostàtica. La càrrega alostàtica és una mesura fisiològica d'adaptació als canvis, determinada per mediadors primaris (cortisol, noradrenalina...) i per mediadors secundaris derivats de l'alteració dels primaris (pressió arterial, perímetre cintura, HDL, colesterol total i glucosa) (57). Curiosament, aquests mediadors secundaris de la càrrega alostàtica són biomarcadors relacionats amb la resistència a la insulina. Les persones amb major càrrega alostàtica presenten una major predisposició a

les malalties cardiovasculars i és més probable que presentin disminucions en el funcionament cognitiu i físic (58). A l'estudi de Maloney et al les persones amb CFS són més de dues vegades, respecte els controls, propensos a tenir nivells alts de càrrega alostàtica i de tenir síndrome metabòlica, i les probabilitats de tenir CFS augmenten amb nivells creixents de càrrega alostàtica amb una significativa relació dosi – resposta. Per altra banda, exposen que un augment de l'activació del Sistema Nerviós Simpàtic estimula la producció de les interleucines IL6, TNF α per part del teixit adipós i dels macròfags (57). Això concorda amb el nostre estudi en l'augment de la IL6 ($p = 0,047$) i de la tensió arterial diastòlica ($p = 0,050$), en el grup de CFS respecte del grup control.

No hem observat diferències en l'activitat física ni en el tabac, per tant el seu efecte sobre els biomarcadors de la resistència a la insulina, positiu i negatiu respectivament, (32, 40), es pressuposen similars en els dos grups.

6.1.4. Qualitat de vida, ansietat i qualitat de la son

El qüestionari HAQ està disponible en més de 60 idiomes i està avalat per més de 500 referències.

El qüestionari STAI s'ha dissenyat per una autoaplicació i, es pot administrar individual o col·lectivament. La seva validesa depèn de que el subjecte avaluat entengui clarament les instruccions referides als dos estats pels quals és avaluat (79).

El grup de fatiga crònica presenta una percepció d'una qualitat de vida inferior ($p < 0,001$) i d'una ansietat superior al grup control ($p < 0,001$). Els articles de Núñez ja descriuen que la qualitat de vida, relacionada amb la salut, està molt afectada en les persones amb CFS, inclús més que en altres

malalties reumàtiques cròniques (30). Bhui i col·laboradors descriuen un major percentatge de persones amb ansietat i depressió en persones amb CFS (14).

El grup amb fatiga crònica presenta una son reparadora inferior al del grup control. Aquestes dades coincideixen amb les d'altres estudis (4, 5, 7, 6) i respon al fet de ser un criteri clínic de la fatiga crònica. Per altra banda, remarcar que la son no reparadora també influeix en el síndrome de resistència a la insulina (32).

6.2. Estudi Intervenció

Per valorar l'efecte de la restricció d'aliments amb IG elevat s'han valorat altres factors que poden influir en aquesta relació, com l'edat, l'activitat física, el consum de tabac, el pes i el IMC.

Al inici de la intervenció els dos grups són **homogenis** en quant a l'edat, la situació familiar i social, les dades antropomètriques, el consum alimentari i la ingesta habitual, inclòs el consum d'aliments amb IG elevat, els marcadors metabòlics de risc de la síndrome metabòlica, els paràmetres bioquímics de l'estat glucèmic, lipídic i inflamatori i, en quant a la percepció de la qualitat de vida i de l'ansietat.

Per altra banda, al **inici**, els resultats ens mostren diferències significatives en la fatiga (només segons l'escala EVA) i en l'activitat física.

De forma general els resultats **finals** de la intervenció no mostren diferències significatives. Aquest fet pot ser degut a que tot i que al inici de la intervenció els grups són homogenis i no presenten diferències significatives, no parteixen dels mateixos valors. Per altra banda, si la mostra fos més gran, aquest fet quedaria minimitzat i les diferències finals serien més significatives. Tot i així, l'anàlisi de la diferència inici - final i l'evolució abans – després ens permet tenir un anàlisi més complert de la intervenció.

6.2.1. Valoració del consum alimentari

La valoració del consum alimentari, mitjançant el recordatori 24h, i de la freqüència de consum d'aliments amb IG elevat valora la ingesta habitual, no només la ingesta del moment. A més de valorar la freqüència de consum dels aliments amb IG elevat abans i després de la intervenció en els grups

intervenció i control, com a mesura del canvi restrictiu d'aquests aliments, hem volgut valorar el consum de la dieta al inici de l'estudi per poder descriure la dieta habitual, de forma global i quantitativa en aquest grup. El mètode d'avaluació de la ingesta d'aliment habitual (el mètode recordatori de la dieta) s'ha validat a nivell internacional i ha demostrat ser el mètode amb el nivell de precisió adequat per permetre l'avaluació de l'estat nutricional (80). Aquesta valoració ens permet descriure el seu consum respecte a la població general i respecte a la dieta recomanada. Sent el registre de la ingesta dins dels patrons normals de la població.

No s'ha valorat, mitjançant el recordatori 24h, al final de la intervenció perquè aquesta metodologia no ens permet diferenciar el canvi de consum dels 50 aliments amb IG elevat tan clarament com la freqüència de consum.

Cal destacar la bona adhesió a la dieta del grup intervenció, registrada a la Taula 18, on es mostra una clara disminució de la freqüència de consum d'aliments amb IG elevat ($p < 0,001$), així com la seva CG ($p < 0,001$). L'adhesió a la dieta és molt bona en pràcticament tots els grups d'aliments. Segons diversos estudis, les dietes amb baix IG i baixa CG tenen efectes beneficiosos en la resistència a la insulina així com en la síndrome metabòlica (31, 46). També s'ha relacionat amb una disminució dels triglicèrids, LDL- colesterol i HDL- colesterol i amb una reducció en els marcadors inflamatoris. Tot i que, en estudis on s'han fet intervencions dietètiques, una revisió sistemàtica sobre la síndrome metabòlica i la relació amb el IG elevat, conclou que en persones sanes o amb sobrepès la importància de les dietes de IG baix i la seva relació amb la síndrome metabòlica no s'ha establert. Una de les raons és que en les intervencions dietètiques que s'han fet en els estudis, no només hi ha una variació en el IG i en la CG sinó també en el contingut de fibra, proteïnes i greixos i, per tant,

no es pot establir una relació directa només amb el IG (31). És per això que en la nostra intervenció dietètica només eliminem els aliments de IG elevat, sense influenciar en la resta d'aliments consumits, per intentar no influenciar en la variació del contingut de fibra. Evidentment hi pot haver un canvi en l'equilibri nutricional, doncs una disminució de la ingesta de certs carbohidrats s'ha de suplir amb d'altres aliments. Aquest fet hem intentat minimitzar-lo aconsellant la ingesta d'aliments similars als que volíem eliminar però amb IG més baixos i amb un contingut de fibra similar.

6.2.2. Valoració de les dades antropomètriques

Tal i com mostren els resultats, les diferències no significatives que existien al **inici** han tendit a igualar-se al **final** de la intervenció al disminuir el **pes** del grup que ha estat sotmès a dieta (Taula 19, de 72,2 kg a 70,1 kg). Així mateix, l'anàlisi de la **diferència** entre els dos grups (Taula 23) reflexa clarament que hi ha hagut una pèrdua significativa de pes amb la intervenció respecte del grup control ($p=0,016$). L'**evolució abans – després** (Gràfica 1) del grup intervenció reflexa millores molt significatives del pes ($p<0,001$), del IMC ($p<0,001$). Per tant, queda demostrat que amb aquesta intervenció es disminueix el pes i el IMC, tal i com mostren diversos estudis com el de Zivkovic i el de Mendelson, on es remarca que es disminueix pes després d'una dieta amb aliments de IG baix, tal i com passa amb la dieta South Beach citada en l'estudi de Zivkovic que passa per una fase en la qual es consumeixen pocs carbohidrats, seguida d'una fase on s'introdueixen els carbohidrats de IG baix (40). En la dieta aplicada al nostre estudi, s'elimina la ingesta d'aliments amb IG elevat i se'n recomanen d'altres similars però

amb IG més baix, així com a la dieta South Beach, però basant-nos en llistes internacionals actuals del 2008 de l'estudi d'Atkinson (72).

6.2.3. Avaluació de la fatiga

Al **inici** de l'assaig clínic (Taula 19) , la fatiga és significativament superior en el grup intervenció segons el EVA. Això només ens indica que partim de nivells de fatiga diferents, de forma que la distribució a l'atzar de les participants a cada grup no ha conduït en aquest cas a igualar aquest índex. No obstant, hem observat que al **final** de la intervenció els nivells de fatiga tendeixen a igualar-se al millorar els valors del grup intervenció. La millora en la percepció de la fatiga queda evidenciada en els resultats de la **diferència inici-final** (Taula 23) del FSS ($p=0,013$) i del EVA (0,002) i en **l'evolució abans – després** (Gràfica 13) on els nivells de fatiga disminueixen molt significativament després de la intervenció (FSS $p=0,002$ i EVA $p=0,003$). S'evidencia així una millora en l'estat de fatiga amb el seguiment de la dieta respecte del grup control que no ha fet dieta. Aquest fet no el podem comparar amb cap estudi doncs no existeixen estudis en aquest sentit en que s'avaluï l'efecte d'una dieta pobre en aliments de IG elevat sobre la fatiga.

6.2.4. Valoració de la síndrome metabòlica

Al **final** de la intervenció (Taula 21) alguns marcadors de risc de la síndrome metabòlica milloren significativament respecte del grup no intervenció, com són la tensió arterial sistòlica (11,9 vs. 13,8; $p=0,006$) i la tensió arterial diastòlica (7,7 vs. 9,1; $p=0,002$).

En l'anàlisi de la diferència inici-final entre els dos grups (Taula 25) es reflexen millores en el perímetre de cintura ($p = 0,02$) i en la tensió arterial diastòlica ($p = 0,05$). És en els resultats de l'evolució abans – després de la intervenció (Gràfiques 1, 3 i 7) on es mostren més millores dels marcadors de risc de la síndrome metabòlica: perímetre cintura ($p = 0,005$), tensió arterial sistòlica ($p = 0,05$) i triglicèrids ($p = 0,05$) i HDL-colesterol ($p = 0,04$). Això reflexa que el seguiment de la dieta produeix una clara disminució d'aquests paràmetres, i per tant una millora de la síndrome metabòlica. Aquest fet reforça l'estudi de Vrolix on s'ha associat la dieta de IG baix amb una disminució dels triglicèrids, LDL-colesterol i HDL-colesterol (31). També ho reforça l'estudi amb 2834 persones de Mckeown et al. 2004, citat per Aston, en el qual l'índex glucèmic de la dieta consumida es mostra positivament associat amb la prevalença de la síndrome metabòlica i la resistència a la insulina (46). Altres estudis sostenen que pel tractament de la síndrome metabòlica, en general s'ha d'evitar la ingesta de carbohidrats amb un IG elevat (32).

