

## Revisión

# La disfunción mitocondrial en la fibromialgia y su implicación en la patogénesis de la enfermedad

Mario David Cordero<sup>a,b,\*</sup>, Manuel de Miguel<sup>b</sup> y Ana María Moreno-Fernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), Universidad Pablo de Olavide-CSIC y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto Carlos III (ISCIII), Sevilla, España

<sup>b</sup> Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2009

Aceptado el 28 de enero de 2010

On-line el 24 de abril de 2010

## Palabras clave:

Disfunción mitocondrial

Estrés oxidativo

Fibromialgia

## RESUMEN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado de etiología desconocida. Recientes estudios han mostrado evidencias sobre el papel que podría tener el estrés oxidativo en la fisiopatología de la FM, pero aún no está claro si es la causa o el efecto de las anomalías observadas en esta. Además, se desconoce la función de la mitocondria en la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo, se han observado signos de alteración mitocondrial en esta. Se sabe que la mitocondria es una importante productora de especies reactivas de oxígeno, por lo que se la ha relacionado con el mecanismo patogénico de numerosas enfermedades, incluida la FM. A este respecto, se ha observado que los tratamientos con antioxidantes podrían ser beneficiosos para mejorar el funcionamiento mitocondrial. Por tanto, la disfunción mitocondrial abre un gran campo de investigación terapéutica, por lo que se debería empezar a considerar en la medicina clínica el abordaje de la FM mediante tratamiento con antioxidantes y fármacos relacionados con la biogénesis mitocondrial.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease

## ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome with unknown etiology. Recent studies have shown evidence demonstrating that oxidative stress may have a role in the pathophysiology of FM, however it is still not clear whether oxidative stress is the cause or the effect of the abnormalities documented in FM. Furthermore, it is also controversial the role of mitochondria in the pathophysiology of FM, however signs associated with mitochondrial dysfunction have been observed in FM. Mitochondria are also known to be strong producers of ROS, so have been related with the pathogenic mechanism of numerous diseases including FM. To this respect, it has been observed antioxidants therapies might be beneficial to improve the mitochondrial performance. Therefore, the dysfunction mitochondrial opens a great field of therapeutic research, for what it should start considering in the clinical medicine the boarding of the FM by means of therapy with antioxidant and drugs related to the mitochondrial biogenesis.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Mitochondrial dysfunction

Oxidative stress

Fibromyalgia

## Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado acompañado de otros síntomas como la depresión, la ansiedad, la fatiga o las alteraciones del sueño. Su diagnóstico se realiza a partir de los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología<sup>1</sup> y no presenta alteraciones

bioquímicas en ninguna prueba diagnóstica habitual<sup>2</sup>, por lo que surge la necesidad de encontrar nuevos marcadores diagnósticos de la enfermedad. La prevalencia de la FM en los países industrializados oscila entre el 0,5–4% de la población, y es 11 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres<sup>3</sup>, sin embargo, los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad son aún desconocidos.

En los últimos años, nuevas investigaciones han aportado importantes datos para entender los mecanismos fisiopatológicos de la FM. Se han observado polimorfismos en el exón II del receptor de dopamina D4, en el gen del receptor serotonin-2A, así como en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdcormor@upo.es (M.D. Cordero).

el gen *catecol-O-metiltransferasa*, todos involucrados en la recaptación de dopamina, serotonina y en la o-metilación de las catecolaminas activas<sup>4-6</sup>. Se ha determinado que diversas alteraciones en el metabolismo, el transporte y la recaptación de la serotonina<sup>7-10</sup>, en la sustancia P<sup>11</sup> así como en las citocinas podrían tener un papel en la patogénesis de la FM<sup>12-14</sup>. Sin embargo, el estrés oxidativo ha aportado en los últimos años numerosas publicaciones sobre su papel en la enfermedad que han planteado una pregunta: ¿el estrés oxidativo es causa o efecto de la FM?<sup>15</sup>

