

*Opšti pregled/
General review*

PODIZANJE SVESTI O ZNAČAJU
SINDROMA HRONIČNOG ZAMORA U SRBIJI
RAISING AWARENESS ABOUT CHRONIC
FATIGUE SYNDROME IN SERBIA

Slobodan Sekulić¹, Anđelija Petrović², Tatjana Redžek-
Mudrinić³, Ivana Peričin-Starčević³, Modra Murovska⁴

Correspondence to:

Slobodan Sekulić,

Klinički Centar Vojvodine, Klinika za
Neurologiju, Medicinski Fakultet
21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 1-7,
e-mail: nadlak@yahoo.com;
slobodan.sekulic@mf.uns.ac.rs
telefon 064/388-67-15

¹Klinika za Neurologiju, Klinički Centar Vojvodine, Medicinski Fakultet
Novi Sad, Novi Sad, Srbija

² Medicinski Fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija

³ Klinika za Pedijatriju, Institut za Zdravstvenu Zaštitu Dece i Omladine
Vojvodine, Medicinski Fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija

⁴ August Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga
Stradins University, Latvia

Ključne reči

sindrom hroničnog umora, mialgični
encefalomijelitis, fibromijalgija

Key words

chronic fatigue syndrom, myalgic
encephalomyelitis, fibromyalgia

Sažetak

Sindrom hroničnog zamora (SHZ) je kompleksni medicinski entitet čije je glavno obeležje izražena stečena slabost nepoznate etiologije, a koja je prisutna najmanje 6 meseci u kontinuitatu i limitira funkcionalni kapacitet pacijenta i uzrokuje različit stepen njegovog onesposobljavanja. Publikovani podaci ukazuju da prevalenca SHZ u opštoj populaciji u SAD varira u zavisnosti od studije do studije i iznosi od 0.007% do 2.8%. Incidenca (SHZ) je oko 180 slučajeva na 100 000 stanovnika ili 0.18%. Ovaj sindrom predstavlja značajan uzrok socioekonomskog opterećenja za obolele osobe, njihovu familiju kao i društvenu zajednicu. Direktni troškovi bolesti se odnose na medicinske radnje koje su deo dijagnostičkog programa i lečenja. Indirektni materijalni troškovi su posledica: 1. smanjene produktivnosti, 2. odsustva zbog bolovanja, 3. zavisnosti od socijalne pomoći. Procenjeni ukupni godišnji troškovi nastali usled ovog sindroma u USA su 9.1 milijarda dolara ili 20 000 dolara po jednom pacijentu obolelom od CFS. Procenjuje se da je u Velikoj Britaniji koja ima 65 miliona stanovnika godišnji gubitak zbog neproduktivnosti usled odsustvovanja sa posla osoba obolelih od SHZ 102.2 miliona funti. Podaci o incidence obolelih i socioekonomskom značaju SHZ u Republici Srbiji nedostaju. Pridruživanje Republike Srbije COST Akciji „CA15111 - European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome” će omogućiti transfer znanja i kliničke prakse iz zemalja Evropske Unije u odnosu na ovo oboljenje. Uvođenje protokola za postavljanje dijagnoze CFS će omogućiti utvrđivanje njegove incidence. Prepoznavanje SHZ, formiranje nacionalnog registra pacijenata bi omogućilo pacijentima pristup najsavremenijim dijagnostičkim i istraživačkim centrima Evrope sa ciljem odgovarajuće terapije.

OPŠTE KARAKTERISTIKE SINDROMA

Sindrom hroničnog zamora je kompleksni medicinski entitet koji se karakteriše sa izraženom slabošću nepoznate etiologije, koja je stalno prisutna i limitira funkcionalni kapacitet pacijenta i uzrokuje različit stepen njegovog onesposobljavanja⁽¹⁾. Subjektivna dozivljaj pacijenata je osećaj kao da su svaki dan trčali maraton. Ovaj medicinski entitet je pod različitim nazivima prisutan najmanje 150 godina u medicinskoj literaturi. Prvi opis sličnog sindroma od strane Beard-a pod imenom neurastenija obuhvatao je: hronični umor, aksioznost, glavobolju, depresiju, palpitacije srca,

impotenciju i bolove u mišićima⁽²⁾. U Americi su posebno bili skloni postavljanju ove dijagnoze, pa je bolest krajem XIX i početkom XX veka dobila nadimak „Amerikanitis“⁽³⁾. Danas je ravnopravno u upotrebi naziv pored spomenutog Sindroma Hroničnog Zamora i naziv: Mialgični encefalomyelitis.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze i kliničke karakteristike bolesti