Tot i haver-hi canvis significatius en els marcadors de risc de la síndrome metabòlica, la diferència inici - final de la intervenció (Taula 25) no mostra canvis ni en la puntuació ni en el percentatge de casos de la síndrome metabòlica. On si es mostren diferències significatives és en l'evolució abans – després del grup intervenció (Gràfiques 9 i 10) amb una disminució significativa en el percentatge de casos de síndrome metabòlica (de 17,4 a 10,5%; $p=0,024$) mentre que el grup control es manté exactament igual.

6.2.5. Paràmetres bioquímics de l'estat glucèmic i inflamatori

Paradoxalment, tot i haver fet una dieta pobre en aliments de IG elevat, en la diferència inici-final entre els dos grups (Taula 24), els nivells de glucosa basal del grup intervenció augmenten respecte del grup control ($p = 0,02$). Els estudis de Zivkovic ja reflexaven troballes similars, en que la seva dieta South Beach, que passa per una fase en la qual es consumeixen pocs carbohidrats seguida d'una fase on s'introdueixen els carbohidrats de IG baix, permet una pèrdua de pes i una disminució del colesterol total, però no demostra canvis en la glucosa, la insulina o en els marcadors inflamatoris (40). Tot i que diversos estudis expliquen que dietes amb baix IG i baixa CG tenen efectes beneficiosos en la resistència a la insulina (31, 46), en el nostre estudi no s'han observat aquests efectes de forma significativa en relació als nivells d'insulina basal i en el test HOMA.

La disminució de la **leptina** amb la intervenció és evident. La diferència inici-final entre els dos grups ($p = 0,02$), i l'evolució abans – després (Gràfiques 11 i 12) del grup intervenció ($p = 0,003$) reflexen l'efecte de la dieta sobre aquesta citoquina inflamatòria. Aquest fet queda reforçat també per estudis com el de Vrolix on s'ha associat el seguiment d'una dieta de IG baix amb la millora dels marcadors inflamatoris (31).

L'evolució abans-després (Gràfiques 11 i 12) del grup intervenció mostra una disminució gairebé significativa en els nivells de **lactat** després de la intervenció ($p=0,08$). Aquest fet podria relacionar-se amb la millora de la fatiga si tenim en compte que el lactat s'ha relacionat amb l'aparició de la fatiga (60) i que segons Lord et al. els nivells de lactat en sang estan elevats en pacients amb CFS, indicant una producció subòptima d'ATP aeròbic (25). També Wong destaca que la musculatura de les persones amb CFS presenta

concentracions reduïdes d'ATP intracel·lular (61). En el nostre estudi la millora dels nivells de lactat després de la intervenció podrien indicar una millora en la producció de ATP aeròbic i per tant una millora de la fatiga.

En conjunt, l'estat actual dels coneixements i els resultats dels nostres estudis presentats en aquest document, reforçarien la nostra hipòtesi de que la base metabòlica de la fatiga de les pacients amb fatiga crònica pugui estar relacionada amb la inflamació i amb la resistència a la insulina pròpies de la síndrome metabòlica; i que si millorem la síndrome metabòlica mitjançant una dieta controlada en els aliments de IG elevat es millora la fatiga.

Seria interessant la realització de més estudis que poguessin anar confirmant les relacions observades en aquest estudi.

7. CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

Les dones adultes amb fatiga crònica fan una ingesta superior d'energia (10,8%), glúcids (16,4%), midons (23,8%) i fibra alimentària (13%), respecte a les dones sense fatiga crònica.

La freqüència de consum d'aliments amb índex glucèmic elevat és un 17% superior en el grup amb fatiga crònica, degut principalment al consum de cereals (24%) i de sucres i begudes ensucrades (42,5%). El grup de síndrome de fatiga crònica també presenta una càrrega glucèmica superior (18,5%) al grup sense fatiga crònica.

No s'ha observat una major freqüència de síndrome metabòlica en el grup amb fatiga crònica respecte el grup control, tot i que existeixen diferències en alguns dels seus marcadors, sent significativament superiors la tensió arterial diastòlica, els triglicèrids i la insulina basal.

L'estat inflamatori determinat per la presència d'IL6 i de leptina és significativament superior en el grup de fatiga crònica.

Les dones amb fatiga crònica presenten una percepció de la seva qualitat de vida inferior, una percepció de més ansietat i de menys qualitat de la son a les dones sense fatiga crònica.

La intervenció dietètica de les dones amb fatiga crònica disminuint la freqüència de consum dels aliments amb índex glucèmic elevat i la seva càrrega glucèmica millora l'estat de fatiga i la percepció de la qualitat de vida i de l'ansietat.

Aquesta intervenció dietètica també millora la síndrome metabòlica, a través d'una evolució favorable en el perímetre de cintura, la tensió arterial i els triglicèrids. També milloren els nivells d'insulina i de leptina.

8. REFERÈNCIES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

SÍNDROME METABÒLICA EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA

Montserrat Casals i Mata

Dipòsit Legal: T.185-2013

1. Griffith JP, Zarrouf FA. A systematic review of chronic fatigue syndrome: Don't assume it's depression. *J Clin Psychiatry*. 2008;10:120-8.
2. Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB, et al. Chronic fatigue syndrome research: definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med*. 1992 Aug 15;117(4):325-31.
3. Generalitat de Catalunya. Nou model d'atenció a la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica. Informe de la Direcció General de Planificació i Avaluació del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2006.
4. Pascual E, Rodríguez V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones; 1998
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 15;121(12):953-9.
6. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res*. 2003 Dec 31;3(1):25-32.
7. Jason L, Fennell P, Taylor RR. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken N.J.: Wiley; 2003.
8. Christley Y, Duffy T, Martin CR. A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *J Eval Clin Pract*. 2012;18:25-31.

9. Miró E, Martínez P, Sánchez AI. SOS... sufro fatiga crónica. Madrid: Pirámide; 2007.
10. Ramos-Casals M. Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona: Masson; 2005.
11. Collado A. Fibromiálgia. En: Carbonell A. Monografías SER. Semiología de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana; 2006. p. 451-457.
12. Davenport TE, Stevens SR, Van-Ness MJ, Snell CR, Little T. Conceptual model for physical therapist management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Phys Ther.* 2010 Apr;90(4):602-14.
13. Royes B, Alvarez C, Lalinde S, Vidal L, Martin A. Chronic fatigue syndrome: More than fatigue. *Rev Enferm.* 2010 Dec;33(12):16-9.
14. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD. Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: The influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med.* 2011 Mar 21;9(1):26-32.
15. Craig T, Kakumanu S. Chronic fatigue syndrome: Evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2002 Mar 15;65(6):1083-90.
16. Gallagher AM, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001. *J R Soc Med.* 2004 Dec;97(12):571-5.

17. Allen PR. Chronic fatigue syndrome: Implications for women and their health care providers during the childbearing years. *J Midwifery Womens Health*. 2008 Jul;53(4):289-301
18. Gaab J, Engert V, Heitz V, Schad T, Schurmeyer TH, Ehlert U. Associations between neuroendocrine responses to the insulin tolerance test and patient characteristics in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2004 Apr;56(4):419-24.
19. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome: in vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest*. 1992 Dec;102(6):1716-22.
20. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpfen JL, van de Putte EM. Fatigue in teenagers on the interNET--the FITNET trial: A randomized clinical trial of web-based cognitive behavioural therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: Study protocol. *BMC Neurol*. 2011;11:23-30.
21. Marshall R, Paul L, Wood L. The search for pain relief in people with chronic fatigue syndrome: A descriptive study. *Physiother Theory Pract*. 2011 Jul;27(5):373-8.
22. Tovbushenko MP, Merkulova GA, Anashkin VV, Vagaitseva EA. Effectiveness of medical rehabilitation in patients with chronic fatigue syndrome at a health resort. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2010 Mar;2(2):16-8.

23. Jacobson E. Structural integration, an alternative method of manual therapy and sensorimotor education. *J Altern Complement Med.* 2011 Oct;17(10):891-9.
24. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2011 Oct 7;11:87-95.
25. Lord RS, Bralley JA. Chronic fatigue and amino acids. In: *Laboratory Evaluations for Integrative and Functional Medicine.* 2 ed. Duluth: Metametrix Institute; 1994. p. 46-74.
26. Tamizi B. Treatment of chronic fatigue syndrome by dietary supplementation with omega-3 fatty acids--a good idea? *Med Hypotheses.* 2002 Mar;58(3):249-50.
27. Sathyapalan T, Beckett S, Rigby AS, Mellor DD, Atkin SL. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutr J.* 2010 Nov 22;9:55-63.
28. Werbach MR. Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Altern Med Rev.* 2000 Apr;5(2):93-108.
29. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G, Van Der Zee L, Van Der Meer JW. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: A double-blind randomized controlled trial. *QJM.* 2002 Oct;95(10):677-83.
30. Nuñez M, Fernandez-Sola J, Nuñez E, Fernandez-Huerta JM, Godas-Sieso T, Gomez-Gil E. Health-related quality of life in patients with chronic

fatigue syndrome: Group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment: A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol*. 2011 Mar;30(3):381-9.

31. Vrolix R, van Meijl LE, Mensink RP. The metabolic syndrome in relation with the glycemic index and the glycemic load. *Physiol Behav*. 2008 May 23;94(2):293-9.

32. Mendelson SD. *Metabolic syndrome and psychiatric illness*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2008.

33. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 15;57(11):1299-313.

34. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1369-7.

35. Nanri H, Nakamura K, Hara M, Higaki Y, Imaizumi T, Taguchi N, et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in japanese men and women. *J Epidemiol*. 2011 Mar 5;21(2):122-31.

36. Frayn KN. *Regulación del metabolismo*. Barcelona: Ediciones Omega; 1998.

37. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799-806.

38. Miró MJ, Palacios E. Integración del metabolismo: Función del páncreas en la regulación del metabolismo. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005.
39. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010 May 15;1(2):36-47.
40. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007 Aug;86(2):285-300.
41. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: Association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004 Oct;14(5):228-32.
42. Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Zamora-Ustaran A. The relationship between the metabolic syndrome and energy-utilization deficit in the pathogenesis of obesity-induced osteoarthritis. *Med Hypotheses*. 2007;69(4):860-8.
43. Loevinger BL, Muller D, Alonso C, Coe CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. *Metabolism*. 2007 Jan;56(1):87-93.
44. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev*. 2005 Jun;18(1):145-71.
45. Neuhouwer ML, Tinker LF, Thomson C, Caan B, Horn LV, Snetselaar L, et al. Development of a glycemic index database for food frequency questionnaires used in epidemiologic studies. *J Nutr*. 2006 Jun;136(6):1604-9.

46. Aston LM. Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc.* 2006 Feb;65(1):125-34.
47. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001 Mar;73(3):560-6.
48. Flood A, Subar AF, Hull SG, Zimmerman TP, Jenkins DJ, Schatzkin A. Methodology for adding glycemic load values to the national cancer institute diet history questionnaire database. *J Am Diet Assoc.* 2006 Mar;106(3):393-402.
49. J.García Conde, J.Merino Sánchez, J.González Macías. *Patología general. semiología clínica y fisiopatología.* Madrid: ; 2003.
50. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002 Jul;19(7):527-34.
51. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):911-9
52. Zamora R, Andrés C, Lamuela RM. *Resveratrol: marcador biològic i dietètic de consum de vi (tesi doctoral).* Barcelona. Universidad de Barcelona; 2008.
53. Arija V, Fernández-Ballart J. *Métodos de valoración del consumo alimentario.* En: Salas-Salvadó J, Bonada-Sanjaume A, Trallero-Casañas R,

Saló-Solá. Dietética Clínica. 2 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2008. p. 65-82.

