

# Utjecaj prehrane i dodataka prehrani na migrenu

---

Lučić, Ela

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:590608>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Ela Lučić**

7166/N

**UTJECAJ PREHRANE I DODATAKA PREHRANI NA  
MIGRENU  
ZAVRŠNI RAD**

**Naziv predmeta:** Analitika hrane

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Marina Krpan

**Zagreb, 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam**

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda**

**Laboratorij za kontrolu kvalitete u prehrambenoj industriji**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**

**Znanstveno polje: Nutricionizam**

### **Utjecaj prehrane i dodataka prehrani na migrenu**

***Ela Lučić, 0058208268***

**Sažetak:** Učestalost migrene sve više raste, ali uzroci i mehanizmi ove bolesti i dalje ostaju nerazjašnjeni. Istraživanja su pokazala kako na kliničku ekspresiju migrene utječu prehrambene navike i određeni elementi prehrane. Utvrđeno je nekoliko prehrambenih okidača migrene, što je rezultiralo definiranjem preventivnih strategija kao što su eliminacijske dijetete, uravnotežena prehrana te vođenje paralelnih dnevnika prehrane i glavobolje. Prehrambeni okidači migrene koje pacijenti najčešće prijavljuju su gladovanje, alkohol, čokolada i sir. Također, ispituje se učinkovitost određenih dodataka prehrani, poput magnezija, riboflavina, vitamina D, L-karnitina i koenzima Q10, u svrhu ublažavanja simptoma i sprečavanja napada migrene. Primjerice, suplementacija riboflavinom u dozi od 400 mg dnevno tijekom 3 mjeseca rezultirala je smanjenjem napada migrene za 50 % u 59 % bolesnika. Iako je u literaturi prisutna nedosljednost te nisu postignuti konačni zaključci, dostupni podaci ukazuju na moguće dobrobiti nutritivnih intervencija za pojedine pacijente s migrenom.

**Ključne riječi:** dodaci prehrani, migrena, prehrambeni okidači, prehrana

**Rad sadrži:** 25 stranica, 1 slika, 43 literaturna navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničnom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Marina Krpan

**Datum obrane:** 15. rujna 2020.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**

**Faculty of Food Technology and Biotechnology**

**University undergraduate study Nutrition**

**Department of Food Quality Control**

**Laboratory for Food Quality Control**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**

**Scientific field: Nutrition**

**Effect of diet and supplements on migraine**

***Ela Lučić, 0058208268***

**Abstract:** The frequency of migraines is increasing, but the causes and mechanisms of this disease still remain unclear. Research has shown that the clinical expression of migraine is influenced by eating habits and certain dietary elements. Several dietary triggers of migraine have been identified, resulting in the definition of preventive strategies such as an elimination diet, a balanced diet, and the keeping of parallel diet and headache diaries. The dietary triggers of migraine that patients most often report are starvation, alcohol, chocolate and cheese. Also, the effectiveness of certain dietary supplements, such as magnesium, riboflavin, vitamin D, L-carnitine, and coenzyme Q10, is being examined to alleviate symptoms and prevent migraine attacks. For example, supplementation with riboflavin at a dose of 400 mg daily for 3 months resulted in a 50% reduction in migraine attacks in 59% of patients. Although there is inconsistency in the literature and no definitive conclusions have been reached, the available data suggest possible benefits of nutritional interventions for individual migraine patients.

**Keywords:** diet, dietary supplements, dietary triggers, migraine

**Thesis contains:** 25 pages, 1 figure, 43 reference

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD. Marina Krpan, Associate Professor

**Defence date:** September 15<sup>th</sup> 2020

1.	<b>UVOD</b> .....	1
2.	<b>TEORIJSKI DIO</b> .....	2
2.1.	<b>MIGRENA</b> .....	2
2.1.1.	Vrste migrene .....	2
2.1.2.	Faze migrene .....	3
2.1.2.1.	Prodromalna faza .....	3
2.1.2.2.	Faza aure .....	3
2.1.2.3.	Faza migrenske glavobolje .....	4
2.1.2.4.	Postdromalna faza.....	4
2.1.3.	Dijagnoza migrene.....	5
2.1.4.	Liječenje migrene .....	6
2.1.5.	Okidači migrene.....	6
2.2.	<b>UTJECAJ PREHRANE NA MIGRENU</b> .....	7
2.2.1.	Tiramin.....	8
2.2.2.	Aspartam .....	8
2.2.3.	Nitrati i nitriti .....	8
2.2.4.	Mononatrijev glutaminat .....	8
2.2.5.	Alkohol.....	9
2.2.6.	Kofein.....	10
2.2.7.	Feniletilamin .....	10
2.2.8.	Gluten .....	11
2.2.9.	Gladovanje.....	12
2.2.10.	Unos tekućine .....	12
2.3.	<b>UTJECAJ DODATAKA PREHRANI NA MIGRENU</b> .....	13
2.3.1.	Magnezij .....	13
2.3.2.	Riboflavin.....	14
2.3.3.	Koenzim Q10 .....	14
2.3.4.	Alfa lipoična kiselina .....	15
2.3.5.	Eikozapentaenska kiselina .....	15
2.3.6.	Karnitin .....	15
2.3.7.	Vitamin D.....	16
2.3.8.	Probiotici .....	16
2.4.	<b>ULOGA DIJETA U KONTROLI MIGRENE</b> .....	17
2.4.1.	Veganska dijeta .....	18
2.4.2.	Dijeta s niskim udjelom masti.....	18
2.4.3.	Dijeta s niskim ili visokim udjelom natrija .....	19
2.4.4.	Ketogena dijeta.....	19
3.	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	21
4.	<b>POPIS LITERATURE</b> .....	22

