

Fibromiyalji Beslenme Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Nutritional Approaches in Fibromyalgia

Nisa Nur AYHANCİ¹, Zeynep PARLAK ÖZER²

¹ Uzm. Diyetisyen, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, 0000-0002-8854-3901

² Dr. Öğretim Üyesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Turizm Fakültesi Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, Gaziantep, 0000-0002-1571-8950

ÖZET

Fibromiyalji, yaygın kronik ağrı ve yorgunluk ve çeşitli somatik ve psikolojik belirtiler ile karakterize edilen karmaşık, çok faktörlü bir sendromdur. Fibromiyaljinin etiyolojisi ve patofizyolojisi hala belirsizdir. Fibromiyaljinin yönetimi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan stratejileri birleştiren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Kanıtlar, düşük dereceli sistemik inflamasyonun, baskın prooksidatif durumun ve yetersiz antioksidan kapasitenin hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu bilgi beslenmenin Fibromiyalji yönetiminde potansiyel yararlı etkileri olabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Bu derlemede Fibromiyalji ile bireyin beslenme durumu, beslenme alışkanlıkları, diyet örüntüsü ve beden kütle indeksi arasındaki çeşitli ilişkiler tartışılmaktadır. Kanıtlar uygun vücut bileşimine sahip olmanın, yüksek antioksidan ve anti-inflamatuar beslenme modelinin, serum eser element ve antioksidan vitaminlerin optimal düzeyde olmasının, gıda katkı maddelerinin minimum düzeyde tüketildiği beslenme modelinin Fibromiyalji patofizyolojisi ve/veya klinik belirtilerinde olumlu rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, beslenme durumu, besin takviyesi, modifiye diyetler

ABSTRACT

Fibromyalgia is a complex, multifactorial syndrome characterised by widespread chronic pain and fatigue and a variety of somatic and psychological symptoms. The aetiology and pathophysiology of fibromyalgia are still unclear. The management of fibromyalgia requires a multidisciplinary approach combining pharmacological and non-pharmacological strategies. Evidence suggests that low-grade systemic inflammation, a predominant prooxidative state and inadequate antioxidant capacity may contribute to the development of the disease. This information has raised the idea that nutrition may have potential beneficial effects in the management of Fibromyalgia. This review discusses the various relationships between Fibromyalgia and an individual's nutritional status, dietary habits, dietary pattern and body mass index. Evidence suggests that having an appropriate body composition, a high antioxidant and anti-inflammatory dietary pattern, optimal levels of serum trace elements and antioxidant vitamins, and a dietary pattern with minimal consumption of food additives may play a positive role in the pathophysiology and/or clinical manifestations of Fibromyalgia.

Key words: Fibromyalgia, nutritional status, dietary supplementation, modified diets

Sorumlu yazar:

Nisa Nur AYHANCİ, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, dytnisaa@gmail.com

Başvuru/Submitted: 07.12.2024 **Kabul/Accepted:** 29.06.2025

Cite this article as: Ayhanci NN, Parlak Özer Z. Evaluation Of Nutritional Approaches In Fibromyalgia. J TOGU Heal Sci 2025;3(3):326-341.

GİRİŞ

Fibromiyalji (FM), yaygın kronik ağrı ve yorgunluk, eklem sertliği, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete, gastrointestinal ve bilişsel bozukluklar dahil olmak üzere somatik ve psikolojik belirtiler ile karakterize edilen karmaşık, çok faktörlü bir sendrom olup romatizmal hastalık grubunda yer almaktadır (1,2). Tanılamada Amerikan Romatoloji Derneği tarafından 1990 yılında oluşturulan ve en son olarak 2016 yılında güncellenen kriterler kullanılmaktadır. Tanı kriterleri; 5 bölgeden en az 4 bölgede ağrı olması, yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet ölçeği skoru ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 4-6 ve semptom şiddet ölçeği skoru ≥ 9 olması ve benzer belirtilerin en az 3 aydır farklı bir hastalıktan bağımsız olarak olması şeklindedir (3). Fibromiyalji her yaş grubunda görülebilmekte ve genel yetişkin toplumunda prevalansı %2-8 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (4,5). İlgili mekanizmaların belirlenmesindeki ilerlemeye rağmen FM hastalığının etiyoloji ve patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır (2). Çeşitli kanıtlar, FM'nin merkezi sinir sistemi işlevindeki değişikliklerle birlikte nosiseptif işlemenin artmasına yol açan bir "merkezi ağrı bozukluğu" olduğu hipotezini desteklemektedir (6,7). Son kanıtlar, düşük dereceli sistemik inflamasyonun, baskın prooksidatif durumun ve yetersiz antioksidan kapasitenin, ağrı eşiğini azaltarak ve yorgunluk ve duygudurum bozukluklarını tetikleyerek hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (8,9) Fibromiyalji belirtilerinin tedavisinde etkili ve kabul görmüş bir tedavi bulunmamaktadır ve en uygun tedavi yaklaşımı farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavinin birlikte kullanımını öngören multidisipliner yaklaşımdır (10). Beslenmenin hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde önemli bir rol oynayabileceği evrensel olarak kabul edilmekte ve Dünya Sağlık Örgütü, kronik hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde diyet kullanımını onaylamaktadır (11). Son bilimsel yayınlar, beslenmenin FM tedavisinde önemli bir faktör olabileceğinin altını çizmektedir (2). Faydalı etkilerin, antioksidan ve anti-inflamatuar ve analjezik özelliklere sahip daha fazla gıda alımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (12,13). Buna karşın sağlıksız beslenme alışkanlıkları inflamasyona ve/veya disbiyoz ve bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olarak FM'nin gelişimi veya şiddetlenmesine neden olabilir (14,15). Sindirim sisteminin inflamatuvar durumları, merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri olabilen sitokinlerin salınımını tetikleyebilir (14). Özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) proinflamatuvar sitokinler olup, ayrıca kronik ağrının aracılarıdır. İnflamatuar bir durumun ardından, bağırsak geçirgenliğinde değişiklikler de görülebilir; bu durumda sıkı bağlantılar