54. Aranceta J, Serra L. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en España. En: Aranceta J, Serra L. Nutrición y salud pública, métodos, bases científicas y aplicaciones. 2 ed. Barcelona: Masson; 1995. p. 623-630

55. Lin JM, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, Belue R, Reeves WC. Further validation of the multidimensional fatigue inventory in a US adult population sample. Popul Health Metr. 2009 Dec 15;7:18-23.

56. Pérez N. Tratamiento de los trastornos de ansiedad: Diseño y evaluación de una intervención grupal basada en la inteligencia emocional (tesis doctoral). Barcelona: Universidad Ramón Llull; 2009.

57. Maloney EM, Boneva RS, Lin JM, Reeves WC. Chronic fatigue syndrome is associated with metabolic syndrome: Results from a case-control study in georgia. Metabolism. 2010 Sep;59(9):1351-7.

58. Bruce S, Mc Ewen PD. Protective and damaging effects of mediators of stress. N Engl J Med. 1998;338:171-8.

59. Unger J. Diabetes management in the primary care setting. 1 ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2007.

60. López J, Fernández A. Fisiología del ejercicio. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2006.

61. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome: in vivo

assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest*. 1992 Dec;102(6):1716-22.

62. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005 Jun;9(3):211-24.

63. Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hebuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut*. 2002 Sep;51(3):434-9.

64. Grant JE, Velde MS, Buchwald D. Analysis of dietary intake and selected nutrient concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *J Am Diet Assoc*. 1996 Apr;96(4):383-6.

65. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: Definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391-406.

66. Arija Val V, Babio N, Ferrer M. Instrumentos y herramientas en la valoración del consumo alimentario. Taller precongreso. III Congreso de la asociación española de Dietistas - Nutricionistas. Madrid; 2006.

67. Farran F, Zamora R, Cervera P, CESNID. Tablas de porciones. En: Farran F, Zamora R, Cervera P, CESNID. Tablas de composición de alimentos del CESNID. Barcelona: McGraw-Hill/Interamericana de España y Edicions Universitat de Barcelona; 2004. p. 175-179.

68. Carbajal A, Sánchez-Muñiz FJ. Guía de Prácticas. En: García-Arias MT, García-Fernández MC, Editores. *Nutrición y Dietética*. Universidad de León: Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales; 2003. p. 1 - 130.

69. Salvador G. Tablas de medidas caseras de alimentos. En: Salas-Salvador J, Bonada A, Trallero R, Saló ME, Editores. Nutrición y dietética clínica. 2 ed. Elsevier España. Barcelona; Masson; 2008. p. 557.
70. Favier A, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Table de composition. In: Jean-Claude F. Répertoire general des aliments. Paris: Lavoisier-INRA; 1997
71. Mataix J. Tabla de composición de alimentos española. Granada: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada; 1995.
72. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values. Diabetes Care. 2008 Dec;31(12):2281-3.
73. Miján de la Torre A. Técnicas y métodos de investigación en nutrición humana. Barcelona: Glosa; 2002.
74. Anan F, Masaki T, Eto T, Fukunaga N, Iwao T, Kaneda K, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are associated with pulse pressure in patients with impaired glucose tolerance and essential hypertension. Hypertens Res. 2008 Aug;31(8):1565-71.
75. Krupp LB, Larocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3.
76. Bulbena A, Berrios GE, Fernández P. Medición clínica en psiquiatría y psicología. Madrid: Editorial Masson; 2000.

77. Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: A systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jan;37(1):107-28.
78. Bruce B, Fries JF. The stanford health assessment questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1:20-27.
79. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI: Cuestionario de ansiedad estado - rasgo. Madrid: TEA ediciones; 2008.
80. Beaton GH, Milner J, McGuire V, Feather TE, Little JA. Source of variance in 24-hour dietary recall data: Implications for nutrition study design and interpretation. carbohydrate sources, vitamins, and minerals. *Am J Clin Nutr*. 1983 Jun;37(6):986-95.
81. Block G. A review of validations of dietary assessment methods. *Am J Epidemiol*. 1982; 115(4):492-505
82. Hong J, Smith RR, Harvey AE, Nuñez NP. Alcohol consumption promotes insulin sensitivity without affecting body fat levels. *Int J Obes*. 2009 Feb;33(2):197-203.
83. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, et al. Alcohol consumption is inversely correlated with insulin resistance, independent of metabolic syndrome factors and fatty liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):808-13.

84. Shafrir E, Ziv E, Mosthaf L. Nutritionally induced insulin resistance and receptor defect leading to beta-cell failure in animal models. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Nov 18;892:223-46.
85. Haap M, Machann J, Friedeburg C, Schick F, Stefan N, Schwenzer NF, et al. Insulin sensitivity and liver fat: Role of iron load. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):958-61.
86. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol.* 2011 Oct;55(4):920-32
87. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem.* 2003 Sep;14(9):492-506.
88. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002 Jul;19(7):527-34.
89. Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2009 Nov 12;7:96-105.
90. Valentine RJ, Woods JA, McAuley E, Dantzer R, Evans EM. The associations of adiposity, physical activity and inflammation with fatigue in older adults. *Brain Behav Immun.* 2011 Oct;25(7):1482-90
91. Nicolson GL. Metabolic syndrome and mitochondrial function: Molecular replacement and antioxidant supplements to prevent membrane peroxidation and restore mitochondrial function. *J Cell Biochem.* 2007 Apr 15;100(6):1352-69.

9. ANNEXES

9.1. Annex 1. Anamnesi i examen clínic

Data:

ID:

Dades sociodemogràfiques i hàbits

Professió

Situació laboral i familiar

Horari laboral

Activitat física. SI/NO

Hores dedicades a la setmana

Fumador o No fumador?

En cas afirmatiu, quantitat

Dades d'interès

Menstruació. SI/NO

Caràcter: Introvertit (del 0 al 10) / extrovertit (del 0 al 10)

Qualitat de la son: (marcar del 0 al 10)

son reparador

son no reparador

Diagnòstic Mèdic

Diagnòstic Mèdic

Data

Patologies associades

Antecedents Personals

Antecedents familiars

Medicació habitual

Està sotmès a algun tipus de tractament? SI/NO

Quin?

Hàbits alimentaris

Pateix algun tipus de trastorn alimentari psicopatològic (anorèxia, bulímia)?

*Està sotmès a dieta? SI/NO
En cas afirmatiu. Quina)*

Quan de temps fa que segueix els mateixos hàbits alimentaris?

Observacions

EXÀMEN CLÍNIC

Dades antropomètriques

Perímetre cintura

Pes

Alçada

IMC

Proves específiques

Tensió arterial

EVA. Del 0 al 10. La última setmana de promig, quina sensació de fatiga pensa que ha tingut.

Pren algun tipus de medicament per millorar els següents paràmetres bioquímics?

- *Triglicèrids*
- *Colesterol*
- *Glucosa basal*

Observacions

9.2. Annex 2. Registre aliments IG elevat

IG ELEVAT ID:

Productes de pastisseria

"donut"

"Tortitas"

Begudes

Beguda tipus "Fanta"^R

Cervesa

Llet d'arròs

Beguda tipus "Gatorade"^R

Beguda tipus "Isostar"^R

Beguda de salvat de civada

Cereals

Baguette

Pa de civada

Pa d'arròs

Pa de farina blanca de blat

Pa integral de blat

Pa libanès, Pita

Civada

"Gachas" de farina de blat de moro

Cuscus

Arròs

Cereals esmorçar

Cereals tipus "Chocapic"^R

Cereals tipus "Cornflakes"^R (Kellogg's)

Barreja de cereals tipus "Muesli"

Arròs inflatTM tipus "Kellogg's"

Cereals tipus "Special K"TM

Galetes

Galetes de blat

Galetes salades

Galetes de xocolata

Fruita

Plàtan

Pinya

Passes

Meló cru

Síndria crua

Vegetals

Patata

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Carmels

Caramels de goma
 Caramels tipus "Mars"^R
 Barres de cereals tipus "muesli"

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Crispetes

Crispetes per microones

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Sucres i siropes

Sucre
 Mel
 Maltosa
 Sacarosa

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Vegetals

Carbassa

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Altres

Xocolata
 Bombons
 Croissants
 Pastissos

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Begudes

Beguda tipus "Coca-cola"
 Beguda tipus "Nesquik"TM
 Brioix

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Pastisseria

Magdalenes

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Fruita

Kiwi
 Préssec en almívar

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Pasta

Pasta de blat de moro
 Pasta sola, sense altres aliments

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Altres

Barretes energètiques esportives
 Sopes instantànies

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

Vegetals

Blat de moro dolç

A DIARI	SETMANALMENT	MENSUALMENT

9.3. Annex 3. Escala d'Intensitat de Fatiga


ESCALA DE INTENSIDAD DE FATIGA (KRUPP)

ID

Consta de 9 ítems con respuesta tipo Likert con 7 posibilidades, de intensidad creciente y que puntúan entre 1 y 7. El total es la suma de la de todos los ítems.

1. Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado	1-2-3-4-5-6-7
2. El ejercicio me produce fatiga	1-2-3-4-5-6-7
3. Me fatigo fácilmente	1-2-3-4-5-6-7
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico	1-2-3-4-5-6-7
5. La fatiga me produce con frecuencia problemas	1-2-3-4-5-6-7
6. La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado	1-2-3-4-5-6-7
7. La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.	1-2-3-4-5-6-7
8. La fatiga es uno de los tres síntomas que más me incapacitan	1-2-3-4-5-6-7
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social	1-2-3-4-5-6-7

9.4. Annex 4. Questionari HAQ



Institut de Reumatologia Barcelona

IDENTIFICADOR:

HAQ

Es usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
1. ¿Vestirse solo incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?				
2. ¿Enjabonarse la cabeza?				
3. ¿Levantarse de una silla sin brazos?				
4. ¿Acostarse y levantarse de la cama?				
5. ¿Cortar un filete de carne?				
6. ¿Abrir un cartón de leche nuevo?				
7. ¿Servirse la bebida?				
8. ¿Caminar fuera de casa por un terreno llano?				
9. ¿Bubir cinco secciones?				
10. ¿Lavarse y afeitarse todo el cuerpo?				
11. ¿Sentarse y levantarse del retrete?				
12. ¿Ducharse?				
13. ¿Coger un paquete de sillas de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?				
14. ¿Agacharse y recoger ropa del suelo?				
15. ¿Abrir la puerta de un coche?				
16. ¿Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?				
17. ¿Abrir y cerrar las grifos?				
18. ¿Hacer los recados y las compras?				
19. ¿Entrar y salir del coche?				
20. ¿Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?				