### El estrés oxidativo en la enfermedad y en la fibromialgia

De forma general, el estrés oxidativo se puede definir como una pérdida de equilibrio entre altos niveles de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno y los mecanismos de defensa antioxidante<sup>16</sup>. Estas moléculas tóxicas se forman mediante reacciones de óxido-reducción y son altamente reactivas debido a su alterado número de electrones. Por otro lado, la producción de ROS en condiciones fisiológicas se vuelve esencial para la vida: debe mantenerse un nivel basal de ROS que están involucradas en numerosos mecanismos, como la actividad bactericida de los fagocitos o en la transducción de señales, la regulación del crecimiento celular o el estado redox de la células, entre otros<sup>17</sup>. El estrés oxidativo se ha involucrado como suceso primario o secundario en numerosas enfermedades. Así, existen importantes datos sobre la relación del estrés oxidativo tanto en el inicio como en la progresión del Parkinson<sup>18</sup>, se ha evidenciado la presencia de altos niveles de radicales libres en etapas tempranas de la enfermedad de Huntington<sup>19</sup>, en enfermedades renales y Alzheimer<sup>20,21</sup>, etc. Además se ha demostrado su implicación en el agravamiento de los síntomas de enfermedades como las anemias hemolíticas o la esclerosis lateral amiotrófica<sup>22,23</sup>.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la presencia de marcadores de estrés oxidativo en la FM, lo que plantea la posibilidad de su implicación en la fisiopatología de la enfermedad (tabla 1). La peroxidación lipídica así como las proteínas carboniladas son 2 de los marcadores de daño oxidativo más demostrado en la FM, y se han observado altos niveles de malondialdehído (MDA) como producto final de la lipoperoxidación y proteínas carboniladas en plasma de pacientes con FM. Delibas et al<sup>24</sup> indican la importancia de los niveles de MDA en plasma como marcadores del deterioro cognitivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer. También se han observado dificultades cognitivas en la FM, por lo que se considera necesario el estudio de la relación entre el estrés oxidativo y las funciones cognitivas<sup>25</sup>. Por otro lado, se ha comprobado que la capacidad total antioxidante está disminuida en los pacientes con FM, así como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y los niveles de glutatión, 3 importantes antioxidantes. Como se precia en la tabla 1, la mayoría de las investigaciones sobre marcadores de estrés oxidativo en la FM han usado como muestra experimental el plasma, pero hay que tener en cuenta que suelen ser productos

finales del daño inducido por los radicales libres intracelularmente, por lo que es necesario enfocar las investigaciones en modelos celulares. A este respecto, recientemente se han podido observar altos niveles de peróxido de hidrógeno en neutrófilos de pacientes con FM, así como altos niveles de ROS y bajos niveles de Coenzima Q<sub>10</sub> (Co Q<sub>10</sub>) en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) procedente de pacientes con FM, lo que nos muestra una posible alteración intracelular en una muestra de pacientes con diagnóstico de FM.

### La mitocondria en la enfermedad y en la fibromialgia

La mitocondria es un importante orgánulo del interior de la célula, cuyas principales funciones son la producción de energía en forma de adenosina trifosfato (ATP) así como el mantenimiento de la homeostasis celular y el control del proceso apoptótico. Realiza esta síntesis de energía mediante 2 procesos metabólicos coordinados: el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial, o fosforilación oxidativa (Oxphos), que se realiza en la membrana interna de su estructura<sup>37</sup>.

La mitocondria es la principal productora de ROS en la célula, y gran parte de ellas están generadas por los complejos de la cadena respiratoria I y III, consecuencia del flujo de electrones entre ambos complejos (fig. 1)<sup>36</sup>. Esto hace que la mitocondria esté involucrada en diversos procesos patológicos tales como diabetes, cáncer, Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, etc<sup>37</sup>.