gevşer ve zararlı maddeler/toksinler dolaşıma geçer (16). Bu sitokinlerin vücuttaki dolaşımı, örneğin kaslarda ağrı eşiğini düşürerek FM şiddetini etkileyebilir (15).

Bu derlemede beslenmenin FM patofizyolojisindeki olası rolü, FM'li hastaların beslenme durumu ve sağlığı arasındaki etkileşim ve hastalığın etkilerini iyileştirmeye yönelik diyet yaklaşımları tartışılmaktadır.

BESLENME YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Beslenme Durumu-Fibromiyalji İlişkisi

Bu başlık besin öğeleri ve FM ilişkisi ve beden kütle indeksi ve FM ilişkisi alt başlıklarında incelenecektir.

Besin Öğeleri– Fibromiyalji İlişkisi

Mikro besin ögesi eksikliklerinin FM patofizyolojisinde rol oynayabileceği ve aynı zamanda FM'nin klinik belirtilerini artıran beslenme eksikliklerine neden olabileceği varsayılmıştır. Arranz ve ark. (2012) tarafından yapılan bir araştırma (17), FM'li bireylerin %73'ünün besin takviyesi kullandığını ve bunların %61'inin hastalığın başlangıcından sonra takviye kullanmaya başladığını ortaya koymuştur. Bu bilgiler hastalık belirtilerine göre bireysel mikro besin öğelerinin serum seviyelerinin ve besin takviyelerinin incelenmesine yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına zemin hazırlamıştır (18).

Demir eksikliği anemisi (DEA) olmayan FM'li hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında nispeten benzer serum demir seviyelerine sahip oldukları buna karşın DEA'sı olan bireylerin DEA'sı olmayan bireylere nazaran daha yüksek FM geliştirme riskine sahip olduğu bildirilmiştir (19). Bu durum FM hastalarında azalmış biyojenik amin üretiminin sinir sisteminde işlev bozukluğuna neden olduğu ve bu bozukluğun ağrı ile sonuçlandığı şeklinde açıklanabilmektedir (20). Demir, triptofan hidroksilaz (serotonin için) ve tirozin hidroksilaz (norepinefrin ve dopamin için) gibi nörotransmitterlerin sentezinde yer alan birçok enzim için bir kofaktördür (21). FM hastalarının beyin omurilik sıvısının (BOS) analizinin yapıldığı çalışmalarda, dopamin, norepinefrin ve serotonin dahil olmak üzere biyojenik amin metabolitlerinin konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (22). FM hastalarında bu biyojenik amin metabolitlerin üretiminin azalması demir eksikliğini yansıtır olabilir (22). Yaşları eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında FM'li hastalarda ortalama serum ferritin seviyelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca çalışmada yaş, beden kütle indeksi (BKİ), sigara içme durumu ve B12 vitamininin yanı sıra folik asit ve ferritin düzeylerini içeren ikili çoklu lojistik regresyon analizi ile serum ferritin seviyesinin <50 ng/ml olmasının FM riskinin 6,5 kat artmasına neden olduğu gösterilmiştir ($p=0,002$) (22).

Çok sayıda çalışma FM hastalarında D vitamini eksikliği riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (23). Ayrıca D vitamini düzeyleri düşük (<30 ng/mL) hastaların, D vitamini düzeyleri normal olanlara göre Görsel Analog Skalası (VAS) ağrı puanlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (24,25). Ek olarak kalsifediol düzeyleri göz önüne alınarak 5 ay boyunca kolekalsiferol tedavisi alan FM hastalarında ağrı şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$) (26).

Bir çalışmada menopoz öncesi dönemde olan FM'li 40 kadın hasta ile benzer özellikli 40 sağlıklı kadının (kontrol grubu) serum antioksidan vitamin (A, C ve E) ve magnezyum (Mg) düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda kontrol grubuyla FM'li hastalar arasında A, C, E vitaminleri ve Mg düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca FM'li hastalarda serum A, C, E vitamini ve Mg düzeyleri ile hassas nokta sayısı, ağrı şiddeti, fonksiyonel kapasite ve depresyon arasında korelasyon bulunamamıştır (27). Serum selenyum (Se), Mg ve çinko (Zn) düzeylerinin FM'nin klinik parametreleri üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla FM tanılı 32 hasta ile 32 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. İki grubun serum seviyeleri karşılaştırıldığında Zn ve Mg'nin FM grubunda anlamlı bir şekilde düşük olduğu, Se seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. FM klinik parametrelerinin serum eser element seviyeleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde; çinko seviyelerindeki azalma hastalarda hassas nokta sayısında artışla, Mg seviyelerindeki azalma yorgunluk artışıyla ilişkili bulunmuştur. FM'li hastalarda serum eser element seviyeleri fonksiyonel durum ve ağrı şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre serum magnezyum ve çinko düzeylerinin FM patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (28). Bir başka çalışmada diyetle Mg ve kalsiyum (Ca) alımının serum seviyeleri ve FM klinik parametreleri üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaş ve BKİ açısından eşdeğer 53 FM'li kadın ile 50 sağlıklı kadın (kontrol) çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak; FM'li bireylerde diyetle Ca ve Mg alımının anlamlı bir şekilde düşük olduğu ancak serum seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ve her iki grupta serum seviyelerinin normal aralıkta olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar serum Mg ve Ca seviyelerinin toplam vücut rezervini yansıtmada yeterli olamayabileceğini bu nedenle hücre içi rezervin analiz edilmesi gerektiğini önermiştir. Ek olarak FM'li bireylerde diyetle Ca

ve Mg alımının hassas nokta sayısı ile negatif ilişkili, ağrı eşiği ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