## 1. UVOD

Migrena je jedan od glavnih javnozdravstvenih problema koji pogađa 15 do 18 % svjetske populacije (Goadsby i sur., 2017) te je vodeći uzrok invalidnosti u svijetu. Međutim, razumijevanje osnovnih mehanizama ove bolesti ostaje nepotpuno. Dvije su glavne vrste migrene: migrena s aurom i migrena bez aure. U otprilike trećine bolesnika s migrenom javljaju se napadi s aurom, obilježeni nizom prolaznih neuroloških simptoma koji najčešće prethode migrenskoj glavobolji. Simptomi aure vrlo su alarmantni i mogu privremeno onemogućiti pacijenta (Møller Hansen i Charles, 2019).

Prevalencija migrene je dva do tri puta veća među ženama u odnosu na muškarce. Migrena se obično javlja u obiteljima te najčešće pogađa populaciju u dobi od 30 do 39 godina. Općenito je poznato kako su napadi migrene najaktivniji između trećeg i četvrtog desetljeća života (Statpearls 2020).

Iako je migrena izuzetno čest uzrok privremene onesposobljenosti, mnoge osobe koje pate od migrene, čak i one s glavoboljom koja ih onesposobljava, nikada nisu konzultirale liječnika zbog navedenog problema (Bigal i sur., 2004).

U kliničkoj praksi, izvješća pacijenata pokazuju kako su akutni napadi migrene uzrokovani širokim lepezom čimbenika kao što su bihevioralni (npr. stres, prekomjeren mentalni rad, nepravilna higijena sna), okolišni (npr. buka, mirisi), prehrambeni (npr. alkohol, nitrati) i farmakološki čimbenici (posebno nitroglicerina). Na praktičnoj razini, prepoznavanje okidača može pomoći u liječenju i sprečavanju nekih migrenskih napada, pružanju osjećaja kontrole pacijentu, kao i prijevremenog upozorenja koje omogućuje ranu upotrebu akutnih lijekova (Borkum, 2016).

Lijekovi imaju važnu ulogu u prevenciji i liječenju migrene, ali je njihova učinkovitost ograničena zbog mogućih nuspojava, koje mogu uključivati kardiovaskularne rizike i glavobolju uzrokovanu prekomjernom upotrebom lijekova (Bunner i sur., 2014).

Otkrivanje uloge prehrambenih okidača u poticanju napada migrene je od sve većeg interesa, jer je uočeno kako na kliničku ekspresiju migrene značajno utječu čimbenici vezani uz prehranu (Sharon Tai i sur., 2018).

U praksi se obično ne savjetuje pridržavanje univerzalne prehrane za liječenje migrene s istodobnim uklanjanjem svih potencijalnih prehrambenih okidača. Umjesto toga, potiče se pridržavanje pravilne i uravnotežene prehrane, bez gladovanja ili preskakanja obroka (Millichap i Yee, 2003).

Cilj ovog preglednog rada je detaljno opisati utjecaj prehrane i dodataka prehrani na bolest migrene te ulogu dijeta u kontroli ove bolesti na temelju rezultata dosadašnjih ispitivanja.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. MIGRENA

Migrena je kronični neurološki poremećaj karakteriziran ponavljajućim epizodama glavobolje i pridruženim simptomima poput mučnine, poremećaja vida, osjetljivosti na svjetlo i buku, koji obično traju od 4 do 72 sata (Lipton i Bigal, 2005). Bol je pulsirajućeg karaktera te se najčešće javlja na jednoj strani glave, uglavnom u frontotemporalnoj moždanoj regiji.

Jačina napada migrene varira, kao i njena učestalost – može se javljati u vremenskim intervalima od nekoliko godina, a u pojedinih pacijenata zna se javljati i nekoliko puta mjesečno. Većina oboljelih osoba nije u stanju normalno funkcionirati ili obavljati svoj posao za vrijeme trajanja migrene. Migrena je drugi glavni uzrok glavobolje nakon tenzijske glavobolje, a zbog hormonskog utjecaja njena učestalost veća je među ženama nego muškarcima. Iako je glavni uzrok migrene nepoznat, genetski i okolišni čimbenici uključeni su u početak napada migrene, a okidači mogu biti i pojedine namirnice ili način prehrane. Neadekvatne razine vitamina D, povećane razine homocisteina i dušikovog oksida, mitohondrijska disfunkcija, niska razina serotonina i smanjene razine metaboličkih enzima među najvažnijim su uzrocima migrene (Nattagh-Eshtivani i sur., 2018).