Un elemento de vital importancia en la cadena respiratoria mitocondrial es la Co Q<sub>10</sub>, cuya misión principal es el transporte de electrones de los complejos I y II al III, además de regular el acoplamiento de proteínas, el poro de transición mitocondrial y la betaoxidación de ácidos grasos, así como ser un importante antioxidante de membrana<sup>38</sup>. Además, los niveles de Co Q<sub>10</sub> se han indicado como un importante marcador de disfunción mitocondrial<sup>39</sup>, y esto se debe a que se ha demostrado que una deficiencia de este induce en la célula una bajada de la actividad de los complejos II+III, del complejo III y del complejo IV, además reduce la expresión de proteínas mitocondriales involucradas en la Oxphos, disminuye el potencial de la membrana mitocondrial, incrementa la producción de ROS, activa el poro de transición mitocondrial, activa la degradación de mitocondrias disfuncionales mediante un proceso autofágico conocido como mitofagia y reduce el rango de crecimiento celular<sup>40,41</sup>.

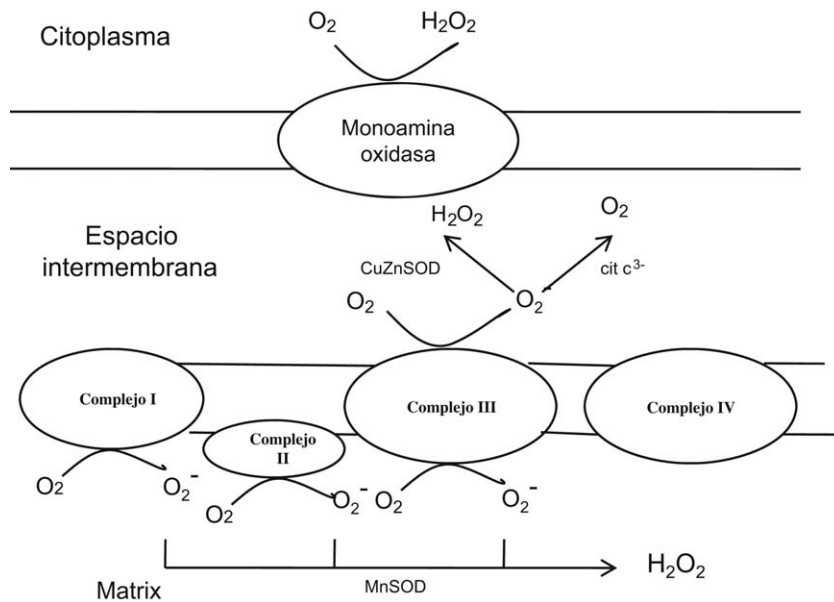
En la FM existen datos que demuestran una alteración mitocondrial. En 1984, Kalyan-Raman et al describieron la presencia de acúmulos subsarcolemales de mitocondrias en biopsias musculares de pacientes con FM<sup>42</sup>, el mismo grupo describió poco tiempo después (1986) los mismos acúmulos así como mitocondrias estructuralmente alteradas que describen como «anormales»<sup>43</sup>. Más recientemente, Sprott et al<sup>44</sup> describen una alteración en número y forma de mitocondrias en biopsias musculares de pacientes. Los autores demuestran un menor número de mitocondrias así como un aumento de su tamaño.

**Tabla 1**

Tabla comparativa de las investigaciones realizadas sobre el estrés oxidativo en la fibromialgia y las muestras experimentales usadas

	N (FM/Ctl)	Muestra	Determinación
Hein et al <sup>27</sup>	41/46	Suero	Pentositidina
Bagis et al <sup>28</sup>	85/80	Suero	Malondialdehído/superóxido dismutasa
Ozgoçmen et al <sup>29</sup>	30/16	Suero	Malondialdehído/superóxido dismutasa/xantina oxidasa
Altindag et al <sup>30</sup>	20/20	Plasma	TAC
Sendur et al <sup>31</sup>	37/37	Suero	Catalasa/glutatión
Altindag et al <sup>32</sup>	42/53	Suero	Hidroperoxidación lipídica (LOOH)/TAC peróxido de hidrógeno ROS/proteínas Carboniladas/
Kaufman et al <sup>33</sup>	22/22	Neutrófilos	peroxidación Lipídica/Co Q <sub>10</sub> peroxidación Lipídica/vitaminas A,C,E/betacaroteno
Cordero et al <sup>34</sup>	40/25	CMSP/plasma	
Akkuş et al <sup>35</sup>	30/30	Plasma	