Yakın tarihli bir meta analiz çalışmasında vitamin-mineral eksikliklerinin FM patofizyolojisinde rol oynayabileceği varsayımı ve FM klinik belirtileri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. FM'li hastalarda magnezyum sitrat (30), multivitamin-mineral-aktif bileşen (A, B, C, D, E, Mg, Ca dahil + koenzimler) (31), C ve E vitamini (32) ve D vitamini takviyelerinin (26,33) klinik belirtilerde iyileşme sağlamadığı tespit edilmiştir. Serum vitamin (A, C, D, E), mineral (çinko, magnezyum, selenyum) ve ferritin düzeyleri tekrar tekrar veya tutarlı bir şekilde klinik parametrelerle ilişkilendirilmemiştir. Dolaşımdaki E vitamini konsantrasyonlarının hastalarda sağlıklı kontrol katılımcılarından daha düşük olduğu gösterilse de ($p=0.042$) düşük kaliteli çalışmalar analizden çıkarıldığında sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaların küçük örneklem büyüklüğü, heterojenite, yanlılık ve kısa takip süresi nedeniyle düşük kaliteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle sonuçların genellenemeyeceği bildirilmiştir (34).

Yapılan çalışmalarda FM hastalarında Koenzim Q10 (CoQ10) eksikliği tespit edilmiştir. CoQ10, mitokondriyal solunum zincirinde önemli bir elektron taşıyıcısı ve güçlü bir antioksidan olarak bilinmektedir. FM patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyon ve CoQ10 eksikliğinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. FM hastalarında CoQ10 takviyesinin (300 mg/gün) kullanımına ilişkin randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular, yalnızca CoQ10 tedavisinden sonra, FM'li hastaların Fibromiyalji Etki Anketi ve Görsel Analog Skala ile gösterilen klinik belirtilerde önemli iyileşme olduğunu göstermiştir ($p < 0.01$) (35,36). Benzer bir şekilde Miyamae ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada, 12 hafta boyunca yapılan 100 mg/gün CoQ10 takviyesinin FM'li bireylerde Chalder Yorgunluk Ölçeği ile ölçülen yorgunluk puanlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (37).

Fibromiyalji hastalarında kreatin takviyesi de potansiyel bir tedavi olarak araştırılmıştır. Bir çalışma, 16 haftalık takviyeden sonra, kreatin kullanan grubun, plasebo grubuna göre daha fazla kas ve izometrik güce sahip olduğunu, FM hastalarında kreatin takviyesinin kas fonksiyonunun iyileştirilmesinde yararlı olabileceğini göstermiştir ($P < 0.05$) (38).

Beden Kütle İndeksi-Fibromiyalji İlişkisi

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan karmaşık bir sendromdur (39). Ağrı yönetiminin önündeki bir engel olarak kabul edilen obezite, sırt ve boyun ağrısı, migren

ve osteoartrit ile birlikte görülmektedir (40,41). Çalışmalar hafif şişman ve obez bireylerde FM görülme sıklığının arttığını ve FM hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek BKİ'ye sahip olduğunu göstermiştir (42). Yakın tarihli bir meta analiz çalışmasında FM'li hastalarda obezitenin genel prevalansının %35,7 olduğu bildirilmiştir (42). Hem obezite hem de FM, ağrı algısı seviyesini etkileyebilecek endokrin aktivite ve opioid sisteminde değişikliklere neden olur (43). Ek olarak, artmış BKİ, inflamatuvar yollarda ve ağrı işlemede önemli bir rol oynayan daha yüksek interlökin-6 (IL-6) seviyeleri ile ilişkilidir (44).

FM'li hastalarda yüksek BKİ (≥ 25 kg/m²), FM belirtilerinin artması, yaşam kalitesinin azalması, uyku kalitesinin ve fiziksel performansın düşmesiyle ilişkilendirilmiştir (44,45). Bir çalışma, 6 aylık bir zayıflama diyet programına veya bir kontrol grubuna rastgele atanan 83 fazla kilolu FM hastasını gözlemlemiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı azalan hastalar anlamlı derecede daha iyi Fibromiyalji Etki Anket puanları ($p=0.007$), daha düşük ortalama hassas nokta sayısı ($p=0.015$) ve hassas noktada daha düşük ortalama ağrı derecesi ($p<0.001$) elde etmiştir. Vücut ağırlık kaybı olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha az depresyon, daha iyi uyku ve daha iyi yaşam kalitesi görülmüştür. Ayrıca vücut ağırlık kaybı olan hastaların C-reaktif protein ve IL-6 seviyeleri kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.034$ ve $p=0.007$) (46). Obezite ile FM arasındaki ilişkiyi değerlendiren yakın tarihli meta analiz çalışmasında obezitenin; aktivite ölçümleri, ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı, eklem katılığı, yorgunluk, fiziksel işlevsellik/yetersizlik, uyku, bilişsel işlev bozukluğu ve yaşam kalitesi gibi FM hastalığının farklı alanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). Obezite, FM hastalarında semptomların şiddetini ve hastalık aktivitesini etkileyen olası bir faktör gibi görünmektedir. Fazla kilolu/obez bireylerde vücut ağırlık kaybının fibromiyalji tedavisinin bir parçası olması gerektiği düşünülmektedir.