9.5. Annex 5. Qüestionari STAI

STAI

Apellidos y nombre:

Eñail: Sexo: Varón Mujer Fecha: / /

Centro: Curso/puesto:

Otros datos:

A-E		Nada	Algo	Bastante	Mucho
1	Me siento calmado.	0	1	2	3
2	Me siento seguro.	0	1	2	3
3	Estoy tenso.	0	1	2	3
4	Estoy contrariado.	0	1	2	3
5	Me siento cómodo (estoy a gusto).	0	1	2	3
6	Me siento alterado.	0	1	2	3
7	Estoy preocupado por posibles desgracias futuras.	0	1	2	3
8	Me siento descansado.	0	1	2	3
9	Me siento angustiado.	0	1	2	3
10	Me siento confortable.	0	1	2	3
11	Tengo confianza en mí mismo.	0	1	2	3
12	Me siento nervioso.	0	1	2	3
13	Estoy desasosegado.	0	1	2	3
14	Me siento muy "atado" (como oprimido).	0	1	2	3
15	Estoy relajado.	0	1	2	3
16	Me siento satisfecho.	0	1	2	3
17	Estoy preocupado.	0	1	2	3
18	Me siento aturdido y sobreexcitado.	0	1	2	3
19	Me siento alegre.	0	1	2	3
20	En este momento me siento bien.	0	1	2	3

A-R		Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
21	Me siento bien.	0	1	2	3
22	Me canso rápidamente.	0	1	2	3
23	Siento ganas de llorar.	0	1	2	3
24	Me gustaría ser tan feliz como otros.	0	1	2	3
25	Pierdo oportunidades por no decidirme pronto.	0	1	2	3
26	Me siento descansado.	0	1	2	3
27	Soy una persona tranquila, serena y sosegada.	0	1	2	3
28	Veó que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas.	0	1	2	3
29	Me preocupo demasiado por cosas sin importancia.	0	1	2	3
30	Soy feliz.	0	1	2	3
31	Suelo tomar las cosas demasiado seriamente.	0	1	2	3
32	Me falta confianza en mí mismo.	0	1	2	3
33	Me siento seguro.	0	1	2	3
34	Evito enfrentarme a las crisis o dificultades.	0	1	2	3
35	Me siento triste (melancólico).	0	1	2	3
36	Estoy satisfecho.	0	1	2	3
37	Me rondan y molestan pensamientos sin importancia.	0	1	2	3
38	Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos.	0	1	2	3
39	Soy una persona estable.	0	1	2	3
40	Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado.	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA.

Autor: C. D. Spielberger.
 Copyright © 1982, 2008 by TEA Ediciones, S.A., Madrid, España - Este ejemplar está impreso en bloc triáng. Si le presentan otro en éntina negra es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE - Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso en España. Printed in Spain.

9.6. Annex 6. Full d'informació



DOCUMENT D'INFORMACIÓ AL PACIENT PARTICIPANT DE L'ESTUDI D'INVESTIGACIÓ

Núm.de l'estudi: G-01-NCP-10

Versió del protocol: 1.2

Data de la versió: 01/02/2010

Data de presentació: 01/02/2010

Títol: SÍNDROME METABÒLIC EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA
RELACIÓ AMB LA DIETA I LA INACTIVITAT FÍSICA

Investigador secundari: Montse Casals i Mata

Investigador principal: Núria Durany Pich

Tutor / Monitor: Núria Durany i Pich

Departament: Departament de Biologia Molecular i Cel.lular

Linia d'Investigació: Neurociències i Psicosomàtica (Facultat Medicina i Ciències de la Salut)

**Títol de la investigació: SÍNDROME METABÒLIC EN PACIENTS AMB FATIGA
CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA I LA INACTIVITAT FÍSICA**

Hem sol.licitat la vostra participació en un estudi d'investigació. Abans de decidir si hi voleu participar, és important que compregueu els motius pels quals es duu a terme la investigació: com s'utilitzarà la vostra informació, en què consistir  l'estudi i els possibles beneficis, riscos i molèsties que pugui comportar.

En cas que participeu en algun altre estudi, ho haureu de comunicar al responsable per a valorar si podeu participar en aquest.

QUINS SÓN ELS ANTECEDENTS I L'OBJECTIU D'AQUEST ESTUDI?

Existeix una intensa recerca m dica per determinar l'etiologia de la CFS però aquesta continua sent de causa desconeguda.

S'ha descrit que existeix una fatiga i una debilitat muscular induïda per la resistència a la insulina i la inflamació en pacients amb síndrome metabòlica. La intolerància a l'exercici,

pròpia dels pacients amb fatiga crònica, es podria relacionar doncs, amb la resistència a la insulina pròpia de la síndrome metabòlica.

L'objectiu d'aquest estudi és determinar si el percentatge de síndrome metabòlica és més elevat entre un grup de persones amb fatiga crònica respecte a un grup control.

TINC L'OBLIGACIÓ DE PARTICIPAR-HI?

La decisió sobre participar o no en la investigació us correspon a vosaltres. En el cas de no voler participar o bé el voleu abandonar, la qualitat de l'assistència que rebreu no quedarà afectada i es seguiran els protocols mèdics habituals de cada departament. Si hi decidiu participar, us lliurarem el formulari de consentiment informat per tal que el signeu.

Així mateix, la doctora que s'encarrega de dirigir l'estudi, Dra. Núria Durany i Pich, pot valorar que la vostra participació ja no us pot reportar cap tipus de benefici i decidir que us en retireu. Tanmateix, en cas que no seguïu les instruccions de la doctora de l'estudi, o per qualsevol altre motiu justificat, donarem per conclosa la vostra participació sense la necessitat del vostre consentiment.

Finalment, una vegada hagi conclòs la vostra participació, haureu de seguir els procediments indicats per la doctora per a garantir la vostra seguretat.

QUÈ PASSARÀ SI ACCEPTO PARTICIPAR-HI?

Haurà de complimentar uns qüestionaris, se li realitzarà una analítica i un examen clínic. També podrà tenir la opció de formar part, sempre que hi estigui d'acord, d'un grup que seguirà uns canvis dietètics en la seva dieta durant el transcurs de dos mesos. Si finalment forma part d'aquest grup, s'haurà de sotmetre a un segon examen físic, una segona analítica i complimentar per segona vegada els qüestionaris.

QUINES SÓN LES MEVES OBLIGACIONS?

Sotmetre's a aquest examen clínic i realitzar-se l'analítica, així com complimentar els qüestionaris. Si forma part del grup que farà la dieta, haurà de seguir la dieta durant dos mesos, i un cop transcorreguts els dos mesos, s'haurà de sotmetre a un segon examen físic, una segona analítica i complimentar per segona vegada els qüestionaris.

QUINS SÓN ELS POSSIBLES EFECTES SECUNDARIS, RISCS I MOLÈSTIES ASSOCIATS A LA PARTICIPACIÓ?

No rebrà cap tipus de tractament, per tant, no pot tenir cap tipus d'efecte secundari, només la molèstia derivada de la punxada que se li practicarà durant l'anàlisi sanguini.

QUINS SÓN ELS POSSIBLES BENEFICIS DE PARTICIPAR-HI?

El benefici immediat de participar en l'estudi és la vostra contribució en el coneixement i desenvolupament científic.

COM S'UTILITZARAN LES MEVES DADES DE L'ESTUDI?

Segons l'art. 3.6 del RD 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments, el tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal dels subjectes participants en l'assaig s'ajusten al que disposa la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

La doctora de l'estudi utilitzarà les vostres dades personals per a l'administració i la direcció de l'estudi, la investigació i les anàlisis estadístiques.

La doctora de l'estudi compartirà les dades personals demanades durant l'estudi amb l'empresa patrocinadora de l'estudi, que és Laboratoris LETI i l'Institut de Reumatologia de Barcelona. Aquestes dades, no inclouen ni el vostre nom ni la vostra adreça, sinó que la doctora de l'estudi assignarà un número de codi. Únicament la doctora de l'estudi i el seu equip investigador, tindran accés a la clau del codi que permet associar les dades de l'estudi amb vosaltres. No obstant això, laboratoris LETI, l'Institut de Reumatologia de Barcelona, autoritats reguladores, el comitè d'ètica independent o altres entitats de supervisió podran revisar les vostres dades personals. L'objectiu de les revisions esmentades és garantir la direcció adequada de l'estudi o la qualitat de les dades de l'estudi.

L'empresa patrocinadora pot utilitzar les vostres dades de l'estudi per a la investigació i el desenvolupament. Qualsevol ús continuat de les vostres dades de l'estudi per la doctora o de l'empresa patrocinadora tindrà les finalitats que es descriuen en aquest formulari. Si en retireu el consentiment d'utilitzar les vostres dades de l'estudi, no podreu continuar participant en la investigació. Heu de tenir en compte que els resultats de l'estudi poden aparèixer publicats en la bibliografia mèdica, si bé la vostra identitat no serà revelada. L'empresa patrocinadora és responsable del seu propi processament de les dades de l'estudi.

COM PUC ESTABLIR CONTACTE SI NECESSITO OBTENIR MÉS INFORMACIÓ O AJUDA?

Mitjançant la signatura d'aquest formulari, assentiu que heu estat informats de les característiques de l'estudi, heu entès la informació i la doctora ha clarificat tots els vostres dubtes.

En cas de patir un dany relacionat amb l'estudi o per obtenir resposta a qualsevol pregunta que pugui sorgir durant la investigació, poseu-vos en contacte amb la Dra. Nuria Durany i Pich, responsable dels estudis d'investigació Clínica.

Dra. Núria Durany i Pich
Coordinadora d'Investigació Clínica
Universitat Internacional de Catalunya
Adreça: c/ Josep Trueta, s/n, 08195, Sant Cugat del Vallès
Núm. de telèfon: 93 504 20 00

9.7. Annex 7. Fulls de consentiment informat de voluntaris i pacients



CONSENTIMENT INFORMAT VOLUNTARI

Núm. de l'estudi: G-01-NCP-10
Versió del protocol: 1.2
Data de la versió: 01/02/2010
Data de la presentació: 01/02/2010
T toll: SÍNDROME METABÒLIC EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA I LA INACTIVITAT FÍSICA

Investigador secundari: Montse Casals i Mata
Investigador principal: Núria Durany Pich
Tutor / Monitor: Núria Durany i Pich
Departament: Departament de Biologia Molecular i Cel·lular
Linia d'Investigació: Neurociències i Psicosomàtica (Facultat Medicina i Ciències de la Salut)
T toll de la investigació: SÍNDROME METABÒLIC EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA I LA INACTIVITAT FÍSICA

Jo, el Sr./la Sra.:.....

- He rebut informació verbal sobre els estudis i he llegit la informació escrita que s'hi adjunta, de la qual he rebut una còpia.
- He compr s el que se m'ha explicat.
- He pogut comentar els estudis i fer preguntes al professional responsable.
- Dono el meu consentiment per prendre part en els estudis i assumeixo que la meva participació és totalment voluntària.
- Entenc que em podr  retirar en qualsevol moment.
- Entenc que les meves dades s'utilitzaran en dos estudis.

Mitjançant la signatura d'aquest formulari de consentiment informat, dono el meu consentiment perquè les meves dades personals es puguin utilitzar com s'ha descrit en aquest formulari de consentiment, que s'ajusta al que disposa la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

Entenc que rebrà una còpia d'aquest formulari de consentiment informat.