#### 2.1.1. Vrste migrene

Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja glavobolje 3. izdanje (ICHD-III) postoje dvije glavne vrste migrene: migrena bez aure i migrena s aurom.

Migrena bez aure dijagnosticira se ako su ispunjeni sljedeći kriteriji:

- najmanje 5 napada glavobolje u prošlosti
- trajanje napada 4-72 sata
- glavobolji se mogu pripisati najmanje dvije od sljedećih karakteristika – jednostrana, pulsirajuća, umjerenog ili teškog intenziteta, pogoršava se s tjelesnom aktivnošću
- pojava barem jednog od sljedećih simptoma: mučnina i/ili povraćanje, fotofobija (preosjetljivost na svjetlo) i fonofobija (preosjetljivost na zvuk).

Migrena bez aure javlja se u otprilike 75 % pacijenata s migrenom, a napreduje učestalom primjenom simptomatskih lijekova. Također, njena učestalost povezana je s promjenama koncentracije hormona estrogena tijekom menstrualnog ciklusa (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018).

Migrena s aurom sastoji se od potpuno reverzibilnih žarišnih neuroloških simptoma koji proizlaze iz korteksa ili moždanog debla (Møller Hansen i Charles, 2019). Javlja se u otprilike 25 % pacijenata s migrenom, a tipični simptomi uključuju poremećaje vida, osjetila i govora. U najnoviju Međunarodnu klasifikaciju poremećaja glavobolje, 3. izdanje (ICHD-III) dodani su i drugi tipovi aure kao što su simptomi lokalizirani u moždanom deblu, lateralizirajuća slabost i monokularni gubitak vida (Delange i Cutrer, 2014).

U usporedbi s migrenom bez aure, migrena s aurom nasljeđuje se na drugačiji način, razlikuje se s obzirom na promjene u strukturi i funkciji mozga te pokazuje veću povezanost s različitim stanjima, uključujući moždani udar (Møller Hansen i Charles, 2019).

### 2.1.2. Faze migrene

Napad migrene može se podijeliti na 4 ključne faze: prodromalnu fazu, fazu aure, fazu migrenske glavobolje i postdromalnu fazu. Međutim, ne dožive nužno svi pacijenti svaku od faza migrenskog napada.

#### 2.1.2.1. Prodromalna faza

Prodromalna (premonitorna) faza uključuje simptome koji se obično javljaju 24 do 48 sati prije početka glavobolje. Neki od simptoma koje pacijenti najčešće opisuju ukazuju na potencijalno sudjelovanje hipotalamusa (umor, depresija, razdražljivost, žudnja za određenom hranom i pojačano zijevanje), moždanog debla (osjetljivost mišića i ukočenost vrata), korteksa (abnormalna osjetljivost na svjetlost, zvuk i miris) te limbičkog sustava (depresija i nezadovoljstvo) u prodromalnoj fazi napada migrene (Burstein i sur., 2015).

Konzistentnost ovih simptoma omogućuje pojedinim pacijentima pouzdano predviđanje nadolazećeg napada migrene. Zanimljivo je kako mnogi okidači migrene koje opisuju pacijenti, kao što su primjerice nedostatak sna, glad ili intenzivno svjetlo, u stvari mogu predstavljati prodromalne simptome napada koji je već u tijeku (Goadsby i sur., 2017).

#### 2.1.2.2. Faza aure

Aura je skup privremenih upozoravajućih simptoma koji se obično javljaju prije samog napada migrene, a njihov se intenzitet postupno pojačava. U značajnog broja pacijenata se migrena i aura mogu pojaviti istodobno te se aura zna pojaviti i u odsustvu glavobolje (Møller Hansen i Charles, 2019). Tipična aura može se javiti s pozitivnim ili negativnim simptomima. Aktivno pražnjenje neurona središnjeg živčanog sustava dovodi do pozitivnih simptoma, a odsutnost ili gubitak funkcije dovode do negativnih simptoma (StatPearls 2020).



Simptomi mogu biti:

- vizualni – bljeskovi svjetla, svijetleće linije, cik-cak uzorci ili slijepe točke u vidnom polju
- osjetilni – javljaju se unilateralno; trnci, utrnulost ili parestezija
- motorni – slabost jedne strane lica ili tijela (hemiplegična migrena)
- poteškoće govora (afazični poremećaji) – problemi u izražavanju ili razumijevanju riječi
- osjećaj vrtoglavice ili gubitak ravnoteže
- gubitak svijesti – moguć, ali nije uobičajen.