2. Modifiye Diyetler – Fibromiyalji İlişkisi

Glutensiz Diyet

Fibromiyalji hastalarında mide bulantısı, karın ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, kronik ağrı ve ruh hali bozukluğu gibi glutenle ilişkili çeşitli bozukluklarla önemli ölçüde örtüşen gastrointestinal belirtiler sıklıkla görülmektedir. Bu durum FM hastalarında çölyak dışı gluten duyarlılığının olası bir arada var olduğunu, dolayısıyla glutensiz bir diyetin FM'li hastalar için faydalı olabileceği hipotezini düşündürmektedir (2). Çölyak hastalığı, İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) ve FM'i olan 7 hastadan oluşan küçük bir örnekleme 1 yıllık glutensiz

diyetin klinik etkisini araştıran bir pilot çalışma; ağrı semptomlarında, yaşam kalitesinde, bilişsel işlevde ve ayrıca doku transglutaminazın serum seviyelerinde genel bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur (47). Aynı çalışma grubu, lenfositik enteriti olan veya olmayan FM ve İBS'li 97 kadın hastada 1 yıllık glutensiz diyetin etkisini araştırmıştır. Bir yıllık glutensiz diyetin ardından hem İBS ile ilişkili semptomlarda (kronik karın ağrısı, bağırsak alışkanlığında değişiklikler, lenfositik enterit alt grubunda şişkinlik) hem FM ile ilişkili semptomlarda (kronik yaygın ağrı, yaygın hassas noktalar, yorgunluk ve huzursuz uyku) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görüldüğü raporlanmıştır (48). Buna karşın Slim ve ark. (2017) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, FM'li hastalara 24 haftalık glutensiz diyet uygulamasından sonra hastaların FM klinik parametrelerinde anlamlı bir iyileşme olmadığı tespit edilmiştir (49). Sonuçlar FM hastalarına glutensiz diyetin kesin olarak önerilemeyeceği ancak çölyak dışı gluten veya buğday intoleransı olan bireylerde düşünülebileceğini göstermektedir.

Vejetaryen ve Vegan Diyetler

Vejetaryen ve vegan diyetleri, temelde bitkisel besinlere dayanan, bu nedenle de lif, vitamin, mineral, antioksidan ve biyoaktif bileşen içerikleri yüksek diyetlerdir. Bu bilgi, anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle FM belirtilerini iyileştirmelerinin beklendiği çalışmaların ana hipotezine yol açmıştır (2). MartinezRodriguez ve ark. (2018) (50) bir gruba lakto-vejeteryan diyet ve egzersiz tedavisi, diğer gruba yalnızca lakto-vejeteryan diyet uygulamıştır. Araştırmacılar laktovejeteryan diyet ek olarak egzersiz tedavisi alan grubun ağrı puanlarında anlamlı bir iyileşme olduğunu ancak yalnız diyet uygulayan grupta böyle bir etkinin olmadığını bulmuştur. Buna karşın yakın tarihli sistematik bir derlemede FM hastalarında vejetaryen ve vegan beslenmenin etkisine ilişkin bilimsel kanıtlar gözden geçirilmiştir. Tüm çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; vejetaryen veya vegan diyetleri gibi ağırlıklı olarak bitki bazlı diyetlerin FM belirtilerini azalttığı ve bu hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Bu beslenme kalıplarını takiben vücut bileşimi, uyku kalitesi, depresyon ve inflamasyonun düzeldiği bildirilmiştir. Ancak, bugüne kadar yapılan bu çalışmaların sınırlı kalitesi nedeniyle (küçük örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresi) sonuçların genellenmesinin mümkün olmadığı belirtilmiştir (51).