Signatura del pacient o la pacient
Núm. de DNI

Data de la signatura

DECLARACIÓ DE LA INVESTIGADORA

La persona que signa aquest full de consentiment ha rebut, del professional, informació detallada de manera oral i escrita del procés i de la naturalesa d'aquest estudi d'investigació, i ha tingut l'oportunitat de preguntar qualsevol dubte pel que fa a la naturalesa, els riscos i els avantatges de la seva participació en aquest estudi.

Signatura de la investigadora
Nom: Montse Casals i Mata

Data de la signatura



CONSENTIMENT INFORMAT PACIENTS

Núm. de l'estudi: G-01-NCP-10
Versió del protocol: 1.2
Data de la versió: 01/02/2010
Data de la presentació: 01/02/2010
Títol: SÍNDROME METABÒLIC EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I LA SEVA RELACIÓ
AMB LA DIETA I LA INACTIVITAT FÍSICA

Investigador secundari: Montse Casals i Mata
Investigador principal: Núria Durany Pich
Tutor / Monitor: Núria Durany i Pich
Departament: Departament de Biologia Molecular i Cel·lular
Línia d'Investigació: Neurociències i Psicosomàtica (Facultat Medicina i Ciències de la Salut)
**Títol de la investigació: SÍNDROME METABÒLIC EN PACIENTS AMB FATIGA CRÒNICA I
LA SEVA RELACIÓ AMB LA DIETA I LA INACTIVITAT FÍSICA**

Jo, el Sr./la Sra.:

- He rebut informació verbal sobre els estudis i he llegit la informació escrita que s'hi adjunta, de la qual he rebut una còpia.
- He comprès el que se m'ha explicat.
- He pogut comentar els estudis i fer preguntes al professional responsable.
- Dono el meu consentiment per prendre part en els estudis i assumeixo que la meua participació és totalment voluntària.
- Entenc que em podré retirar en qualsevol moment sense que això afecti la meua futura assistència mèdica.
- Entenc que les meves dades s'utilitzaran en dos estudis.

Mitjançant la signatura d'aquest formulari de consentiment informat, dono el meu consentiment perquè les meves dades personals es puguin utilitzar com s'ha descrit en aquest formulari de consentiment, que s'ajusta al que disposa la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

Entenc que rebré una còpia d'aquest formulari de consentiment informat.

Signatura del pacient o la pacient
Núm. de DNI

Data de la signatura

DECLARACIÓ DE LA INVESTIGADORA

El pacient o la pacient que signa aquest full de consentiment ha rebut, del professional, informació detallada de manera oral i escrita del procés i de la naturalesa d'aquest estudi d'investigació, i ha tingut l'oportunitat de preguntar qualsevol dubte pel que fa a la naturalesa, els riscos i els avantatges de la seva participació en aquest estudi.

Signatura de la investigadora
Nom: Montse Casals i Mata

Data de la signatura

9.8. Annex 8. Comitè ètica CEIC

CEIC Comitè Ètic
d'Investigació Clínica
Clínica Universitària d'Odontologia
Universitat Internacional de Catalunya

CARTA APROVACIÓ ESTUDI PEL CEIC

Número de l'estudi: G-01-NCP-10
Versió del protocol:1.2
Data de la versió:07/02/2011
Títol:"Síndrome metabòlic en pacients amb fatiga crònica i la seva relació amb la dieta i la inactivitat física"

Sant Cugat del Vallès, 22 de febrer de 2011

Dra. Victoria Arika i Val

Referència: "Síndrome metabòlic en pacients amb fatiga crònica i la seva relació amb la dieta i la inactivitat física"

Benvolguda Doctora,

Els membres del CEIC de la Clínica Universitària d'Odontologia, els hi agraeixen l'aportació científica en el camp de la investigació i la presentació del Protocol en aquest Comitè per a la seva avaluació.

Valorades les noves aportacions realitzades a l'estudi, sol·licitades pel nostre CEIC, el passat dia 07 de febrer de 2011, li comuniquem que el dictamen final ha sigut FAVORABLE.

Quedem a la seva disposició per a qualsevol dubte o aclaració al respecte.

Atentament,


Sra. Imma Puga
Presidenta CEIC

9.9. Annex 9. Llistat aliments dieta

DIETA IG	
ALIMENTS A ELIMINAR	ALIMENTS QUE ELS PODEN SUBSTITUIR
"Donuts"	
"Tortitas"	
Beguda tipus "Fanta"	Aigua
Cervessa	Aigua
Llet d'arròs	Llet de vaca o de soja
Beguda tipus "Gatorade"	Aigua
Beguda tipus "Isostar"	Aigua
Beguda de salvat de civada	
Baguette, pa de farina blanca de blat	Pa blanc de blat sense gluten o pa blanc de sègol, que no siguin integrals
Pa de civada	
Pa d'arròs	
Pa integral de blat	
Pa libanès, Pita	
"Cachas" de farina de blat de moro	
"Cuscus"	
Arròs	Avena o arròs basmati
Cereals tipus "Chocapic"	All-Bran™, tots excepte el de flocs de blat
Cereals tipus "Cornflakes"	
Barreja de cereals tipus "Muesli"	
Arròs inflat	
Cereals tipus "Special K"	
Galetes de blat	
Galetes salades	
Galetes de xocolata	
Plàtan	Altres fruites
Pinya	
Passes	
Meló cru	Altres fruites
Síndria crua	
Patata al forn o bullida	Patates fregides
Carmels	
Barreta tipus Mars	
Barres de Muesli	
Crispetes per microones	
Sucre	Millor sacarina
Mel	
Meló cru	Altres fruites
Carbassa	
Xocolata	
Bombons	
Croissants	
Pastissos	
Begudes tipus "Cocacola"	Aigua
Brioix	
Magdalenes	
Kiwi	Altres fruites
Préssec en almíbar	
Pasta de blat de moro sense gluten	
Pasta sola	
Barretes energètiques esportives	

9.10. Annex 10. Article relacionat amb aquest treball d'investigació

9.10.1. Casals-Mata M, Martínez-Pintor F, Arija V. Relationship between diet, biomarkers of insulin resistance, and chronic fatigue. Article sotmès a la revista Rheumatology International



Rheumatology International

Clinical and Experimental Investigations

Abstract

Background: Chronic fatigue syndrome (CFS) can be related to muscle weakness caused by insulin resistance (IR). Some dietary factors can contribute to the development of IR. We evaluated the relationships between the habitual diet, biomarkers of IR, and CFS.

Methods: In this descriptive study, females (n=58) between the ages of 35 and 65 years diagnosed with CFS according to international criteria were compared with female controls (n=68) without CSF.

Variables compared were fatigue, food intake (using 24h dietary recall), the frequency of consumption of high glycemic index (GI) items and glycemic load (GL), HOMA model of insulin resistance, glucose, insulin, triglycerides, cholesterol, HDL-chol, LDL-chol, IL6, leptin and lactate.

Results: Bivariate analyses showed that, compared to control women, those with CFS consumed more cooking oil (p = 0.021), milk derivatives (p = 0.005), cereals (p = 0.011), sugars and sweetened drinks (p = 0.006), together with a higher frequency of consumption of high-GI food items (p = 0.043) and higher GL (p = 0.036), greater energy intake (p = 0.04), starches (p = 0.01), fiber (p = 0.04), alcohol (p=0.01). They had higher basal insulin (p = 0.05), IL6 (p = 0.05), triglycerides (p = 0.006) and diastolic blood pressure (p = 0.05). In the adjusted logistic regression, the associations persisted between CFS and higher consumption of sugar and sweetened drinks (OR = 1.004; 95%CI: 1.001-1.007). There was a direct relationship with insulin (OR = 2.655; 95%CI: 1.228-5.740) and leptin (OR= 1.050; 95%CI: 1.006-1.096) and indirect with HOMA (OD = 0.822; 95%CI: 0.698-0.969).

Conclusions: CFS is associated with an alimentation pattern of elevated GI and elevated levels of biomarkers of insulin resistance and inflammation.

Keywords: insulin resistance, chronic fatigue syndrome, diet, glycemic index

Introduction

Chronic fatigue syndrome (CFS) is characterized by profound fatigue of more than 6 months duration, of unknown etiology [1-7] that affects mainly women between 40 and 60 years of age [2].

CFS may be related to fatigue and muscular weakness caused by insulin resistance. Patients with insulin resistance have muscular contraction that is adversely affected, musculature that is weak and easily tired, elevated concentrations of cytokines that provoke greater resistance to insulin in the musculature [8], more fatigue [9], together with brain and behavioral changes resulting in central fatigue, sleep induction and asthenia [10].

Continued high consumption of high glycemic index (GI) carbohydrates can result in insulin resistance [10, 11] while habitual low consumption of high-GI foods, such as diets with low-GI content, contribute to a lowering of insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia and levels of non-essential fatty acids (NEFA) in the circulation [11, 12].

Despite relationships having been observed in some studies between diet and insulin resistance and between insulin resistance and fatigue, there is scant evidence of a relationship between diet and CFS. The majority of studies dealing with this relationship have been conducted from the point of view of treatment of CFS patients, specifically with reference to observed improvement with dietary supplements containing certain nutrients such as aminoacids, omega-3 fatty acids [13], high-dose vitamins, as well as many specialist dietary restrictions [6]. Also, several nutritional deficiencies of vitamins B and C, magnesium, sodium, zinc, L-tryptophan, L-carnitine, coenzyme Q10 and essential fatty acids have been observed in patients with CFS [14]. However, it would of interest to assess the causal effect of diet on CFS. The habitual diet in patients with CFS has been studied, but these studies are neither current nor do they specify possible metabolic derangements associated with the condition [15]. Given the lack of studies evaluating the habitual diet of patients with chronic fatigue and metabolic changes related with insulin resistance, we sought to evaluate the relationship between habitual diet and biomarkers related to insulin resistance in patients with CFS.

Methodology

Study design

The study is descriptive, conducted between Jan. 2011 and Oct. 2011. The group of cases was composed of women between the ages of 35 and 65 years

diagnosed as having CFS according to the CDC criteria [1] and the recommendations of the International CFS Study group of 2003 which modified various aspects of the 1994 definition [16].

Exclusion criteria were: diseases potentially resulting in fatigue (according to international criteria), diabetes, and being enrolled in a dietary intervention at the time of the present study.

All patients with CFS (n = 68) attending the outpatient clinic at the Barcelona Rheumatology Institute [*Instituto de Reumatología de Barcelona; IRB*] in the 6 months prior to commencement of the study were approached to participate. The patients were examined by the same rheumatologist and a physiotherapist of the research team specializing in nutrition to verify the diagnosis and suitability (inclusion and exclusion criteria) for recruitment of the patient and control individuals into the study. Of the 68 patients selected, 10 did not provide consent to participation, 8 did not fulfill the inclusion criteria and 9 had one or other of the exclusion criteria; the remaining 41 were recruited into the study. Of 70 individuals selected as controls, 2 refused consent and 2 fulfilled one or other of the exclusion criteria; the remaining 66 individuals constitute the control group. The control group was composed of female volunteers without CFS from the same geographic zone, with similar age and BMI, who were attending a general physiotherapy outpatient department.