CMSP: células mononucleares de sangre periférica; Co Q<sub>10</sub>: Coenzima Q<sub>10</sub>; Ctrl: control; FM: fibromialgia; ROS: especies reactivas de oxígeno; TAC: capacidad total antioxidante.



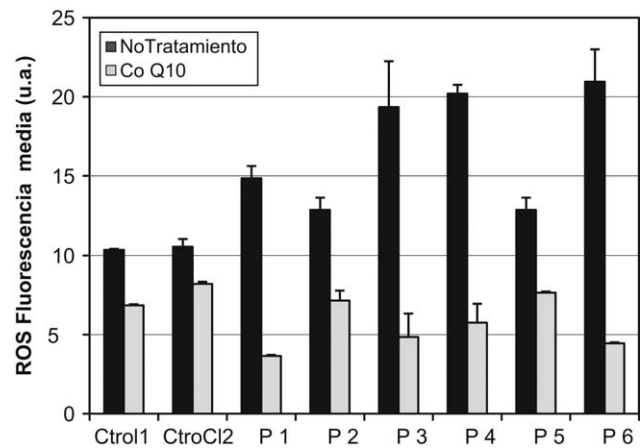
**Figura 1.** Mecanismo de producción de especies reactivas de oxígeno en la cadena respiratoria mitocondrial. Fuente: Turrens JF, 2003. cit  $c^{3-}$ : citocromo  $c^3$ ; CuZnSOD: cobre-zinc superóxido dismutasa;  $H_2O_2$ : peróxido de hidrógeno; MnSOD: manganeso superóxido dismutasa;  $O_2$ : oxígeno;  $O_2^-$ : anión superóxido.

Bengtsson et al demuestran un alto número de biopsias de pacientes con presencia de fibras rojo rasgadas<sup>45</sup>. Drewes et al<sup>46</sup>, en 1993, observaron por microscopia un defecto en la Oxphos observando fibras citocromo c oxidasa negativas, lo que indica deficiencia de citocromo c oxidasa o complejo iv. Esto, junto con los acúmulos subsarcólemicos y las alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias, es un hallazgo característico de enfermedades mitocondriales como MELAS y MERRF y se usa también como marcador en el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales<sup>39</sup>.

Por otro lado, como hemos mencionado antes, se han podido observar bajos niveles de SOD en la FM<sup>28,29</sup>. Existen 3 subunidades de SOD: manganeso SOD (MnSOD) humana, cobre-zinc SOD (CuZnSOD) humana y hierro SOD bacteriana. La MnSOD se encuentra en la matriz mitocondrial mientras que la Cu-ZnSOD se encuentra en el citosol y además en el espacio intermembrana mitocondrial. La deficiencia de SOD descrita en la FM nos muestra una menor protección de la célula frente al ataque de ROS, lo que apoya la hipótesis de la disfunción mitocondrial, ya que la fracción MnSOD protege del ataque de radicales superóxido en la matriz mitocondrial, mientras que la fracción Cu-ZnSOD protege de los radicales superóxido en el espacio de la intermembrana mitocondrial<sup>36</sup>.