Akdeniz Diyeti

Birçok çalışma, Akdeniz diyetinin insan vücudundaki inflamasyonu azaltmada faydalı olduğunu göstermiştir (52,53). Buna karşın Akdeniz diyetinin FM üzerindeki olası faydalı etkileri hakkında çok az kanıt bulunmaktadır. Yakın zamanda FM'li 95 kadın ile yapılan kesitsel bir çalışma, Akdeniz diyetine bağlılığın FM'li kadınlarda kemik sağlığı üzerinde belirleyici bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemiştir (54). Bağırsak bakteri mikrobiyotasındaki değişikliklerin, FM gibi romatizmal hastalıklar da dahil olmak üzere birçok kronik inflamatuvar ve dejeneratif hastalığa katkıda bulunan bir faktör olduğu bilinmektedir. Michalsen ve ark'nın (2005) çalışmasında modifiye edilmiş Akdeniz diyeti veya 8 günlük aralıklı açlık diyetinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi romatoid artritli 16 hasta ve FM'li 35 hastada test edilmiştir. Araştırmacılar 2 hafta ve 3 aylık takipten sonra, grup içinde ve gruplar arasında iki diyet müdahalesinin ardından dışkı bakteri sayılarında önemli bir değişiklik bulamamıştır. Ek olarak, salgısal immünoglobulin A analizinde veya semptomatolojide önemli bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak ne Akdeniz diyetinin ne de aralıklı açlığın dışkı bakteri sayılarında değişikliklere yol açmadığı ve diyet değişikliklerine bağlı olarak klinik sonuçta herhangi bir iyileşme olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$). Yazarlar bu sonucun, diyet müdahalelerinin kısa süreli uygulanmış olması, çoğu hastanın semptomlarını yönetmek amacıyla kendi kendine Akdeniz diyetine benzer bir diyeti takip ediyor olması ve analiz yönteminden kaynaklanıyor olabileceğini bildirmiştir (55). Martínez-Rodríguez, A. ve ark. (2020), triptofan ve magnezyum açısından zengin Akdeniz diyetinin FM'li kadınlarda yaygın olan kaygı, duygudurum bozukluğu ve yeme ve uyku bozuklukları üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu çalışma için 22 kadın müdahale grubu (11 kişi) ve kontrol grubu (11 kişi) olarak ayrılmıştır. Müdahale grubu, takviye olmaksızın yüksek dozlarda triptofan (60 mg) ve magnezyum (60 mg) ile zenginleştirilmiş bir Akdeniz diyeti alırken, kontrol grubu herhangi bir zenginleştirme olmaksızın standart bir Akdeniz diyeti almıştır. Yüksek doz triptofan ve magnezyum içeren veya içermeyen 16 haftalık bir Akdeniz diyetinin duygusal işleme, yorgunluk, anksiyete ve depresyonun azalması ve olası yeme bozuklukları ve vücut imajı memnuniyetsizliğinin azalması üzerinde çeşitli yararlı etkilere yol açtığını ve özellikle zenginleştirilmiş Akdeniz diyeti alan grupta önemli ölçüde daha fazla iyileşme olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, FM'li hastaları bütüncül bir şekilde tedavi etmenin önemini ve diyet tedavisinin bu yaklaşıma yardımcı olabileceğini vurgulamıştır (56). Sonuç olarak Akdeniz diyeti FM klinik belirtilerinin yönetiminde etkili

olabilir. Ancak konuyla ilgili uzun takip süreli büyük örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

FODMAP Diyeti

Fibromiyalji ve İrritable Bağırsak Sendromu (İBS) tanısı altta yatan patolojik bir durum yokluğunda semptomlara dayalı olarak konur. Fibromiyalji ve İBS yaygın ağrı ve hassas noktalar, yorgunluk, uyku bozuklukları ve somatik şikayetlerde genel bir artış gibi ortak özelliklere sahiptir (3). Çalışmalar İBS’de FM prevalansının %20 ila %65 arasında değiştiğini ve FM’li bireylerin %81’e kadarında İBS semptomları görülebildiğini bildirmiştir (57). İrritable Bağırsak Sendromu ve fibromiyalji her ikisi de kadınlarda daha yaygındır ve patogenezinde sempatik sinir sisteminin işleyişindeki değişiklikler ve bunun sonucunda meydana gelen merkezi duyarlılık yer alır (58)

Diyet, İBS'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar ve fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve poliollerin (FODMAP) alımı ile gastrointestinal semptomların başlangıcı arasında ilişkiler bulunmaktadır (59). Düşük FODMAP diyeti İBS'yi tedavi etmek için bir diyet stratejisi olarak kabul edilmektedir (60,61) ve FM (62) gibi diğer kronik ağrı durumlarının yönetiminde de bir rolü olabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır .

Son zamanlarda yapılan 2 çalışmanın bulguları, beslenme açısından dengeli, düşük fermente olabilen oligo-di-monosakkaritler ve polioller (FODMAP) diyetinin vücut ağırlığı kaybına katkıda bulunabileceğini ve FM'li hastalarda eklem ağrısı, hassasiyet ve sertlik gibi belirtilerin şiddetini azaltabileceğini düşündürmektedir. İlk çalışmada FM'li 38 kadın hastada 4 hafta boyunca uygulanan düşük FODMAP diyetinin etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışma, gastrointestinal belirtilerin şiddetinde bir azalma ile birlikte şiddet ve ağrı puanlarında önemli düşüşler göstermiştir ($p<0.01$). Ayrıca çalışma, düşük FODMAP diyet modeline bağlı kaldıktan sonra "iyileşmeden memnuniyet" kaydeden hastalar ile "diyet uyumu" arasında, katılımcıların çoğunluğu arasında elde edilen diyet memnuniyeti ile anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (63). İkinci çalışma aynı araştırma grubu tarafından yapılmıştır. Sonuç olarak; vücut ağırlık kaybı ve somatik ağrı da dahil olmak üzere FM belirtilerinin şiddetinde önemli bir azalmaya yol açan düşük FODMAP diyetinin vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi ölçümünde azalma, günlük alınan toplam enerji (gereksinim düzeyinde alım sağladığı) ve yağ miktarında azalma sağladığı ve semptomatik faydaları olduğu belirlenmiştir ($p <0.01$) (64).

Sonuç olarak, modifiye edilmiş diyetlerin denendiği birkaç çalışma FM'nin klinik belirtilerinde iyileşme sağlamıştır. Ancak çalışmaların küçük örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresine sahip olması kanıt düzeyini düşürmektedir. Modifiye edilmiş diyetleri FM tedavisinde kesin olarak önerebilmemiz için daha büyük ölçekli, uzun takip süresine sahip ve karıştırıcı faktörlerin iyi tanımlandığı çalışmalara hala ihtiyaç bulunmaktadır.