Za postavljanje dijagnoze Sindroma Hroničnog Zamora/Mialgični Encefalomyelitis neophodno ispunjavanje je tri kriterijuma koji su određeni od strane Centra za

Kontrolu Bolesti Sjedinjenih Američkih Država: 1. stečen osećaj premora to jest izrazite slabosti koji traje 6 meseci ili duže, koji nije u vezi sa fizičkim naporom, koji se ne povlači značajno nakon odmora i koji nije rezultat nekih drugih medicinskih stanja; 2. premor u značajnoj meri redukuje predhodni stepen aktivnosti osobe. Kao treći kriterijum, pored ova dva major kriterijuma neophodno je prisustvo i četiri ili više minor simptoma koji su takođe prisutni svo vreme trajanja gore navedenih tegoba: 1. oštećeno pamćenje ili koncentracija; 2. „neosvežavajući san“ 3. mialgija; 4. artralgiya; 5. pojava glavobolje „novog“ tipa ili intenziviranje postojeće; 6. česta pojava suvog grla; 7. oticanje cervikalnih i aksilarnih limfnih zlezda; 8. prolongirana iscrpljenost i slabost nakon fizičkog ili mentalnog napora (4,5). Pored ovih mogu biti prisutni i sledeći simptomi: otežano održavanje uspravnog stava tela; vrtoglavica; teškoće u održavanju ravnoteže; pretkolapsna stanja; alergije; nepodnošenje određene hrane, mirisa, određenih hemikalija, buke; iritativni kolon; bol u abdomenu; opstipacija; diareja i nauzeja; groznica i noćno preznojavanje; poremećaji vida (fotosenzitivnost, bol u očima, zamućen vid); depresija ili problemi raspoloženja (iritabilnost, nagle promene raspoloženja, anksioznost, panični ataci) (6).

Sindrom hroničnog zamora se javlja četiri puta češće kod osoba ženskog pola (7,8). Prosečna starost na početku bolesti je između 25 i 30 godina (9). On može trajati i deset godina a u ovoj grupi je zabeležena veća učestalost mortaliteta i suicida (10,11,12). Sistematski pregled publikovanih podataka ukazuje da 50% do 94% pacijenata ima dobar ili potpun oporavak nakon 13 do 72 meseca od početka oboljenja (13).

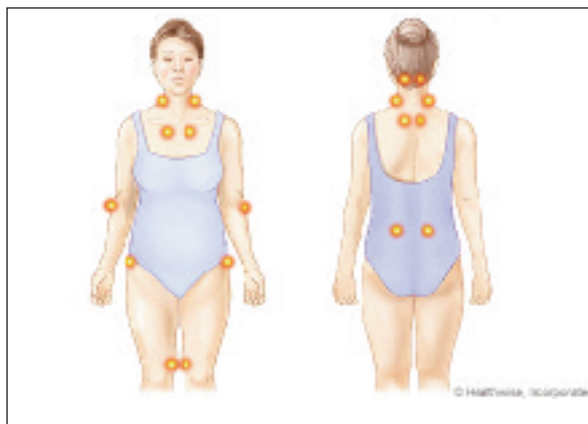
Ispitivanje metaboličkih produkata u plazmi kod obolelih od sindroma hroničnog zamora ukazuje na smanjene vrednosti sfingolipida, glukosfingolipida, fosfolipida, holesterola, purinskih prokukata, riboflavina, produkata peroksizoma i mitohondrija. Ovakav obrazac nalaza je suprotan od onog koji se nalazi kod akutne afektiranosti ćelija, upalnih reakcija, metabolopatija. Sličan je obrascu koji se nalazi u specifičnom stanju mirovanja metabolizma kod larvi nematoda usled nepovoljnih uslova, drugim rečima sličan je hipometaboličkim stanjima (14). Kao mogući uzroci ovog sindroma navode se genetski, infektivni, neuroendokrini, imunološki, alergološki i psihološki faktori. Studije pokazuju da se ne radi o jednom uzročniku bolesti već da je uključeno više etioloških faktora (15,16,17,18).