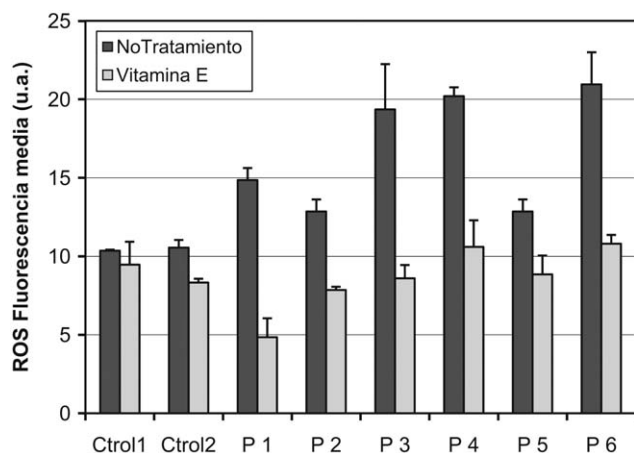
Recientemente se ha descrito un descenso de los niveles de ATP en plaquetas de pacientes con FM<sup>47</sup>, resultado que ya anteriormente se observó en biopsias musculares de pacientes<sup>48</sup>. Según Bazzichi et al, los bajos niveles de ATP en plaquetas podrían estar involucrados en la alteración de la homeostasis celular y, por tanto, incidir en una alteración de los receptores de serotonina. Cabe destacar que la síntesis de ATP se ha propuesto como un marcador del metabolismo mitocondrial en fibroblastos de pacientes con enfermedades mitocondriales<sup>49</sup>, y Bazzichi et al defienden las plaquetas como modelos periféricos celulares para el estudio del metabolismo energético del músculo y del sistema nervioso central.

A este respecto, los autores del presente trabajo han observado en CMSP de pacientes con FM bajos niveles de Co Q<sub>10</sub>, así como un aumento de ROS<sup>34</sup>. Estos altos niveles de ROS se veían disminuidos tras la complementación in vitro con Co Q<sub>10</sub>. En la actualidad, se ha aceptado el modelo de CMSP para el estudio de los niveles de Co Q<sub>10</sub> debido a su alta correlación con otros modelos de estudio como el músculo o los fibroblastos<sup>50</sup>.



**Figura 2.** Efecto de la Coenzima Q<sub>10</sub> en el tratamiento in vitro de células mononucleares de sangre periférica procedente de pacientes con fibromialgia. (Datos no publicados). ROS: especies reactivas de oxígeno; u.a.: unidades arbitrarias.

La mitocondria genera energía de forma directa por medio de un gradiente electroquímico de protones, que al final derivan en la síntesis de ATP. Por esto, la mitocondria constituye la principal productora de ROS, como ya hemos mencionado, puesto que entre los complejos I y III se llegan a perder electrones y, por tanto, una deficiencia de Co Q<sub>10</sub> constituye una importante causa de ello. Por tanto, el aumento de peróxido de hidrógeno descrito por Kaufmann et al<sup>33</sup> en neutrófilos de pacientes con FM, así como los altos niveles de ROS en CMSP y la deficiencia de Co Q<sub>10</sub><sup>34</sup> descritos por los autores del presente trabajo, nos muestra la posibilidad de una disfunción mitocondrial en las células de estos pacientes que podría estar induciendo una bajada en la síntesis de ATP como se ha descrito anteriormente. Además, la complementación con Co Q<sub>10</sub><sup>34</sup> (fig. 2) y la complementación con alfatocoferol o vitamina E (fig. 3), 2 antioxidantes lipofílicos, inducen un importante descenso de la producción de ROS in vitro como se puede observar en las figuras. Esto también indica que las ROS se producen en un entorno lipofílico propio de la membrana mitocondrial y que la deficiencia de Co Q<sub>10</sub> podría estar involucrada en el estrés oxidativo en la FM.



**Figura 3.** Efecto de la vitamina E en el tratamiento in vitro de células mononucleares de sangre periférica procedente de pacientes con fibromialgia. (Datos no publicados). ROS: especies reactivas de oxígeno; u.a.: unidades arbitrarias.