3. Gıda Katkı Maddeleri Eliminasyon Diyetleri-Fibromiyalji İlişkisi

Besin sanayide gıdaların görünüm, doku, lezzet ve tatlılığını arttırmak için kullanılan gıda katkı maddelerinin inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (65–67). Bu bilgi FM'li bireylerde gıda katkı maddelerinin diyetten çıkarıldığı çalışmaların ana hipotezini oluşturmuştur. Bir çalışmada 31 FM'li kadında diyetle mono sodyum glutamat (MSG) tüketiminin FM klinik belirtileri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma 2 aşamadan oluşuyordu. İlk aşamada, serbest formda glutamat, aspartam ve sistein içeren tüm gıda katkı maddelerini içeren gıdaların 4 hafta boyunca diyetten çıkarılması istenmiştir. İkinci aşamada ilk aşamayı uygulayan ve belirtilerde >%30 iyileşme görülen (hastaların %84'ü) hastalar 2 haftalık bir yükleme periyoduna alınmıştır. Bu aşamada hastalar müdahale (5 g MSG içeren meyve suyu) ve kontrol grubu (karışık aromalı meyve suyu (plasebo)) olarak ikiye ayrılmıştır. Meyve suyu hastalara 2 hafta boyunca her hafta art arda 3 gün boyunca tüketirilmişdir. 2 haftanın sonunda MSG alan grup, plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında genel FM belirtilerinde anlamlı bir artış görülmüştür ($p < 0.01$). Ayrıca MSG grubunun Fibromiyalji Etki Anketi ölçeğinde plasebo grubuna göre daha yüksek ağrı kaydettiği tespit edilmiştir (68). Bu sonuçların aksine, Vellisca ve ark. (2014) MSG ve aspartamın 3 aylık eliminasyonundan sonra katılımcılarda anlamlı bir iyileşme olmadığını bildirmiştir ($p > 0.05$). Çalışmaya 72 FM'li hasta dahil edilmiş ve hastalar MSG ve aspartamın elimine edildiği grup (36 kişi) ve kontrol grubu (36 kişi) olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada müdahale grubuna, günlük diyetlerinde gıda katkı maddelerini nasıl tespit edecekleri konusunda eğitim verilmiştir. Bir aylık eğitimden sonra, diyetlerinden MSG ve aspartamı çıkarmaları ve 3 ay boyunca besin tüketim kaydı tutmaları istenmiştir. Çalışmanın sonunda; 1 aylık takipten sonra bazı önemli iyileşmeler kaydedilmiş olsa da bu iyileşmeler 3 ayın sonunda ortadan kalkmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağrı ölçeği açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (69). Sonuç olarak, gözden geçirdiğimiz çalışmalarda belirli gıda katkı maddelerinin diyetten çıkarılmasının FM hastalarında belirtilerde rahatlatma sağlayabileceği ancak konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir

SONUÇ

Beslenme FM'nin patofizyolojisini ve/veya klinik belirtilerini etkileyebilmektedir. Araştırmalar obezitenin, besin alerjilerinin, beslenme yetersizliklerinin ve gıda katkı maddelerinin FM semptomlarını şiddetlendiren faktörler olabileceğini göstermektedir. Vücut ağırlık kaybı, diyet müdahaleleri ve besin takviyesi dahil olmak üzere bu faktörlere ilişkin tedavi edici stratejiler önerilmiştir.

Bir hasta için herhangi bir beslenme tedavisini planlamadan önce ilk adımın, beslenme durumunun belirlenmesiyle başlamak olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Çoğu kronik hastalığa yönelik tedavi planları, dengeli bir diyetle sağlıklı vücut ağırlığının korunmasına odaklanan genel bir beslenme planı içerir. Bu aynı zamanda FM semptomlarını tedavi ederken de geçerlidir, çünkü vücut ağırlık kaybı hedefleyen diyet programlarının semptomları hafifletmede önemli olduğu gösterilmiştir. Bu noktada her hasta farklı klinik belirtiler yaşayabileceği için tüm planların kişiye özel olması gerektiği unutulmamalıdır.

Ayrıca, vitamin ve mineraller ile yüksek düzeyde antioksidan bileşenler (örneğin A, C, D ve E vitamini ve magnezyum) içeren diyetler, FM tedavisinde besin ögesi yetersizlikleri ve oksidatif stresi gidermek ve bağışıklık sistemini desteklemek için kullanılabilir. Antioksidan vitamin ve minerallerin ve bazı özel besin bileşenlerinin takviyesinin FM tedavisinde faydalı olabileceği ancak kesin kanıt için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Bu bilgilerden hareketle FM'li bireylerin yüksek antioksidan kapasiteye sahip, yeterli miktarda vitamin-mineral içeren bir diyet tüketmeleri önemli görünmektedir.

Çeşitli çalışmalarda yüksek miktarda monosodyum glutamat ve aspartam tüketiminin FM semptomlarına neden olabildiği gösterilmiş ve bu katkı maddelerinin diyetten çıkarılmasıyla FM semptomlarında iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca gluten hassasiyeti veya FODMAP'ler gibi gıda hassasiyetleri ve alerjileri FM semptomlarını başlatabilir ve/veya şiddetlendirebilir. Hangi gıdaların hastalık semptomlarını tetiklediğini veya iyileştirdiğini belirleyebilmek için bir gıda günlüğü tutma, tedavi programının değerli bir yönü olabilir.