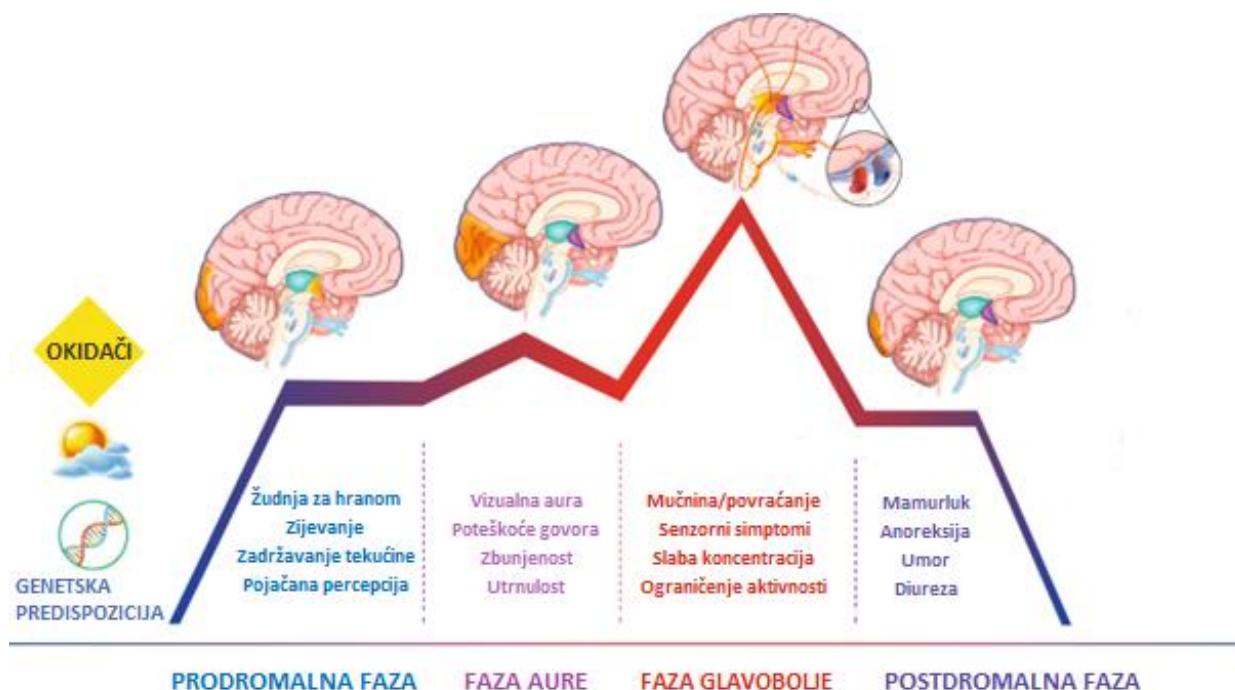
Simptomi aure obično se razvijaju tijekom 5 minuta i traju do sat vremena (United Kingdom National Health Service (NHS) 2019). Liječnicima i znanstvenicima aura predstavlja intrigantan neurofiziološki događaj koji može pružiti važan uvid u osnovne mehanizme migrene (Møller Hansen i Charles, 2019).

#### 2.1.2.3. Faza migrenske glavobolje

Migrenska glavobolja definira se kao napad glavobolje u trajanju od 4 do 72 h koji može biti popraćen mučninom i povraćanjem. Glavobolja je jednostrana, pulsirajuća, umjerenog ili jakog intenziteta te se pogoršava tjelesnom aktivnošću; dvije od ovih karakteristika dovoljne su za ispunjenje dijagnostičkih kriterija (Goadsby i sur., 2017). Velik broj pacijenata izvještava o pojavi fotofobije i fonofobije tijekom migrenske glavobolje, a do olakšanja dolazi spavanjem u mračnoj i mirnoj sobi (StatPearls 2020).

#### 2.1.2.4. Postdromalna faza

U ovoj fazi kod pacijenata se javljaju prolazne glavobolje uzrokovane naglim pokretima glave. Pacijenti također znaju osjetiti ekstremni umor i iscrpljenost (StatPearls 2020). Postdromalna faza u velikoj je mjeri zanemarena i nije točno definirana. Rezultati nekoliko studija ukazuju na to da specifični simptomi posljednje faze napada migrene odražavaju one simptome koji se javljaju tijekom prodromalne faze, poput poteškoća u koncentraciji te ukočenosti vrata. Ostaje nejasno započinju li ovi simptomi u premonitornoj fazi i zadržavaju li se tijekom glavnog napada do postdromalne faze, mogu li započeti i tijekom faze migrenske glavobolje ili se pojaviti tek nakon nje (Goadsby i sur., 2017).



Slika 1. Prikaz ključnih faza migrene i simptoma koji se javljaju u pojedinoj fazi (prilagođeno prema Andreou i Edvinsson, 2019).

### 2.1.3. Dijagnoza migrene

Unatoč činjenici da zahvaća oko 15 do 18 % svjetske populacije (Goadsby i sur., 2017), migrena vrlo često ostaje nedijagnosticirana jer ju se doživljava „samo jačom glavoboljom“ (National Migraine Center). Naime, ne postoji specifičan test za dijagnozu migrene. Kako bi se mogla postaviti točna dijagnoza, liječnik opće prakse mora identificirati obrazac ponavljajućih glavobolja zajedno s povezanim simptomima (United Kingdom National Health Service (NHS) 2019) te uputiti pacijenta na daljnju neurološku obradu. U tu svrhu koriste se dijagnostički kriteriji Međunarodnog društva za glavobolju (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Kako bi se isključili sekundarni uzroci migrene (trauma glave, sistemska bolest) neophodno je proučiti sveobuhvatnu povijest bolesti pacijenta te ga podvrgnuti fizikalnom i neurološkom pregledu. Učestalost i trajanje napada bitni su parametri u dijagnozi migrene; međutim, broj dana bez glavobolje može pružiti precizniju procjenu. U praksi se vrlo često koriste i dnevnici glavobolje kako bi pacijent lakše vodio evidenciju učestalosti napada i trajanja glavobolje, kao i drugih važnih čimbenika, poput okidača glavobolje i odgovora na lijekove (Moriarty i Mallick-Searle, 2016).