Informed consent was obtained from all participants. The protocol for the study was approved by the Clinical Investigation Ethics Committee of the University Dental Clinic of the International University of Catalunya; the institution with oversight of the study program. The ethics committee has received accreditation from the Autonomous Government of Catalunya.

Variables

All the participants were assessed over 3 outpatient visits within a 15 day period of the study. The variables addressed were:

Anamnesis: socio-demographic data, employment, family and life-style

Clinical history: record of associated pathologies, treatment medications, habitual diet

Clinical examination: blood pressure, anthropometric data (waist measurement, weight, height). Blood pressure was taken seated after a 30 minute rest. With the participant standing-up, waist circumference was measured at the height of the last rib and the anterior-superior iliac crest using a non-extensible metric tape measure. Weight was measured with a mechanical beam balance with weights of 100 x 100g. Height was measured

against a wall-mounted stadiometer ranging from 60 to 230 cm in 1 mm gradations. The BMI was calculated as the weight in kg \div height in m².

Fatigue was recorded on the Fatigue Severity Scale (FSS) and the Analogue Evaluation Scale [15, 17]. The biochemical parameters determined were: triglycerides, HDL-chol, basal glucose using standard clinical chemistry methods. Lactate was measured with an UV-visible spectrometer; basal insulin with chemiluminescence; cytokines IL6 and leptin with enzyme immunoassay (ELISA). LDL-chol was calculated using the Friedwald formula. Insulin resistance was calculated as the HOMA index from a single basal sample [18, 19] using the formula: $HOMA = (\text{basal plasma insulin in } \mu\text{U/mL} \times \text{basal plasma glucose in mmol/L}) \div 22.5$. All laboratory analyses were performed by Laboratorios Echevarne (Barcelona y Sant Cugat, Spain). To evaluate the nutritional composition of diet consumed by the participants, we used a 3-day dietary record (2 working days and 1 day of a weekend or holiday). The nutrient composition of the diet was calculated using the *Répertoire Général Des Aliments* database [20] and complemented with a Spanish food composition database [21].

Foods were classified according to their nutritional composition into the following groups: meat, eggs, fish, milk products (including milk, yoghurt, cheeses), visible fats (including oils, margarine, butter) cereals (including bread, rice, pasta, pastry) potatoes and tubers, legumes, vegetables, fruit, juices, sugars and sweetened soft drinks (including table sugar, chocolate, sweets), and alcoholic beverages. To facilitate quantifying the portions consumed, we showed each participant a photograph album of food items and dishes prepared by the research team, together with tables of weights of home-prepared meals and portions of usually-consumed foods [22].

The daily frequencies of consumption of 50 food items with the highest GI were recorded and, from which, the GL was calculated [23].

Statistical analyses

The results are presented as percentages and means and standard deviation (SD). The Student *t*-test and analysis of variance (ANOVA) were used to compare the quantitative data, and the χ^2 test to compare categorical variables. Before applying these statistical analyses, we tested whether the data followed normal distributions. Non-parametric tests were applied in case the variable followed a non-normal distribution.

To evaluate the relationship between diet and the presence of CFS, we applied four logistic regression models in which the dependent variable was CFS (no = 0, yes = 1). In the 1st logistic regression model the independent

variables were the groups of food items that were related with CFS in previous studies and in the bivariate analysis in the present study. These were: sugars and sweetened drinks, oils, dried fruits, cereals, milk products and alcoholic beverages. In the 2nd regression model, the independent variables were biomarkers related to insulin resistance (insulin and HOMA). In the 3rd regression model, the independent variables were inflammatory cytokines (IL6 and leptin). A 4th logistic regression model used the lipid profile, but no significant relationships were observed.

In all 4 models used, the variables were adjusted for age (years), waist circumference (cm), energy intake (kcal), tobacco consumption (cigarettes/day), physical activity (hours/week) and blood pressure (mmHg). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The SPSS program (version 17 for Windows) was used throughout.

Results

Table 1 summarizes the general characteristics of the participants in the study. Clearly, the two groups had significantly different levels of fatigue; the level being higher in the group with CFS ($p < 0.001$). The control group individuals and those in the CFS group were similar in relation to age (50.7 ± 10.8 vs. 52.5 ± 8.5 years), civil status, number of offspring, socio-economic level, anthropometry (weight, height, waist circumference, BMI), physical activity and the consumption of tobacco. Conversely, there were less individuals in current employment in the patient group ($p < 0.001$).

Table 1. General characteristics of the patients with chronic fatigue (CFS) vs. control group

Characteristics	CFS		No-CFS		p
	N= 41		N= 66		
	Mean	SD	Mean	SD	
Fatigue; score					
Fatigue Severity Scale	53.3	± 9.4	17.7	± 6.5	<0.001
Analogue Valuation Scale	7.5	± 1.5	3.3	± 2.4	<0.001

Age; years	52.5	± 8.5	50.7	± 10.8	0.349
Civil status; %					
Married	76.9		84.8		
Single	10.3		6.1		0.583
Separated, divorced, widowed	12.8		9.1		
Children; %					
None	7.6		9.5		0.752
One/two	21.9		38.1		
Three/four	7.6		15.2		
Socio-economic level					
Low; %	17.9		24.2		
Medium; %	76.9		69.7		0.781
High; %	5.1		6.1		
Employment status *; %					
Employed	34.1		78.8		<0.001
Unemployed	34.1		21.2		
Sick leave	31.7		0		
Work hours; h/week	30.4	± 12.4	34.5	± 11.7	0.297
Physical activity; h/week	2.1	± 2.7	1.7	± 3.7	0.601

Tobacco; cigarettes/d	1.9	± 6.0	0.3	± 2.4	0.105
-----------------------	-----	-------	-----	-------	-------

Anthropometry

Waist circumference; cm	92.1	± 14.6	90.8	± 11.8	0.637
Weight; kg	71.9	± 13.8	69.5	± 12.4	0.361
Height; cm	159.7	± 6.5	158.3	± 5.4	0.221
BMI; kg/m ²	28.2	± 5.7	27.7	± 4.8	0.630

Table 2 highlights the elevated consumption in the CFS group compared to the control group in relation to oil ($p = 0.021$), cereals ($p = 0.011$), sugars and sweetened drinks ($p = 0.006$) and alcoholic beverages ($p = 0.050$), as well as the lower consumption of milk products ($p = 0.006$). There was a higher frequency of consumption of items with high-GI in the CFS group compared to control ($p = 0.043$). This consumption of high-GI foods was reflected in the higher GL in the CFS group ($p = 0.036$).

Table 2. Alimentation in patients with chronic fatigue (CFS) and control group

Variables	CFS		No CFS		P
	N= 41		N= 66		
	Mean	SD	Mean	SD	
Meat; g	113.4	± 60.6	138.6	± 80.7	0.089
Eggs; g	16.9	± 17.4	17.1	± 17.8	0.956
Fish; g	80.7	± 60.4	71	± 68.2	0.458
Milk products; g	211.6	± 167.7	298.7	± 150.4	0.006

Oil; ml	30.4	± 16.7	23.3	± 11.9	0.021
Dried fruit; g	7.5	± 15.4	2.9	± 5.3	0.075
Cereals; g	204.8	± 100.9	155	± 93.5	0.011
Potatoes and tubers; g	48.3	± 53.0	46.4	± 57.7	0.864
Legumes; g	8.3	± 17.5	9.5	± 15.4	0.714
Vegetables; g	166.1	± 111.8	150.2	± 93.2	0.429
Fruit; g	187.9	± 139.7	216.7	± 143.3	0.311
Juices; ml	49.3	± 73.7	40.7	± 63.6	0.522
Sugars and sweetened drinks; ml	335.3	± 295.8	192.9	± 150.7	0.006
Alcoholic drinks and wine; ml	79.2	± 104.4	42.2	± 72.4	0.05
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
High-GI food items					
Frequency of consumption	8.8	± 3.9	7.3	± 3.3	0.043
Glycemic load	111,6	± 57.1	90.9	± 42.9	0.036

Energy intake, macronutrients and micronutrients and the nutritional equilibrium are summarized in Table 3. Of note is that the CFS group had a higher energy intake ($p = 0.040$) and glucides ($p = 0.016$), starches ($p = 0.006$), dietary fiber ($p = 0.038$), alcohol ($p = 0.014$), iron ($p = 0.049$) and vitamin E ($p = 0.042$), as well as a lower intake of calcium ($p = 0.042$) and riboflavin ($p = 0.014$) relative to the control group. The energy derived from proteins was lower and that from the starches was higher in the CFS group compared to control.

Table 3. Habitual diet in patients with chronic fatigue (CFS) and control group

Dietary variables	CFS		No CFS		P
	N= 41		N= 66		
	Mean	SD	Mean	SD	
Energy intake and macronutrients					
Energy; Kcal	1824.4	± 472.0	1626.6	± 484.0	0.04
Proteins; g	76.9	± 17.3	76.4	± 19.7	0.883
Glucides; g	198.9	± 72.7	166.2	± 63.4	0.016
Sugars; g	82	± 37.0	72.3	± 29.9	0.14
Starch; g	98.4	± 46.1	75	± 38.8	0.006
Lipids; g	75.6	± 24.7	70.4	± 25.6	0.309
SFA; g	22.9	± 9.0	22.3	± 9.1	0.733
MUFA; g	37.1	± 14.3	33.3	± 14.5	0.192
PUFA; g	9	± 3.1	8.5	± 3.1	0.478
Nutritional balance					
Proteins; %	17.5	± 4.5	19.5	± 4.6	0.033
Glucides; %	43.2	± 8.4	40.4	± 7.8	0.092
Sugars; %	18.3	± 7.1	18	± 6.6	0.844
Starch; %	21.1	± 6.5	17.9	± 6.3	0.013

Lipids; %	37.1	± 7.6	38.6	± 6.2	0.272
SFA; %	11.2	± 3.5	12.2	± 2.9	0.133
MUFA; %	18.1	± 4.7	18.1	± 4.3	0.971
PUFA; %	4.4	± 1.1	4.8	± 1.4	0.185
Dietary fiber; g	16.9	± 5.4	14.7	± 5.0	0.038
Cholesterol; mg	273.6	± 108.3	279.7	± 114.2	0.785
Alcohol; mg	5.6	± 6.4	2.7	± 4.1	0.014
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
Micronutrients					
Calcium; mg	624.5	± 194.0	717.1	± 239.4	0.042
Iron; mg	12.1	± 4.5	10.6	± 3.4	0.049
Vitamin A					
β-carotenoids; μg	2169.8	± 2340.7	1883.3	± 1323.5	0.477
Retinoids; μg	215.7	± 134.7	514.7	± 1646.3	0.249
Vitamin D; μg	2.6	± 2.8	2.4	± 4.3	0.596
Vitamin E; mg	8.3	± 2.8	7.2	± 2.9	0.042
Vitamin C; mg	128.1	± 72.4	110.8	± 65.5	0.207
Thiamin; mg	1.2	± 0.6	1.2	± 0.4	0.480
Riboflavin; mg	1.3	± 0.4	1.6	± 0.07	0.014
Niacin; mg	18.1	± 5.6	18.5	± 5.5	0.786

Pantothenic acid; mg	3.9	± 0.9	4.1	± 1.4	0.316
Vitamin B6; mg	1.7	± 0.51	1.61	± 0.4	0.252
..					
Vitamin B12; µg	4.4	± 2.9	5.4	± 4.9	0.264
Folate; µg	278.8	± 98.0	276	± 94.4	0.887

As highlighted in Table 4, the group with CFS had higher values of basal insulin ($p = 0.05$), triglycerides ($p = 0.006$), IL6 ($p = 0.047$) and diastolic pressure ($p = 0.05$) compared to the control group.