Bu derlemede FM ile bireyin beslenme durumu, beslenme alışkanlıkları, diyet örüntüsü ve BKİ'si arasındaki çeşitli ilişkiler tartışılmıştır. Kanıtlar uygun vücut bileşimine sahip olmanın, yüksek antioksidan ve anti-inflamatuvar beslenme modelinin, serum eser element ve antioksidan vitaminlerin optimal düzeyde olmasının, gıda katkı maddelerinin

minimum düzeyde tüketildiği beslenme modelinin FM'nin patofizyolojisi ve/veya klinik belirtilerinde olumlu rol oynayabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak FM'de beslenme tedavisi planlanırken; bireyin beslenme durumu (antropometrik ölçümler, biyoelektrik empedans aracılı vücut bileşimi ölçümü, serum eser element ve vitaminlerin değerlendirilmesi), beslenme alışkanlıkları ve diyet örüntüsü, FM klinik belirtileri ve biyokimyasal parametreleri (inflamasyon vb parametreler) diyetisyen tarafından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Değerlendirme sonucunda; bireyin beslenme gereksinimlerini karşılayan (enerji, makro ve mikro besin öğeleri, lif), yüksek antioksidan ve anti-inflamatuar içerikli, işlenmiş ve/veya gıda katkı maddelerinin kullanıldığı ürünlerin minimum düzeyde olduğu ve diyet örüntüsünde gerekli düzenlemelerin yapıldığı (eliminasyon diyetleri, FODMAP diyeti, glutensiz diyet vb) bireye özgü beslenme tedavisi oluşturulmalıdır. Bununla birlikte, altta yatan fizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmak, potansiyel faydaları en üst düzeye çıkarmak ve mevcut yöntemleri geliştirmek için daha büyük çalışma gruplarıyla diyet odaklı, uzun vadeli çalışmalara hala ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Makalede isimleri listelenen yazarların makalede sunulan veriler ve/veya makalenin konusu ile ilgili olarak herhangi bir kişi ya da kuruluş ile çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için maddi destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

Yazar Katkıları:

NNA: Derlemenin fikir ve tasarımı, makalenin yazımı, literatür taraması.

ZPÖ: Derlemenin denetleme ve danışmanlığı, eleştirel incelenmesi, son kontrolleri.

Açıklamalar; Yazı özet ve/veya bildiri şeklinde sunulmamıştır.

KAYNAKÇA

1. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012(1):426130.
2. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):2525.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2016. p. 319–29.
4. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547–55.
5. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüb E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568–75.
6. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:100–51.
7. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114–29.
8. García JJ, Carvajal-Gil J, Herrero-Olea A, Gómez-Galán R. Altered inflammatory mediators in fibromyalgia. *Rheumatology*. 2017;7:215–25.
9. Assavarittirong C, Samborski W, Grygiel-Górniak B. Oxidative stress in fibromyalgia: from pathology to treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022(1):1582432.
10. Tomaino L, Serra-Majem L, Martini S, Ingenito MR, Rossi P, La Vecchia C, et al. Fibromyalgia and nutrition: an updated review. *J Am Coll Nutr*. 2021;40(7):665–78.
11. Organization WH. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. World Health Organization; 2013.
12. Elma Ö, Yilmaz ST, Deliens T, Coppieters I, Clarys P, Nijs J, et al. Do nutritional factors interact with chronic musculoskeletal pain? A systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(3):702.
13. Boros S. The role of nutrition in the treatment of chronic musculoskeletal diseases. *Nutr J*. 2013;12(146):10–15226.
14. Speciani AF, Piuri G. Measuring biomarkers for an innovative personal food profile. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(sup1):34–8.
15. Casini I, Ladisa V, Clemente L, Delussi M, Rostanzo E, Peparini S, et al. A personalized Mediterranean diet improves pain and quality of life in patients with fibromyalgia. *Pain Ther*. 2024;13(3):609–20.
16. Maddox EK, Massoni SC, Hoffart CM, Takata Y. Dietary effects on pain symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: systematic review and future directions. *Nutrients*. 2023;15(3):716.
17. Arranz L-I, Canela M-Á, Rafecas M. Dietary aspects in fibromyalgia patients: results of a survey on food awareness, allergies, and nutritional supplementation. *Rheumatol Int*. 2012;32:2615–21.
18. Arranz L-I, Canela M-Á, Rafecas M. Fibromyalgia and nutrition, what do we know? *Rheumatol Int*. 2010;30:1417–27.
19. Mader R, Koton Y, Buskila D, Herer P, Elias M. Serum iron and iron stores in non-anemic patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):595–9.
20. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 2007;146(10):726–34.