#### 2.1.4. Liječenje migrene

Iako je migrena najčešći neurološki uzrok invaliditeta u svijetu, liječnici i znanstvenici su zabilježili mali napredak u terapijskim mogućnostima dostupnim za liječenje ovog stanja u posljednja dva desetljeća. Nedavni napredak u razumijevanju patofiziologije migrene omogućio je razvoj farmakoloških i nefarmakoloških tretmana koji nude prednost ciljanja mehanizama u osnovi poremećaja, što dovodi do boljeg upravljanja stanjem pacijenata (Puledda i sur., 2017). Često je potrebno neko vrijeme kako bi se za pacijenta pronašao djelotvoran tretman (United Kingdom National Health Service (NHS) 2019).

Liječenje migrene uključuje abortivnu i profilaktičku terapiju. Abortivnim liječenjem nastoji se zaustaviti glavobolja koja je već započela, odnosno spriječiti njeno napredovanje. Profilaktička terapija usmjerena je na smanjenje učestalosti ili jačine glavobolje, a time i na poboljšanje kvalitete života pacijenata (Statpearls 2020). Potonja može potencijalno spriječiti prelazak migrene iz epizodnog u kronično stanje. Migrena je jedno od rijetkih stanja boli za koje je razvijen specifični lijek (Triptan) na temelju razumijevanja mehanizama bolesti. Suprotno tome, sprečavanje pojave migrene vjerojatno će predstavljati mnogo veći izazov s obzirom na to da migrena može potjecati iz različitih dijelova mozga, a povezana je s generaliziranim funkcionalnim i strukturnim abnormalnostima mozga (Burstein i sur., 2015). Promjene životnih navika u svrhu kontrole migrenske glavobolje uključuju ustaljeni raspored obroka, redovito vježbanje, pravilnu higijenu sna i upravljanje okidačima migrene (Statpearls 2020).

#### 2.1.5. Okidači migrene

Identificiranje okolišnih čimbenika koji izazivaju migrenski napad često se preporučuje kao osnovna strategija u liječenju migrene. Pretpostavlja se kako gotovo svi aspekti života mogu utjecati na pojavu migrene, ali znanstveni dokazi za mnoge od ovih okidača i dalje nisu potvrđeni (Wöber i Wöber-Bingöl, 2010). Većina studija u kojima su ispitivani okidači migrene temeljila se na izvješćima sudionika. Prijavljeni okidači migrene uključuju stres, nedostatak sna, umor, gladovanje, tjelesnu aktivnost, hormonalne promjene, vrijeme, sunčevu svjetlost, alkohol i razne osjetilne podražaje (mirisi, buka). Navedeni čimbenici predstavljaju okidače migrene za 73-80 % pacijenata (Park i sur., 2016). Problem u identifikaciji čimbenika koji potiču migrenu proizlazi iz činjenice da izloženost okidaču možda neće svaki puta izazvati migrenski napad (The Migraine Trust 2020).

Pretpostavlja se kako prehrambeni čimbenici također mogu značajno doprinijeti pojavi migrene, vjerojatno putem mehanizama upale i vazodilatacije. Ograničeni dokazi upućuju na to da prehrambene intervencije mogu ponuditi obećavajući pristup u liječenju migrene.

Primjerice, pokazalo se kako prehrana s niskim udjelom masti smanjuje učestalost, intenzitet i trajanje glavobolje, uz naknadno smanjenje uporabe lijekova (Bunner i sur., 2014).

## 2.2. UTJECAJ PREHRANE NA MIGRENU

Iako je raspon akutnih i preventivnih lijekova dostupnih za liječenje migrenske glavobolje u današnje vrijeme vrlo širok, mnogi pacijenti neće uočiti značajno smanjenje učestalosti i jačine glavobolje ukoliko nisu promijenili svoje životne navike. Također, s obzirom na velik broj mogućih nuspojava tradicionalnih receptnih lijekova, sve je veća potražnja za alternativnim načinima liječenja poput vitamina i ostalih dodataka prehrani za bolesti poput migrene (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

Značajan broj pacijenata tvrdi kako im napadi migrene mogu biti uzrokovani određenim prehrambenim namirnicama. Udio pacijenata koji prijavljuju hranu kao okidač za migrenu kreće se u rasponu od 12 do 60 %. Gladovanje, alkohol, čokolada i sir su prehrambeni okidači koji se najčešće prijavljuju (Finocchi i Sivori, 2012).