Diferencijalna dijagnoza

Pre postavljanje dijagnoze Sindroma Hroničnog Zamora/Mialgični Encefalomyelitis neophodno je isključiti određena oboljenja: 1. Lajmsku bolest, 2. poremećaje spavanja, 3. depresivna oboljenja, 4. zloupotrebu alkohola i psihoaktivnih supstanci, 5. diabetes mellitus, 6. hipotireodizam, 7. mononuklozu, 8. sistemski lupus, 9. multiplu sklerozu, 10. hronični hepatitis, 11. maligna obolenja (4).

Fibromilagija je stanje koje se lako može u kliničkoj praksi zameniti sa Sindromom Hroničnog Zamora to jest Mialgičnim Encefalomijelitisom. Ovo stanje karakteriše hronični multilokalizacioni bol koji se intenzivira na vršenju taktalnog pritiska po koži. Pacijenti takođe osećaju zamor u stepenu koji ometa obavljanje svakodnevnih aktivnosti.

Takođe imaju nesanicu, probleme sa pamćenjem, promene u raspoloženju. Pojedini pacijenti referišu prisustvo sindroma nemirnih nogu ili preosetljivost osetljivost prema buci, svetlosti. Fibromialgiya je često povezana sa postraumatskim stresnim sindromom, depresijom i aksioznošću. Distinkciju između Sindroma Hroničnog Zamora/Mialgični encefalomyelitis i fibromialgije je moguće uraditi na osnovu za fibromialgiju tipičnih lokalizacija 9 parova tačaka, kod kojih se akupresurom može izazvati bol (19,20).



Slika 1. Karakterističnih 9 parova akupresursnih tačaka kod fibromialgije.

Izvor: <http://www.webmd.com/fibromyalgia/fibromyalgia-tender-points>

Epidemiološke karakteristike bolesti

Zahtevniji dijagnostički kriterijumi pogotovo u slučaju ekskluzionih kriterijuma lako mogu dovesti do problema u postavljanju dijagnoze u opštoj praksi ili primarnoj zaštiti (21).

Prevalenca pacijenata sa etiološki neobjašnjenim simptomima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti se kreće od 16% do 32% (21,22,23). Zastupljenost prevalencije i incidence zavisi od primenjenog metoda. U publikovanoj literaturi opisana je i preterana upotreba ove dijagnoze koju je postavilo 40% lekara koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u SAD (24). Sa druge strane u jednoj studiji je u manje od 20% slučajeva kod obolelih od sindroma hroničnog zamora postavljena odgovarajuća dijagnoza (25). Prevalenca sindroma hroničnog zamora u opštoj populaciji u SAD varira u zavisnosti od studije do studije I iznosi od 0.007% do 2.8%. Slični rezultati se dobijaju i za prevalencu u opštoj praksi ili primarnoj zaštiti 0.006 – 3.0% (26). Razlike između studija su prisutne i u odnosu na vremeski period u kome je ispitivanje rađeno. U periodu od 1993 do 1999 godine prevalenca u publikovanim radovima je varirala od 0.004% do 0.56% (27), dok su novije studije u periodu od 2005 do 2011 godine imale raspon prevalencije sindroma hroničnog zamora od 0.24% do 2.6% (28,29,30,31). Vidljivo je povećanje prevalencije za novije studije. Studije o incidenci sindroma hroničnog zamora su retke. Publikovani podaci o ovom oboljenju ukazuju da je incidenca oko 180 slučajeva na 100.000 stanovnika ili 0,18% (32).

SOCIO-EKONOMSKI ZNAČAJ SINDROMA HRONIČNOG ZAMORA

Direktni troškovi bolesti

Direktni troškovi bolesti se odnose na medicinske radnje koje su deo dijagnostičkog programa i lečenja. Procenjeni ukupni godišnji troškovi nastali usled ovog sindroma u USA su 9.1 milijarda dolara ili 20 000 dolara po jednom pacijentu obolelom od CFS/EM⁽³³⁾. Pacijenti sa medicinski neobjašnjenim simptomima uključujući sindrom hroničnog zamora ili fibromialgiju, imaju konstantne zdravstvene tegobe i uprkos čestim i obimnim medicinskim pretragama njihovo tegobe nisu na zadovoljavajuć način objašnjene. U grupi pacijenata sa neobjašnjenim simptomima bolesti takođe je prisutno povećano izdavanje za troškove lečenja. Iznos varira u zavisnosti od autora i kreće se od 432 do 5353 dolara^(34,35,36,37). Prolongirano prisustvo svakodnevnih tegoba, odsustvo odgovarajućeg objašnjenja kao i odsustvo odgovarajuće medicinske terapije uzrokuju kod pacijenata anksiozna stanja, promene raspoloženja, depresivne reakcije koje zahtevaju dodatni rad na nivou primarne zaštite kao i od strane specijalističkih službi (psihijatrija) što dovodi do dodatnih troškova ispitivanja i lečenja⁽³⁸⁾.