21. Günther K. Biochemistry of Iron. In: Diet for Iron Deficiency: Metabolism-Bioavailability-Diagnostics. Springer; 2023. p. 7–27.
22. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(3):308–12.
23. Hsiao M-Y, Chen-Yu H, Chang K-V, Der-Sheng H, Wang T-G. Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies. *Pain Physician.* 2015;18(5):E877.
24. Kasapoğlu Aksoy M, Altan L, Ökmen Metin B. The relationship between balance and vitamin 25 (OH) D in fibromyalgia patients. *Mod Rheumatol.* 2017;27(5):868–74.
25. Okyay R, Kocyigit B, Gursay S. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. *Acta Med Mediterr.* 2016;32:243–7.
26. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PAIN®.* 2014;155(2):261–8.
27. Sakarya ST, Akyol Y, Bedir A, Canturk F. The relationship between serum antioxidant vitamins, magnesium levels, and clinical parameters in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1039–43.
28. Sendur OF, Tastaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2008;28:1117–21.
29. Andretta A, Batista ED, Schieferdecker MEM, Petterle RR, Boguszewski CL, Paiva E dos S. Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia. *Adv Rheumatol.* 2019;59.
30. Bagis S, Karabiber M, As I, Tamer L, Erdogan C, Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2013;33:167–72.
31. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G, Van Der Zee L, Van Der Meer JWM. 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;95(10):677–83.
32. Nazıroğlu M, Akkuş S, Soyupek F, Yalman K, Çelik Ö, Eriş S, et al. Vitamins C and E treatment combined with exercise modulates oxidative stress markers in blood of patients with fibromyalgia: a controlled clinical pilot study. *Stress.* 2010;13(6):498–505.
33. Witham MD, Adams F, McSwiggan S, Kennedy G, Kabir G, Belch JF, et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome—a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(3):287–94.
34. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, Bakker SJL, Rosmalen JGM. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176631.
35. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, et al. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2013.
36. Cordero MD, Cotán D, del-Pozo-Martín Y, Carrión AM, de Miguel M, Bullón P, et al. Oral coenzyme Q10 supplementation improves clinical symptoms and recovers pathologic alterations in blood mononuclear cells in a fibromyalgia patient. *Nutrition.* 2012;28(11–12):1200–3.
37. Miyamae T, Seki M, Naga T, Uchino S, Asazuma H, Yoshida T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep.* 2013;18(1):12–9.

38. Alves CRR, Santiago BM, Lima FR, Otaduy MCG, Calich AL, Tritto ACC, et al. Creatine supplementation in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1449–59.
39. de Araújo TA, Mota MC, Crispim CA. Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2015;35:281–7.
40. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev*. 2011;12(5):e362–71.
41. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;399–408.
42. D’Onghia M, Ciaffi J, Lisi L, Mancarella L, Ricci S, Stefanelli N, et al. Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Elsevier; 2021. p. 409–24.
43. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng J-K, Ji R-R. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*. 2008;28(20):5189–94.
44. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol*. 2009;28:475–8.
45. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1543–7.
46. Senna MK, Sallam RA-ER, Ashour HS, Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1591–7.
47. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:1–8.
48. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):1–11.
49. Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, et al. The Effects of a gluten-free diet versus a hypocaloric diet among patients with fibromyalgia experiencing gluten sensitivity-like symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):500–7.
50. Martinez-Rodriguez A, Leyva-Vela B, Martinez-Garcia A, Nadal-Nicolas Y. Effects of lacto-vegetarian diet and stabilization core exercises on body composition and pain in women with fibromyalgia: Randomized controlled trial. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):392–9.
51. Nadal-Nicolás Y, Miralles-Amorós L, Martínez-Olcina M, Sánchez-Ortega M, Mora J, Martínez-Rodríguez A. Vegetarian and vegan diet in fibromyalgia: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4955.
52. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2014;123(19):3037–44.
53. Tsigalou C, Konstantinidis T, Paraschaki A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Mediterranean diet as a tool to combat inflammation and chronic diseases. An overview. *Biomedicines*. 2020;8(7):201.
54. Correa-Rodríguez M, El Mansouri-Yachou J, Tapia-Haro RM, Molina F, Rus A, Rueda-Medina B, et al. Mediterranean diet, body composition, and activity associated with bone health in women with fibromyalgia syndrome. *Nurs Res*. 2019;68(5):358–64.

55. Michalsen A, Riegert M, Lütke R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:1–9.
56. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and sleep effects of tryptophan and magnesium-enriched mediterranean diet in women with fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2227.
57. Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(20):6024.
58. Garofalo C, Cristiani CM, Ilari S, Passacatini LC, Malafoglia V, Viglietto G, et al. Fibromyalgia and irritable bowel syndrome interaction: a possible role for gut microbiota and gut-brain axis. *Biomedicines*. 2023;11(6):1701.
59. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(3):164.
60. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP diet: evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*. 2020;12(1):148.
61. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214–40.
62. Silva AR, Bernardo A, de Mesquita MF, Vaz-Patto J, Moreira P, Silva ML, et al. An anti-inflammatory and low fermentable oligo, di, and monosaccharides and polyols diet improved patient reported outcomes in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2022;9:856216.
63. Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro C. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improve ddaily life in fibromyalgia patients. *Scand J pain*. 2016;13(1):166–72.
64. Marum AP, Moreira C, Tomas-Carus P, Saraiva F, Guerreiro CS. A low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAP) diet is a balanced therapy for fibromyalgia with nutritional and symptomatic benefits. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):667–74.
65. Roman-Ramos R, Almanza-Perez JC, Garcia-Macedo R, Blancas-Flores G, Fortis-Barrera A, Jasso EI, et al. Monosodium glutamate neonatal intoxication associated with obesity in adult stage is characterized by chronic inflammation and increased mrna expression of peroxisome proliferator-activated receptors in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108(6):406–13.
66. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev*. 2017;75(9):718–30.
67. Abdel-Salam OME, Salem NA, Hussein JS. Effect of aspartame on oxidative stress and monoamine neurotransmitter levels in lipopolysaccharide-treated mice. *Neurotox Res*. 2012;21:245–55.
68. Holton KF, Taren DL, Thomson CA, Bennett RM, Jones KD. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):10–7.
69. Vellisca MY, Latorre JI. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34:1011–3.