Table 4. Biomarkers in patients with chronic fatigue (CFS) and control group

Biomarkers	CFS		No CFS		P
	N= 41		N= 66		
	Mean	SD	Mean	SD	
Glycemic status					
Basal glucose; mg/dL	91.1	± 9.0	94.2	± 8.8	0.081
Basal insulin; µU/mL	8.5	± 5.1	6.6	± 4.8	0.05
HOMA	35	± 22.5	28.6	± 22.8	0.163
Lipid status					
Triglycerides; mg/dL	120.8	± 62.9	90.9	± 46.4	0.006
HDL-Chol; mg/dL	64.4	± 18.3	60.7	± 11.9	0.247
LDL-Chol; mg/dL	141.8	± 35.7	135.4	± 32.3	0.332

Inflammation status					
IL6; pg/mL	4.1	± 8.1	1.1	± 0.6	0.047
Leptin; ng/mL	36.2	± 28.8	25.5	± 13.3	0.071
Acid					
Lactate; mg/dL	9	± 4.6	8.2	± 3.0	0.322
Blood pressure					
Systolic; mmHg	12.9	± 1.8	12.9	± 2.2	0.928
Diastolic; mmHg	8.1	± 1.2	7.6	± 1.1	0.050

HDL-Chol: high density lipoprotein-cholesterol; LDL-Chol: low density lipoprotein-cholesterol

Table 5 summarizes the results of the 4 logistic regression models evaluating the relationship between the presence of CFS and a) the food item consumption; b) biomarkers related to the glycemic profile; c) inflammatory cytokines; d) biomarkers related to lipid profile. We observed that the CFS group had a higher consumption of glucose and sweetened drinks (OR = 1.004; 95%CI = 1.001- 1.007; p = 0.014) and of oils (OR = 1.075; 95%CI = 1.011–1.144; p = 0.021) according to the R2 model of Nagelkerke = 44.7% and p = 0.002. We observed a higher insulin resistance in the CFS group in relation to the values of glycemic profile biomarkers: higher insulin (OR = 2.655; 95%CI = 1.228-5.740; p = 0.013) and higher HOMA (OR = 0.822; 95%CI = 0.698-0.969; p = 0.020) according to the R2 model of Nagelkerke = 27% and p = 0.031. Also, the CFS group had higher leptin levels (OR = 1.050; 95%CI = 1.006-1.096; p = 0.026). The model that evaluated the relationship between CFS and lipid profile markers was not statistically significant (Nagelkerke R2 = 25% and p = 0.083).

Table 5. Odds ratio of CFS in the 4 multiple linear regressions according to dietary intake, insulin resistance, inflammatory cytokines and lipid profile

Variable	p	Exp (B)	95%CI limits for Exp (B)	
			Lower	Upper
Dietary intake				
Sugars and sweetened drinks	0.014	1.004	1.001	1.007
Oils	0.021	1.075	1.011	1.144
Dried fruits	0.052	1.086	0.999	1.180
Cereals	0.091	1.009	0.999	1.020
Milk products	0.169	0.997	0.993	1.001
Alcoholic drinks and wine	0.151	1.006	0.998	1.014
Nagelkerke $R^2 = 44.7\%$ and $p = 0.002$				
Insulin resistance				
Basal insulin	0.013	2.655	1.228	5.740
HOMA	0.02	0.822	0.698	0.969
Nagelkerke $R^2 = 27.6\%$ and $p = 0.031$				
Inflammatory cytokines				
Leptin	0.026	1.050	1.006	1.096

IL6	0.343	1.488	0.655	3.38
-----	-------	-------	-------	------

Nagelkerke $R^2 = 39.3\%$ and $p = 0.013$

Lipid profile

Triglycerides	0.054	1.014	1.000	1.028
HDL-Chol	0.175	1.030	0.987	1.074
LDL-Chol	0.88	1.001	0.984	1.018

Nagelkerke $R^2 = 25\%$ and $p = 0.083$

Variables adjusted for age, waist circumference, energy intake, tobacco consumption, physical activity and blood pressure

Discussion

The results of the present study highlighted relationships between the consumption of high-GI food items and IR with the presence of chronic fatigue in a group of women suffering from clinically confirmed CFS, compared to control individuals.

The selection of the study sample was based on the presence or absence of chronic fatigue. The group with CFS had severe fatigue i.e. 53.3 points on the FSS scale; a scale which identifies a score beyond 36 points as “severe” [16]. The group without CFS scored 17.7 points on the same scale.

The patients with CFS had similar characteristics to the group without CFS in relation to variables that have been highlighted by other studies (age, BMI, physical activity and tobacco use) as having an effect on the development of IR [10, 24]. The two groups were also similar with respect to family conditions and socioeconomic levels. In our study sample, the socioeconomic level described as “medium” was higher than in most other studies [4]. However, there was a difference in terms of employment in that, in general, employment was lower than in the general population. The unemployment status was ascribed to the presence of chronic fatigue [2, 3, 6].

The evaluation of dietary consumption (using the 24h recall method) and the frequency of consumption of high-GI food items, reflect the habitual dietary intake and not just the intake at the time of measurement. The method for assessing habitual food intake (the dietary recall method) has been validated internationally and shown to be the method with the appropriate level of accuracy to enable assessments of nutritional status to be made [25].

It is important to highlight the significantly higher intake of cereals ($p = 0.011$) sugars and sweetened drinks ($p = 0.006$) in the CFS group compared to the control group of individuals; items which are, according to international tables [23], high-GI food items. Further, according to the study by Zivkovic et al [24] the excessive consumption of fructose and glucose in sweetened drinks leads, in the long term, to the change in energy balance in the central nervous system that favors the increase in the consumption of calories, an increase in weight and a stimulation in the synthesis of fatty acids. This can induce an increase in IR as described in the study by Aston et al [12] in which increased levels of circulating NEFA were related to an intake rich in high-GI food items and/or rich in lipids resulting in an accumulation of lipids in the muscle skeleton and in the liver causing IR in these tissues.

In the group with CFS there was a higher frequency of consumption of high-GI food items ($p = 0.043$) which represent a higher GL ($p = 0.036$). This enables us to relate the consumption of these food items with the IR, which is higher in the group with CFS. Studies such as those of Mendelson [10], Reaven [11] and Aston [12] have already highlighted the relationship between the consumption of high-GI foods and IR and the metabolic syndrome (MetS). Our logistic regression analyses indicated that the relationships were maintained even after adjustment for confounding variables e.g. an OR: 1.004; 95%CI: 1.001-1.007 for sugars and sweetened drinks. In the groups of cereals, we observed a tendency, albeit non-significant, with OR: 1.009; 95%CI: 0.999-1.02; $p = 0.09$. These observations suggest that these food items are risk factors for CFS.

The intake of fiber can diminish the GI [10, 12] and of note was that the CFS group in our study had a higher intake of fiber which could have ameliorated the negative effect of the consumption of high-GI food on IR. The intake of alcohol ($p = 0.014$) derived from alcoholic beverages such as wine was higher ($p = 0.05$) in the CFS group. The effect of alcohol on insulin sensitivity is controversial since studies by Hong et al [26] have related the consumption of alcohol with improved sensitivity of insulin, while the studies of Gunji et al [27] propose the opposite.

The CFS group had an intake of energy ($p = 0.040$) and carbohydrates ($p = 0.016$) significantly higher than the control group. This could be a factor related with the appearance of IR, since several studies have related excess consumption of calories from carbohydrates as a factor related to the appearance of IR [10, 24]. However, none of these studies had related this intake with CFS. We were able to identify a possible effect of glucides derived mainly from starches, which were much higher in the CFS group ($p = 0.006$) together with a higher frequency of high-GI food item consumption ($p = 0.043$) and elevated GL ($p = 0.036$).

That the intake of fiber can help maintain the concentrations of glucose and of free fatty acids (FFA) in individuals with IR has been well documented [10, 24, 28]. As such, the higher consumption of fiber ($p = 0.04$) can have reduced the negative effect of the higher energy intake and sugars in the CFS group, described above.

The group with chronic fatigue had a higher intake of iron ($p = 0.05$). This coincides with recent studies that related excess iron with the causes of IR development [29, 30]. The group with CFS had a lower calcium intake ($p = 0.042$) than the control group, correlating with the lower consumption of milk products ($p = 0.006$) which, in turn, would influence blood pressure levels and circulating cholesterol concentrations. Vaskonen [31] demonstrated that calcium, potassium and magnesium decrease blood pressure, and that the combination of calcium and magnesium can decrease circulating blood cholesterol via the decrease in the absorption of saturated fatty acids from the diet.

In general, we observed that the women with CFS had a dietary pattern, energy intake and nutrition habits that promote IR i.e. a higher consumption of cereals, sugars and sweetened drinks, a higher frequency of consumption of high-GI foods, as well as a higher energy intake, sugars (specifically from starches) and iron, and low calcium.

Hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension and chronic sub-clinical inflammation are all associated with IR [19] and is why these factors were evaluated in the present study in combination with IR and diet. There were significant differences between the different biochemical parameters evaluated. Basal insulin was higher in the CFS group than control ($p = 0.05$) while basal glucose was similar, and within the limits of normality in the two groups. The study by Wallace [18] on IR, highlighted that the concentration of insulin should not be interpreted independently of the concentration of glucose [11].

As such, the insulin necessary to maintain normal levels of basal glucose was significantly higher in the group with chronic fatigue, as evidenced by a

trend towards insulin resistance in this group. This was reflected in the values of HOMA index as well (35 vs. 28.6) which, although not statistically significantly higher, did appear to be altered in the CFS group. Even when adjusted for confounding variables in the logistic regression analyses, higher levels of insulin (OR = 2.655; 95%CI = 1.228- 5.740; $p = 0.013$) and of HOMA (OR = 0.822; 95%CI = 0.698-0.969; $p = 0.020$) were observed to be associated with a higher risk of CFS.

Secretion of insulin is pulsate and the optimum value to calculate HOMA needs to be a mean of three measurements in samples taken at intervals of 5 minutes. But, as in our study, several investigators use a single baseline sample [18].

Inflammatory cytokines IL6 ($p = 0.047$) and leptin (36.2 vs. 25.5; $p = 0.07$) were higher in subjects with CFS. Other studies have related the presence of several inflammatory cytokines to the increase in IR of the musculature [8], worsening of fatigue [8, 9] and the presence of low grade systemic inflammation with the deterioration of insulin action [19]. This relationship was observed as well when adjusted for confounding variables in the logistic regression analyses in which we observed OR: 1.050; 95%CI: 1.006-1.096 for leptin. Although we did not observe significantly different levels of lactate between the two groups in our study, the presence of intra-cellular acidosis [32] and elevated levels of lactate in the blood indicating a sub-optimum aerobic production of ATP have been described in patients with CFS [33].