U većini istraživanja ispitivani su isključivo prehrambeni okidači za migrenu općenito, ne uzimajući u obzir više mogućih vrsta ove bolesti, a često u istraživanja nisu uključene populacije koje bi predstavljale odgovarajuću kontrolnu skupinu. Jedno istraživanje u kojem je ispitivan utjecaj nekoliko specifičnih okidača u prehrani pokazalo je kako su pivo, agrumi i povrće bili značajni potencijalni okidači za migrenu s aurom, ali ne i za migrenu bez aure (Rist, 2014).

Odnos između prehrane i migrene vrlo je složen i uključuje mnoge aspekte poput identifikacije specifičnih namirnica kao pokretačkih čimbenika, uloge preosjetljivosti na hranu i eliminacijskih dijeta, mehanizama koji sudjeluju u razvoju napada migrene uzrokovanih hranom, kao i ulogu gladovanja i metabolizma glukoze (Finocchi i Sivori, 2012).

U raspoznavanju namirnica koje su okidači migrene za pojedine pacijente od pomoći mogu biti dnevnici prehrane, ali problem predstavlja činjenica da prehrambeni okidači nisu uvijek dosljedni. Nadalje, glavobolje koje pokreću određene namirnice mogu se javiti 24 sata nakon izlaganja okidaču, što otežava njihovo navođenje. Unatoč tome, detaljno vođenje dnevnika prehrane i glavobolje tijekom nekoliko mjeseci može biti vrlo korisno u otkrivanju odnosa između određenih namirnica i pojave glavobolje (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.2.1. Tiramin

Tiramin je amin dobiven iz aminokiseline tirozina, a nalazi se u fermentiranoj hrani i namirnicama kao što su dozreli sir, tretirano meso, dimljena riba, pivo i ekstrakt kvasca. Primarni učinak tiramina je oslobađanje noradrenalina iz simpatičkih živčanih završetaka, što može izazvati glavobolje zbog agonističkog učinka tiramina na alfa-adrenergičke receptore. Odnos između tiramina i glavobolje je početno uočen kada su bolesnici koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze razvili glavobolje i hipertenzivne krize nakon konzumacije dozrelog sira, koji sadrži visok udio tiramina (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.2.2. Aspartam

Aspartam je umjetni zaslađivač, 180 do 200 puta slađi od šećera. Od njegova uvođenja u prehranu 1981. godine zabilježeno je mnogo izvješća o neurološkim ili bihevioralnim simptomima, posebno o glavobolji, što je pripisano njegovoj upotrebi. Iako su rezultati pojedinih studija pokazali kako aspartam nije izazvao veći broj glavobolja od placeba, drugi dokazi ukazuju na to da aspartam može biti okidač glavobolje kod osoba koje konzumiraju aspartam u umjerenim do visokim dozama (900 do 3000 mg dnevno) tijekom duljeg vremenskog perioda (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.2.3. Nitrati i nitriti

Natrijev nitrit je konzervans koji se koristi u prevenciji botulizma, kao bojilo u prehrambenoj industriji te za dodavanje arome dima. Nakon konzumacije namirnica koje sadrže nitrite, kao što su kobasice ili ostale vrste tretiranog mesa i ribe, neke osobe razviju glavobolje u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Ovaj je učinak vjerojatno uzrokovan oslobađanjem dušikovog oksida što dovodi do vazodilatacije. Iako, interakcijom nitrita s krvnim pigmentom dolazi do pojave methemoglobinemije, što također može igrati ulogu u razvitku glavobolje. Pacijenti koji su potencijalno osjetljivi na ovaj konzervans trebaju izbjegavati namirnice s natrijevim i kalijevim nitritom te natrijevim i kalijevim nitratom (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.2.4. Mononatrijev glutaminat

Mononatrijev glutaminat je pojačivač okusa koji je široko korišten u pripremi kineske hrane te se koristi za omekšavanje mesa. Također, nalazi se i u mnogim konzerviranim, pripremljenim i pakiranim namirnicama pod opisima kao što su „hidrolizirani proteini povrća“, „autolizirani kvasac“, „natrijev kazeinat“, „ekstrakt kvasca“, „hidrolizirano zobeno brašno“, „teksturirani protein“ ili „kalcijev kazeinat“. Patofiziološki mehanizam kojim bi mononatrijev glutaminat mogao potaknuti glavobolje može uključivati izravan vazokonstriktorski učinak pri

visokim dozama, njegovu aktivnost kao agonist stimulatornih receptora glutamata ili aktivaciju neurotransmisijskog puta u kojem se oslobađa dušikov oksid u endotelijskim stanicama, što u konačnici izaziva vazodilataciju (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