Indirektni troškovi bolesti

Indirektni materijalni troškovi su rezultat: 1. smanjene produktivnosti na radu, 2. odsustvo zbog bolovanja bilo da su radnici u pitanju ili članovi porodice radnika (deca na primer), 3. zavisnost od socijalne pomoći, i kod najtežih slučajeva 4. trajan gubitak radne sposobnosti^(39,40,41). Procenjuje se da je u Velikoj Britaniji koja ima 65 miliona stanovnika godišnji gubitak zbog neproduktivnosti usled odsustvovanja sa posla osoba obolelih od sindroma hroničnog Zamora 102.2 miliona funti⁽⁴²⁾. Pored toga što sindrom hroničnog zamora predstavlja ekonomsko opterećenje za društvenu zajednicu on predstavlja isto tako i opterećenje za porodicu. Majke dece obolele od ovog sindroma u ujedinjenom Kraljevstvu Britanije imaju prosečno mesečno 247 funti manju zaradu a pored ovoga imaju 206 funti veće mesečne izdatke⁽⁴³⁾. Veća učestalost mortaliteta i suicida kod ovog sindroma predstavlja trajan gubitak za familiju pacijenta a za društvenu zajednicu predstavlja gubitak radno sposobne osobe^(10,11,12). Deca obolela od sindroma hroničnog zamora koja posećuju sekundarni-specijalistički nivo zdravstvene zaštite odsustvuju u proseku dva dana iz škole⁽⁴⁴⁾. U najizraženijoj fazi oboljenja mogu kumulativno odsustvovati sa nastave i 12 meseci (kod četvorogodišnjeg praćenja)^(45,46). Skoro sva deca (96%) prestaju da se druže sa vršnjacima⁽⁴⁶⁾ a prisutni su i emotivni problem unutar porodice⁽⁴⁷⁾.

PRAVCI DELOVANJA

Da bi se smanjili direktni i indirektni troškovi kod sindroma hroničnog zamora neophodno je identifikovati sve obolele, probuditi svest u lekarskoj zajednici o postojanju ovog oboljenja, formirati nacionalni centar za registrovanje ovog sindroma ili jedinstvenu bazu podataka preko koje je bez obzira koja bolest je u pitanju je moguće pregledati sve podatke i steći uvid o broju obolelih, odsustvovanju sa posla, preduzetim dijagnostičkim i terapijskim merama što bi omogućilo uvid u troškove. Dijagnostičke analize ka utvrđivanju etiologije i odgovarajućem lečenju što je krajnji cilj medicine, pored prevencije bolesti.

Postojanje protokola za postavljanje dijagnoze sindroma hroničnog zamora je neophodan uslov za realnu sliku o njegovoj prevalenci i incidenci. Tako bi se stvorili uslovi za istraživanja u pravcu rizikofaktora i patofiziologije ovog oboljenja, odgovarajuće praćenje kliničkog toka bolesti. Ovo bi dalje omogućilo i kauzalnu terapiju oboljenja umesto sadašnje simptomatske terapije⁽⁴⁸⁾.

Da bi se prevazišli problem zbog različitih pristupa ovom sindromu pokrenuta je inicijativa grupe naučnika u Evropi u vidu COST akcije „CA15111 - European Network on Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome”. Formiranjem postojane mreže istraživača omogućio bi se ujednačen pristup rešavanju problema nepoznate etiologije sindroma hroničnog zamora, kliničke varijabilnosti, odsustva dijagnostičkih biomarkera bolesti, limitiranih terapijskih mogućnosti i velikog socio-ekonomskog opterećenja na društvenu zajednicu. Mreža naučnika bi omogućila koordinirane istraživačke aktivnosti, podržavanje razvoja zajedničkih standard, sinhronizaciju baza podataka i promociju novih istraživačkih projekata. Sinhronizacija baza podataka, sinhronizacija sakupljanja podataka iz protokola može značajno doprineti boljoj upotrebi postojećih podataka i omogućiti razvoj koherentnih istraživačkih strategija. Inovacije u okviru ove COST akcije su moguće zbog: koordinacije u uvođenju novih tehnologija u istraživačkom polju, iskustvu u nivim načinima analize podataka, stratifikacije pacijenata, sinergičnom pristupu postojećim podacima. Pridruživanje Republike Srbije ovoj COST Akciji će omogućiti transfer znanja i kliničke prakse iz zemalja Evropske Unije odnosu na ovo oboljenje. Prepoznavanje sindroma hroničnog zamora, formiranje nacionalnog registra pacijenata bi omogućilo pacijentima pristup najsavremenijim dijagnostičkim i istraživačkim centrima Evrope sa ciljem odgovarajuće terapije.