### Implicación del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la fibromialgia

Hasta ahora parece clara la posibilidad de una disfunción mitocondrial en la FM, así como el origen mitocondrial del estrés oxidativo en esta enfermedad, pero ¿qué relación puede existir entre el estrés oxidativo y los síntomas de la FM? Recientes estudios han mostrado que el estrés oxidativo puede causar una sensibilización periférica y central del sistema nervioso y una alteración de la nocicepción, lo que resulta en una hiperalgesia mediada por mecanismos oxidantes tanto de la médula espinal como locales<sup>51</sup>. Además, se ha podido comprobar que el estrés oxidativo está también incrementado en pacientes con síndrome de fatiga crónica con una interesante correlación respecto a sus síntomas musculares<sup>26,52,53</sup>. Y es que el radical superóxido tiene un importante papel respecto al desarrollo del dolor, no sólo por sensibilización periférica directa, sino también por la activación de varias citocinas (por ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6), la formación de peroxinitrito y la activación de PARP<sup>51</sup>. Hay que tener en cuenta que las células del sistema nervioso central son muy vulnerables a los efectos tóxicos inducidos por los radicales libres comparadas con las de otros tejidos del cuerpo debido al alto nivel de actividad metabólica oxidativa, a la baja presencia de enzimas antioxidantes y al alto nivel de ácidos grasos poliinsaturados oxidables de membrana<sup>51</sup>. Además, se ha demostrado una posible relación entre la peroxidación lipídica y la depresión, y se ha observado una importante correlación entre los niveles de MDA en eritrocitos y los valores obtenidos en la escala Hamilton de depresión<sup>54</sup>, resultado que está en concordancia con los obtenidos en la FM<sup>29</sup>. Además, se ha observado una importante reducción en la función de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina inducida por la peroxidación lipídica en pacientes con depresión mayor<sup>55</sup>, por lo que queda demostrado el importante papel de este proceso oxidativo en la depresión, uno de los principales síntomas de la FM.

### Implicaciones terapéuticas de la mitocondria en la fibromialgia

Uno de los principales problemas de la FM es la carencia de tratamientos efectivos, por lo que los especialistas se ven obligados a usar fármacos para el tratamiento sintomático de la enfermedad, lo que lleva en ocasiones a un agravamiento del trastorno por lo efectos secundarios que acarrea, y es que en muchos casos estos fármacos inducen un efecto perjudicial en la mitocondria, por lo que el uso estos en pacientes con signos de disfunción mitocondrial

podría llegar a ser contraproducente. Existe una larga lista de fármacos documentados por inducir disfunción mitocondrial<sup>56</sup>, entre los que destacan los antidepresivos como la amitriptilina, uno de los tratamientos más usados a bajas dosis en la FM, en la que los autores han descrito recientemente que induce disfunción mitocondrial acompañada de una bajada de los niveles de Co Q<sub>10</sub> en estudios in vitro<sup>57</sup>. En el mismo trabajo se describe cómo el cotratamiento con Co Q<sub>10</sub> o vitamina E puede revertir el daño producido por el tratamiento, por lo que podría ser interesante la administración del antioxidante junto con algunos de los fármacos de uso habitual en la FM para evitar efectos secundarios. Además, la Co Q<sub>10</sub> es uno de los tratamientos más usados en las enfermedades mitocondriales<sup>18,19,37</sup> y, como ya hemos mencionado anteriormente, en ensayos in vitro las células de los pacientes con FM responden bien al tratamiento probablemente por su papel antioxidante y por compensación del déficit. Este resultado podría explicar el efecto beneficioso en pacientes tras la administración de Co Q<sub>10</sub> junto con *Gingko biloba* aportado por un estudio piloto<sup>58</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado en numerosas ocasiones que el tratamiento con antioxidantes como la vitamina E, la SOD o la propia Co Q<sub>10</sub>, así como aquellos elementos propios de la Oxphos o requeridos por ella, responde bien como tratamiento en las enfermedades mitocondriales<sup>37</sup>.