#### 2.2.5. Alkohol

Alkohol, posebno crno vino, često se navodi kao okidač migrene. Može imati neposredni učinak (unutar 3 sata) ili odgođeni učinak (mamurluk). Neki pacijenti su čak prijavili kako im alkohol može izazvati glavobolju u roku od nekoliko minuta. Međutim, još nije razjašnjeno utječe li crno vino više nego bijelo vino na izazivanje glavobolje. Vino sadrži tiramin, sulfite, histamin i fenolne flavonoide, a svi navedeni spojevi mogli bi biti okidači za napade migrene. Glavobolja uzrokovana alkoholom česta je pojava koja se općenito javlja nakon konzumacije velike količine alkohola. Osim glavobolje, mamurluk često uključuje više simptoma, uključujući anoreksiju, drhtavicu, vrtoglavicu, mučninu, tahikardiju, razdražljivost i smanjenu koncentraciju. Glavobolja se obično javlja jutro nakon konzumiranja alkohola, kad koncentracija alkohola u krvi pada, a može se nastaviti i 24 sata nakon što koncentracija alkohola u krvi dostigne nultu vrijednost. Glavobolja uzrokovana alkoholom nije uvijek povezana s dozom i zapravo se češće pojavljuje u osoba koje konzumiraju alkohol rijetko ili umjereno, nego u onih koje ga konzumiraju vrlo često. Alkoholna pića tamnije boje kao što su crno vino, viski i bourbon sadrže kongenere, spojeve koji su prirodni nusprodukti fermentacije alkohola. Konzumacija navedenih pića povećava vjerojatnost induciranja glavobolje u usporedbi s čistim alkoholnim napitcima kao što su gin ili votka. Točan mehanizam kojim se javlja glavobolja uzrokovana alkoholom nije poznat, ali vjerojatno uključuje vazodilatacijski učinak na intrakranijalnu vaskulaturu, izmjenu uzoraka spavanja ili upalni mehanizam kroz promjenu puteva citokina i oslobađanje hormona prostaglandina. Poznato je kako iscrpljivanje magnezija iz organizma može biti uzrokovano alkoholom, što također može biti okidač za glavobolju. Bolesnici koji su skloni glavobolji uzrokovanoj alkoholom trebaju ga konzumirati umjereno te brinuti o dovoljnom unosu tekućine. Određeni rezultati temeljeni na iskustvu pojedinaca upućuju na to da konzumacija masne hrane prije konzumacije alkohola može pomoći u usporavanju ili odgoditi apsorpcije alkohola, a konzumiranje hrane bogate fruktozom (med, sok od rajčice) može omogućiti učinkovitiji metabolizam alkohola. Određeni nesteroidni protuupalni lijekovi, posebno antranilne kiseline (kao što je mefenaminska kiselina) također mogu biti učinkovite u liječenju glavobolje uzrokovane alkoholom (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.2.6. Kofein

Kofein je alkaloid koji se nalazi u kavi, čaju, gaziranim napitcima i čokoladi. Sadrže ga i razni receptni i bezreceptni lijekovi za glavobolju. Kofein djeluje putem blokade inhibitornih i ekscitatornih receptora adenozina u mozgu i krvožilnom sustavu, što rezultira vazokonstrikcijom i oslobađanjem ekscitatornih neurotransmitera. Neki od uključenih puteva su važni u modulaciji percepcije boli. Učinak kofeina na središnji živčani sustav varira s obzirom na dozu i učestalost upotrebe. Općenito, jedno serviranje skuhanе kave sadrži 115 mg kofeina, a jedno serviranje napitka *Pepsi* sadrži 38 mg. Pri niskim do umjerenim dozama (50 do 300 mg), kofein uzrokuje povećanu budnost, koncentraciju i energiju. U dozama većim od 300 mg mogu se pojaviti simptomi poput anksioznosti, nemira, nesanice i razdražljivosti. Učinak kofeina na glavobolju je paradoksalan jer može pogoršati ili ublažiti glavobolju, ovisno o dozi i učestalosti konzumacije. Kad se ne koristi učestalo, kofein je učinkovit u liječenju glavobolje zbog blagog analgetskog učinka, te pomaže u apsorpciji drugih analgetika. Također, vrlo brzo prelazi krvno-moždanu barijeru. Navedene karakteristike čine kofein korisnom komponentom kombiniranih analgetika. Redovit unos visokih doza kofeina (više od 300 mg dnevno) povezan je s pojavom glavobolje. Također, redovito uzimanje analgetika koji sadrže kofein povezano je s glavoboljom uzrokovanom prekomjernim uzimanjem lijekova. Glavobolje se također javljaju i naglim prestankom unosa kofeina, obično u osoba koje redovito unose najmanje 200 mg kofeina dnevno. Što je veća razina početnog unosa kofeina, veća je vjerojatnost pojave glavobolje povezane s kofeinom, iako se glavobolje mogu javiti čak i kad bolesnici koji unose 100 mg kofeina dnevno naglo prestanu s unosom. Prestanak unosa kofeina također je povezan s depresijom, pospanošću i slabom koncentracijom. Bolesnici s glavoboljama koji žele nastaviti konzumirati napitke s kofeinom trebali bi ograničiti dnevni unos kofeina na manje od 200 mg. Bolesnici koji koriste analgetike s kofeinom trebali bi ograničiti njihov unos na 2 dana u tjednu kako bi izbjegli glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova. Oni koji žele prestati s unosom kofeina trebali bi postupno smanjivati njegov unos tijekom nekoliko tjedana (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.2.7. Feniletilamin