ZAHVALNOST

Ovaj tekst je proistekao iz rada u COST Akciji CA 15111: European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE).

Abstract

Chronic Fatigue Syndrome (CGS) is a complex medical entity with a severe acquired fatigue of unknown cause as a hallmark. Fatigue is continually present for at least 6 months with various degree of disability. Published data about prevalence in general population of the USA varies between 0.007% and 2.8%. Incidence of CFS in general population is 180 per 100 000 persons. This syndrome represents significant socioeconomic burden for patients, their families and community. Direct costs are related to diagnostic program and medical treatment. Indirect costs are caused by: decreased working productivity, sick leave, and increased use of the social care. The annual total value of lost productivity in the United States was \$9.1 billion, which represents about \$20,000 per person with CFS. In Great Britain with population of 65 million, estimated annual losses because of decreased productivity caused by CFS could be as high as 102.2 million pounds. Data about incidence of patients with the CFS as well as socioeconomic impact in Republic of Serbia are missing. Joining to COST Action "CA15111 - European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome" Republic of Serbia will alleviate access to the basic medical knowledge as well as clinical praxis related to the CFS. Introducing protocol as a tool for making diagnosis of CFS will provide data about incidence of CFS. Identification of the patients with CFS, establishing national database, will allow access of the patients to clinical research centers in Europe with final goal of proper therapy.

REFERENCE

- Ostojic S, Stojanovic M, Drid P, Hoffman JR, Sekulic D, Zenic N. Supplementation with guanidinoacetic acid in women with chronic fatigue syndrome. *Nutrients* 2016;8(2):72
- Beard, G. "Neurasthenia, or nervous exhaustion". *Boston Med Surg J* 1869;217-221.
- Americanitis-Blood Pressure and Nerves-By William S. Sadler, M.D., F.A.C.S. New York: The Macmillan Company, 1925. 176 pp.
- Afari N, Buchwald D; Buchwald. "Chronic fatigue syndrome: a review". *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):221-36.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S; Kaplan; Gantz; Komaroff; Schonberger; Straus; Jones; Dubois; Cunningham-Rundles; Pahwa (1988). "Chronic fatigue syndrome: a working case definition". *Ann Intern Med*. 108 (3): 387-9.
- Dansie EJ, Furberg H, Afari N, Buchwald D, Edwards K, Goldberg J, Schur E, Sullivan PF. Conditions comorbid with chronic fatigue in a population-based sample. *Psychosomat* 2012;53(1):44-50.
- Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome: a review. *J Clin Virol* 2006;37:139-150.
- Cleare JA. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(2):236-252.
- Prins BJ, Jos WM. Chronic fatigue syndrome: a review. *Lancet* 2006;367:346-355.
- Wayne RS, Noonan C, Buchwald D. Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychol Med* 2006;36:1301-1306.
- Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet*. 2016;387(10028):1638-43.
- McManimen SL, Devendorf AR, Brown AA, Moore BC, Moore JH, Jason LA. Mortality in Patients with Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue*. 2016;4(4):195-207.
- Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997;90:223-33.
- Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, Baxter A, Nathan N, Anderson W, Gordon E. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(37):E5472-80.
- Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Premorbid predictors of chronic fatigue. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1267-72.
- Bassi N, Amital D, Amital H, Doria A, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome: characteristics and possible causes for its pathogenesis. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(1):79-82.
- Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, Papanicolaou DA, Unger ER, Vernon SD, Heim C. Chronic fatigue syndrome--a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med*. 2005;3:19.
- Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2000;320: 292-296.
- Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alarcón GS; McKendree-Smith; Alarcón GS. Pain complaints in patients with fibromyalgia versus chronic fatigue syndrome. *Curr Rev Pain* 2000;4(2):148-57.
- Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2011;14(1):6-11.
- de Waal MW, Arnold IA, Eekhof JA, van Hemert AM: Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:470-476.
- Fink P, Sorensen L, Engberg M, Holm M, Munk-Jorgensen P: Somatization in primary care. Prevalence, health care utilization, and general practitioner recognition. *Psychosomat* 1999;40:330-338.
- Toft T, Fink P, Oernboel E, Christensen K, Frostholm L, Olesen F: Mental disorders in primary care: prevalence and co-morbidity among disorders. Results from the functional illness in primary care (FIP) study. *Psychol Med* 2005;35:1175-1184.
- Brimmer DJ, Fridinger F, Lin JM, Reeves WC. U.S. healthcare providers' knowledge, attitudes, beliefs, and perceptions concerning chronic fatigue syndrome. *BMC Fam Pract*. 2010;11:28
- Solomon L, Reeves WC. Factors influencing the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2241-2245.
- Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):221-236
- Reyes M, Gary HE Jr, Dobbins JG, et al. Surveillance for chronic fatigue syndrome—four U.S. cities, September 1989 through August 1993. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1997;46(2):1-13.
- Lawrie SM, Pelosi AJ. Chronic fatigue syndrome in the community: prevalence and associations. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):793-797.
- Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco *Am J Med*. 1998;105(3A):83S-90S.
- Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159(18):2129-2137.
- Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997;87(9):1449-1455.
- Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003;163(13):1530-1536.
- Reynolds KJ, Vernon, SD, Bouchery E, Reeves, WC. The economic impact of chronic