Uno de los tratamientos no farmacológicos más investigados en el tratamiento de la FM es el ejercicio aeróbico moderado, con el que se ha podido comprobar una cierta mejoría de los pacientes<sup>59</sup>. Es interesante saber que los tratamientos con ejercicio físico han demostrado aportar importantes beneficios en pacientes con enfermedades mitocondriales puesto que inducen un aumento de la biogénesis mitocondrial y un aumento del tamaño de estas, lo que se propone como una alternativa de estrategia terapéutica en estas enfermedades<sup>60</sup> y podría explicar en cierto modo la mejoría de los pacientes con FM.

### Conclusiones

Desde que se describió la primera disfunción mitocondrial en la década de 1960<sup>61</sup>, la medicina ha ido avanzando cada vez más rápido en el entendimiento del papel que juega este orgánulo en la salud, el envejecimiento y la enfermedad. Poco a poco, hemos sido testigos de la aparición de nuevas enfermedades (MELAS, MERRF, etc.) o de enfermedades ya conocidas (Parkinson, Alzheimer, cardiomiopatías, etc.) en las que la mitocondria tiene un importante papel en los mecanismos fisiopatológicos, en gran medida inducidos por la producción exacerbada de ROS. En la FM parece estar claro el importante papel que desempeña la mitocondria en la fisiopatología de esta y en el origen del estrés oxidativo que tanto se ha documentado y demostrado en esta enfermedad. Además, es importante mencionar que cualquier alteración en las CMSP, como el propio estrés oxidativo, incurre en una alteración en la homeostasis de las citocinas.

Por otro lado, la disfunción mitocondrial abre un gran campo de investigación desde un punto de vista terapéutico, por lo que se debería empezar a considerar en la medicina clínica el abordaje de estos pacientes mediante tratamientos con antioxidantes y fármacos relacionados con la biogénesis mitocondrial, la ruta Oxphos. A ese respecto, son necesarios ensayos clínicos, pero esa nueva línea de investigación podría aportar nuevos e importantes avances en la FM y, por tanto, el éxito de la medicina en esta enfermedad.

### Bibliografía

- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26-35.

2. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151–71.
3. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX. Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11:339–42.
4. Tander B, Gunes S, Boke O, Alayli G, Kara N, Bagci H, et al. Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: A study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int.* 2008;28:685–91.
5. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23:104–7.
6. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry.* 2004;9:730–1.
7. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Mascia G, Fabbrini L, Italiani P, et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R99.
8. Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2482–8.
9. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum.* 2002;46:845–7.
10. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:104–9.
11. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr.* 2008;13:12–7.
12. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12:17–22.
13. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:743–9.
14. Lloyd A, Gandevia S, Brockman A, Hales J, Wakefield D. Cytokine production and fatigue in patients with chronic fatigue syndrome and healthy control subjects in response to exercise. *Clin Infect Dis.* 1994;18:5142–6.
15. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: The potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int.* 2006;26:585–97.
16. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:L1005–28.
17. Davies KJ. Oxidative stress: The paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:1–31.
18. Zhou C, Huang Y, Przedborski S. Oxidative stress in Parkinson's disease: A mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:93–104.
19. Stack EC, Matson WR, Ferrante RJ. Evidence of oxidant damage in Huntington's disease: Translational strategies using antioxidants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:79–92.
20. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: A reappraisal. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:609–15.
21. Cachofeiro V, Goicochea M, De Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;111:S4–9.
22. Fibach E, Rachmilewitz E. The role of oxidative stress in hemolytic anemia. *Curr Mol Med.* 2008;8:609–19.
23. Orrell RW, Lane RJ, Ross M. A systematic review of antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9:195–211.
24. Delibas N, Ozcankaya R, Altuntas I. Clinical importance of erythrocyte malondialdehyde levels as a marker for cognitive deterioration in patients with dementia of Alzheimer type: a repeated study in 5-year interval. *Clin Biochem.* 2002;35:137–41.
25. Ozgocmen S, Yoldas T, Kamanli A, Yildizhan H, Yigiter R, Ardicoglu O. Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:551–5.
26. Fulle S, Mecocci P, Fanó G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:1252–9.
27. Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenic importance in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1163–7.
28. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: An oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005;25:188–90.
29. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: Etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006;26:598–603.
30. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2006;11:131–5.
31. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: A controlled study. *Rheumatol Int.* 2009;29:629–33.
32. Altindag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S. Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia. *Redox Rep.* 2007;12:134–8.
33. Kaufmann I, Schelling G, Eisner C, Richter HP, Krauseneck T, Vogeser M, et al. Anandamide and neutrophil function in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:676–85.
34. Cordero MD, Moreno-Fernández AM, deMiguel M, Bonal P, Campa F, Jiménez-Jiménez LM, et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clin Biochem.* 2009;42:732–5.
35. Akkuş S, Naziroğlu M, Eriş S, Yalman K, Yilmaz N, Yener M. Levels of lipid peroxidation, nitric oxide, and antioxidant vitamins in plasma of patients with fibromyalgia. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:181–5.
36. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003;552:335–44.
37. Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol.* 2007;83:84–92.
38. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1660:171–9.
39. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2008;94:16–37.
40. Quinzii CM, Lopez LC, Von-Moltke J, Naini A, Krishna S, Schuelke M, et al. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *Faseb J.* 2008;22:1874–85.
41. Rodríguez-Hernández A, Cordero MD, Salviati L, Artuch R, Pineda M, Briones P, et al. Coenzyme Q deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy. *Autophagy.* 2009;5:19–32.
42. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, Masi AT. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Rheumatol.* 1984;11:808–13.
43. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Masi AT. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1986;81:38–42.
44. Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:245–51.
45. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986;15:1–6.
46. Drewes AM, Andreasen A, Schröder HD, Høgsaa B, Jennum P. Pathology of skeletal muscle in fibromyalgia: A histo-immuno-chemical and ultrastructural study. *Br J Rheumatol.* 1993;32:479–83.
47. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Fabbrini L, Schmid L, Palego L, et al. ATP, calcium and magnesium levels in platelets of patients with primary fibromyalgia. *Clin Biochem.* 2008;41:1084–90.
48. Park JH, Pothimant P, Oates CT, Hernandez-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1998;41:406–13.
49. Rizza T, Vázquez-Memije ME, Meschini MC, Bianchi M, Tozzi G, Nesti C, et al. Assaying ATP synthesis in cultured cells: A valuable tool for the diagnosis of patients with mitochondrial disorders. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;383:58–62.
50. Land JM, Heales SJ, Duncan AJ, Hargreaves IP. Some observations upon biochemical causes of ataxia and a new disease entity ubiquinone, CoQ10 deficiency. *Neurochem Res.* 2007;32:837–43.
51. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, Masini E, et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Therap.* 2004;309:869–78.
52. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. *Life Sci.* 2001;68:2037–49.
53. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett.* 2003;335:151–4.
54. Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull.* 1993;49:577–87.
55. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments. *J Affect Dis.* 2001;64:43–51.
56. Neustadt J, Pieczenik SR. Medication-induced mitochondrial damage and disease. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:780–8.
57. Cordero MD, Moreno-Fernández AM, Gómez-Skarmeta JL, De Miguel M, Garrido-Maraver J, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme Q10 and alpha-tocopherol protect against amitriptyline toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;235:329–37.
58. Lister RE. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with *Ginkgo biloba* extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res.* 2002;30:195–9.
59. Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-Grewal D, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: Results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1399–406.
60. Adhithetty PJ, Taivassalo T, Haller RG, Walkinshaw DR, Hood DA. The effect of training on the expression of mitochondrial biogenesis- and apoptosis-related proteins in skeletal muscle of patients with mtDNA defects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E672–80.
61. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: A correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest.* 1962;41:1776–804.