IR is conducive to alterations such as dyslipidemia and hypertension [11, 18, 19]. In the present study we observed, in the CFS group, more elevated values of factors related to IR such as triglycerides ($p = 0.006$) and diastolic blood pressure ($p = 0.05$).

That basal insulin, triglycerides, diastolic blood pressure and interleukins are increased in the CFS group, is in accord with the hypothesis that IR can be implicated in the symptomatology of chronic fatigue. It has been documented that IR forms the bases of the patho-physiology of MetS [11, 18, 19]. Recent studies have related CFS with MetS, such as the study by Maloney et al. in 2010 in which an association between the two syndromes was demonstrated. As a possible explanation, the authors proposed that high levels of insulin activate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (one of the hypothetical causes of CFS) and the sympathetic nervous system (SNS). On the one hand, the HPA axis is vital in the construction of the physiological means of adaptation to changes or allostatic load.

This, in turn, is mediated by cortisol, noradrenalin, epinephrine and dehydroepiandrosterone and by the physiological effects derived from their

alterations. These alterations include variation in blood pressure, high-density lipoproteins, total cholesterol, glucose and waist-to-hip ratio (characteristics of MetS) [34]. Individuals with high allostatic load have a high predisposition to cardiovascular diseases and, even more so, to decreases in cognitive and physical function [35]. In the study of Maloney et al, individuals with CFS were more than 2-fold as likely as healthy controls to have a high level of allostatic load and MetS. The probability of having CFS increased with increasing levels of allostatic load in a significant dose-dependent manner. On the other hand, it is of note that an increase in SNS activation stimulates the production of IL6, TNF α of adipose tissue and of macrophages [34]. This coincides with our study findings of an increase in IL6 ($p = 0.047$) and diastolic blood pressure ($p = 0.05$) in the CFS group, relative to control

We did not observe statistically significant differences with respect to physical activity and tobacco habit and, hence, their effects on the biomarkers of IR (positive and negative, respectively) [10, 24] appear to be similar in both groups.

Conclusions

The women with CFS in our study had a dietary pattern that promoted insulin resistance. Of note was the high consumption of cereals, sugar and sweetened drinks, and a higher frequency of consumption of high-GI items, as well as higher energy intake and sugars derived from starches. Also, they had higher levels of biochemical parameters that reflect glycemic status (basal insulin), lipid status (triglycerides) and inflammation state (IL6) as well as higher diastolic blood pressure. These results suggest a relationship between the dietary pattern and certain biomarkers associated with insulin resistance and chronic fatigue. However, more studies are necessary to confirm these relationships. This would be of considerable importance since improvement in the quality of life of those individuals with chronic fatigue syndrome can be induced by adopting dietary changes that are relatively easy to implement.

Acknowledgements

We thank Núria Durany (deceased), Xavier Gironès and Caridad Bagur (members of the International University of Catalunya) for their generous support; José Antonio Signo for his technical help in initiating the project; Josep Canals for logistic support.

Author contributions

MC-M: design and execution of the study; principal investigator; responsibility for writing the manuscript
VA: coordinator of the study; design and execution of the study; statistical analyses; overall supervision; interpretation of data; drafting the manuscript; revision and final evaluation of the manuscript
FM-P: design and execution of the study

Disclosures

None

References

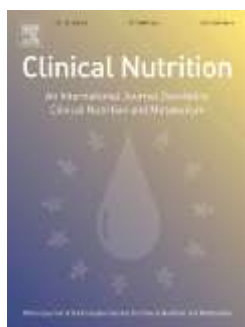
1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A (1994) The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study: international chronic fatigue syndrome study group. *Ann Intern Med* 121(12):953-959
2. Griffith JP, Zarrouf FA (2008) A systematic review of chronic fatigue syndrome: Don't assume it's depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 10(2):120-128
3. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut (2006) Nou model d'atenció a la fibromialgia i la síndrome de fatiga crònica, Direcció General de Planificació i Avaluació, Barcelona.
4. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD (2011) Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: The influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med*. doi:10.1186/1741-7015-9-26
5. Christley Y, Duffy T, Martin CR (2012) A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *J Eval Clin Pract* 18(1):25-31. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01512.x. Epub 2010 Oct 4
6. Jason L, Fennell P, Taylor RR (2003) *Handbook of chronic fatigue syndrome*. Wiley & Sons. Hoboken NJ, USA
7. Gaab J, Engert V, Heitz V, Schad T, Schurmeyer TH, Ehlert U (2004) Associations between neuroendocrine responses to the insulin tolerance test and patient characteristics in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 56(4):419-424
8. Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Zamora-Ustaran A (2007) The relationship between the metabolic syndrome and energy-utilization

- deficit in the pathogenesis of obesity-induced osteoarthritis. *Med Hypotheses* 69(4):860-868
9. Valentine RJ, Woods JA, McAuley E, Dantzer R, Evans EM (2011) The associations of adiposity, physical activity and inflammation with fatigue in older adults. *Brain Behav Immun* 25(7):1482-90
 10. Mendelson SD (2008) *Metabolic syndrome and psychiatric illness*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam
 11. Reaven GM (2005) The insulin resistance syndrome: Definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 25:391-406
 12. Aston LM (2006) Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc* 65(1):125-134
 13. Tamizi far B, Tamizi B (2002) Treatment of chronic fatigue syndrome by dietary supplementation with omega-3 fatty acids--a good idea? *Med Hypotheses* 58(3):249-250
 14. Werbach MR (2000) Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Altern Med Rev* 5(2):93-108
 15. Grant JE, Veldee MS, Buchwald D (1996) Analysis of dietary intake and selected nutrient concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *J Am Diet Assoc* 96(4):383-386
 16. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, Evengard B, White PD, Nisenbaum R, Unger ER; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group (2003) Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res*. doi:10.1186/1472-6963-3-25
 17. Whitehead L (2008) The measurement of fatigue in chronic illness: A systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage* 37(1):107-128
 18. Wallace TM, Matthews DR (2002) The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 19(7):527-534
 19. Singh B, Saxena A (2010) Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 1(2):36-47
 20. Favier J, Ireland-Ripert, Toque C, Feinberg M (2002) *Répertoire general des aliments. Table de composition*. 2^a ed. Technique & Documentation, Paris.
 21. Mataix J (1995) *Tabla de composición de alimentos española*. 2nd edn. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada, Granada
 22. Salvador Castells G (2008) *Tablas de medidas caseras de alimentos*. In: Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Engracia Saló M.

- Nutrición y Dietética Clínica. 2nd edition. Elsevier, España, pp 557-570
23. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC (2008) International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 31(12):2281-2283
 24. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ (2007) Comparative review of diets for the metabolic syndrome: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 86(2):285-300
 25. Beaton GH, Milner J, McGuire V, Feather TE, Little JA (1983) Source of variance in 24-hour dietary recall data: Implications for nutrition study design and interpretation. Carbohydrate sources, vitamins, and minerals. *Am J Clin Nutr* 37(6):986-995
 26. Hong J, Smith RR, Harvey AE, Nunez NP (2009) Alcohol consumption promotes insulin sensitivity without affecting body fat levels. *Int J Obes (Lond)* 33(2):197-203
 27. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A (2011) Alcohol consumption is inversely correlated with insulin resistance, independent of metabolic syndrome factors and fatty liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 45(9):808-813
 28. Vrolix R, van Meijl LE, Mensink RP (2008) The metabolic syndrome in relation with the glycemic index and the glycemic load. *Physiol Behav* 94(2):293-299
 29. Haap M, Machann J, von Friedeburg C, Schick F, Stefan N, Schwenzer NF, Fritsche A, Häring HU, Thamer C (2011) Insulin sensitivity and liver fat: Role of iron load. *J Clin Endocrinol Metab* 96(6):958-961
 30. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L (2011). Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol* 55(4):920-32
 31. Vaskonen T (2003) Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem* 14(9):492-506
 32. Pascual E, Rodríguez V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ (1998). *Tratado de Reumatología*. Arán ediciones. Vol II 1814-16
 33. Bralley JA, Lord RS (1994) Treatment of chronic fatigue syndrome with specific amino acid supplementation. *Journal of applied nutrition* 46 (3) 74-78
 34. Maloney EM, Boneva RS, Lin JM, Reeves WC (2010) Chronic fatigue syndrome is associated with metabolic syndrome: Results from a case-control study in Georgia. *Metabolism* 59(9):1351-1357

35. Bruce S, Mc Ewen PD (1998) Protective and damaging effects of mediators of stress. N Engl J Med 338 (3) 171-179

9.10.2. Casals-Mata M, Arijia V. Effect of a restricted diet of high GI foods on chronic fatigue syndrome: randomised clinical trial results. Article en fase de redacció per a enviar a sotmetre a la revista Clinical Nutrition



Clinical Nutrition

Official Journal of ESPEN, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

Abstract

Background: Diets with low Glycemic Index (GI) have shown to be beneficial in the insulin resistance and the metabolic syndrome. Although it is suggested that patients with metabolic syndrome exhibit muscle weakness and fatigue induced by insulin resistance, there are no studies on the effects of low-GI diets in people with chronic fatigue syndrome (CFS). We intend to evaluate if a controlled diet high GI foods improves fatigue in patients with CFS.

Objective: This study analyzes the effect of a dietary intervention with restricted high GI foods on the control of metabolic syndrome and chronic fatigue level in adult women with CFS.

Design: We randomly assigned 43 females diagnosed with CFS according to international criteria to an intervention group (n=30) and to a non-intervention group (n=13) with a ratio of 2:1. Dietary intervention relies on the restriction of high GI food and was carried out over a period of two months. The variables were recorded at the beginning and at the end of the intervention. Variables compared were fatigue, quality of life, anxiety, food intake (using 24h dietary recall), the frequency of consumption of high glycemic index (GI) items and glycemic load (GL), HOMA model of insulin resistance, glucose, insulin, triglycerides, cholesterol, HDL-chol, LDL-chol, IL6, leptine and lactate.

Results: Bivariate analyses showed that, after the intervention, the intervention group shows a decrease in the frequency of consumption of high GI foods and their GL ($p < 0.001$), systolic blood pressure ($p = 0.006$) and diastolic blood pressure ($p = 0.002$) than the control group. In comparing the evolution between the two groups, in women undergoing diet there is a decrease in fatigue (FSS $p = 0.001$ and $p =$

0.002 EVA), weight ($p = 0.016$), BMI ($p = 0, 01$), waist circumference ($p = 0.02$), leptin ($p = 0.02$) and diastolic blood pressure ($p = 0.05$) and improved quality of life ($P = 0.003$) and anxiety (state anxiety $p = 0.05$; trait anxiety $p = 0.04$).

Conclusions: The decrease in the frequency of consumption of foods with high glycemic index and the glycemic load in women with CFS improves their fatigue, quality of life and anxiety. This dietary intervention also improves the metabolic syndrome, through a favorable outcome in waist circumference, blood pressure and triglycerides. They also improve the levels of insulin and leptin.

Keywords: insulin resistance, chronic fatigue syndrome, diet, glycemic index