fatigue syndrome. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2004;2:4–13.

34. Smith GR Jr, Monson RA, Ray DC. Psychiatric consultation in somatization disorder. A randomized controlled study. *N Engl J Med* 1986;314: 1407–1413.

35. Labott SM, Preisman RC, Popovich J Jr, Iannuzzi MC. Health care utilization of somatizing patients in a pulmonary subspecialty clinic. *Psychosomatics* 1995;36: 122–128.

36. Barsky AJ, Ettner SL, Horsky J, Bates DW. Resource utilization of patients with hypochondriacal health anxiety and somatization. *Med Care* 2001;39:705–715.

37. Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 903–910.

38. Konnopka A, Schaefer R, Heinrich S, Kaufmann C, Lupp M, Herzog W, König HH.

Economics of medically unexplained symptoms: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom*. 2012;81(5):265-75.

39. Chandran A, Schaefer C, Ryan K, Baik R, McNett M, Zlateva G. The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: results from a retrospective chart

review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. *J Manag Care Pharm* 2012;18: 415-26.

40. Fjorback LO, Carstensen T, Arendt M, Ornbol E, Walach H, Rehfeld E et al. Mindfulness therapy for somatization disorder and functional somatic syndromes: analysis of economic consequences alongside a randomized trial. *J Psychosom Res* 2013;74:41-8.

41. Rask MT, Rosendal M, Fenger-Gron M, Bro F, Ornbol E, Fink P. Sick leave and work disability in primary care patients with recent-onset multiple medically unexplained symptoms and persistent somatoform disorders: a 10-year follow-up of the FIP study. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:53-9.

42. Hunter M. Chronic fatigue syndrome could be costing UK economy pound 100m a year, study says. *BMJ*. 2011;343:d5905.

43. Missen A, Hollingworth W, Eaton N, Crawley E. The financial and psychological impacts on mothers of children with chronic fatigue syndrome (CFS/ME). *Child Care Health Dev* 2012;38(4):505-12.

44. Rawley EM, Emond AM, Sterne JAC. Unidentified Chronic Fatigue Syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics. *Bmj Open* 2011;1:e000252.

45. Rangel L, Garralda ME, Levin M, et al. The course of severe chronic fatigue syndrome in childhood. *J R Soc Med* 2000;93:129–34.

46. Garralda ME, Rangel L. Impairment and coping in children and adolescents with chronic fatigue syndrome: a comparative study with other paediatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:543–52.

47. Missen A, Hollingworth W, Eaton N, et al. The financial and psychological impacts on mothers of children with chronic fatigue syndrome (CFS/ME). *Child Care Health Dev* 2012;38:505–12.

48. Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO, Jones JF, Boneva R, Lahr BD, Maloney E, St Sauver JL, Reeves WC. Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted County, Minnesota, as estimated using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1145-52.