Feniletilamin je aromatski amin koji se nalazi u zrnu kakaа. U osoba koje pate od migrene, osobito u onih sa smanjenom aktivnošću enzima monoaminooksidaze B, feniletilamin uzrokuje oslobađanje vazoaktivnih amina kao što su serotonin i kateholamin. Iako bolesnici s migrenom obično navode čokoladu kao okidač migrene, uloga feniletilamina i dalje ostaje nerazjašnjena (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009). Analizom epidemioloških istraživanja

usmjerenih na prepoznavanje potencijalnih okidača migrene uočeni su vrlo heterogeni rezultati, s učestalošću epizoda migrene koje se pripisuju čokoladi u rasponu od 0 do 22,5 %. Čak i u studijama koje su izvjestile o pouzdanoj korelaciji, rizik od pojave migrene nakon konzumacije čokolade bio je 2 do 3 puta manji od onog prijavljenog za izlaganje drugim konvencionalnim okidačima kao što su stres, gladovanje, nedostatak sna i alkoholna pića. Iz tog razloga, u slučaju da postoji uzročno-posljedični odnos između konzumacije čokolade i napada migrene, znanstvenici navode kako to treba smatrati sekundarnim uzrokom u odnosu na druge više prisutne okidače. Međutim, rezultati triju dvostruko slijepih ispitivanja su nedvosmisleni i jasno pokazuju kako je rizik od razvoja napada migrene nakon konzumacije čokolade jednako vjerojatan kao i primjena placeba u bolesnika s migrenom. Također, vrijedi istaknuti kako su rezultati pojedinih studija uvjerljivo pokazali da čokolada može čak i blagotvorno djelovati na migrenu (Lippi i sur., 2014).

Abbey i sur. (2008.) pokazali su kako je metanolni ekstrakt zrna kakaa učinkovit u potiskivanju ekspresije peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP, engl. *Calcitonin Gene-Related Peptide*) iz trigeminalnih živaca, čime se inhibiraju upalni procesi u perifernim tkivima i nocicepcija (svjesno doživljavanje boli), dva vodeća mehanizma u patogenezi stanja migrene. U drugoj studiji, Cady i sur. (2013) pokazali su kako je kakao bio učinkovit u inhibiciji ekspresije proupalnih posrednika u spinalnoj jezgri trigeminalnog živca, čime se sprječava sterilna upala i hipersenzibilizacija centralne boli.

Zaključno, iz analize aktualne znanstvene literature može se utvrditi kako rasprostranjenom uvjerenju da bolesnici s migrenom trebaju potpuno izbjegavati namirnice koje sadrže čokoladu i kakao nedostaje pouzdane znanstvene osnove. Znanstvenici smatraju kako je potrebno provesti daljnja randomizirana istraživanja koja bi uključivala veće populacije bolesnika s migrenom. Tako bi se moglo konačno utvrditi može li se zaista konzumacija čokolade smatrati važnim okidačem za napade glavobolje kod bolesnika s migrenom (Lippi i sur., 2014).

#### 2.2.8. Gluten

Gluten je glikoprotein prisutan u žitaricama poput pšenice, ječma i raži. Zaslužan je za elastičnost i ljepljivost tijesta te ga sadrže gotovo svi pekarski proizvodi. Složena je mješavina stotina srodnih, ali različitih proteina, uglavnom glijadina i glutenina (Biesiekierski, 2017). Tijekom proteklih godina, rezultati mnogih istraživanja podržali su povezanost između bolesti celijakije i neuroloških stanja kao što su ataksija, periferna neuropatija i glavobolje. Prema istraživanju Dimitrova i sur. (2012), među bolesnicima kojima je dijagnosticirana celijakija uočena je povećana prevalencija migrenskih glavobolja u usporedbi sa zdravim



ispitanicima iz kontrolne skupine. Zanimljivo je kako je prevalencija migrene među bolesnicima s upalnim bolestima crijeva (IBD, engl. *Inflammatory Bowel Disease*) slična onoj među bolesnicima s celijakijom. To može značiti kako je opći upalni mehanizam koji uzrokuje pojavu migrene zajednički i bolesti celijakije i IBD-u. Međutim, znanstvenici ne mogu isključiti prisutnost mehanizma migrene posredovane antitijelima na gluten u osoba s celijakijom. Iako ne postoji korelacija između vremenskog trajanja pridržavanja bezglutenske prehrane i težine migrene, neki bolesnici prijavili su smanjenje simptoma migrene nakon uvođenja bezglutenske prehrane. Čini se kako su napadi migrene koje su doživjeli bolesnici s celijakijom bili više iscrpljujući u usporedbi s napadima koje su doživjeli ispitanici u drugim skupinama, te tako mogu predstavljati zaseban fenotip migrene. Znanstvenici smatraju kako bi u budućim ispitivanjima trebalo testirati bolesnike s migrenom na bolest celijakije, osobito one s teškim glavoboljama otpornim na terapijsko liječenje.

#### 2.2.9. Gladovanje

Čak 39 do 66 % pacijenata s migrenom prijavilo je gladovanje kao prehrambeni okidač za migrenski napad. U kliničkoj praksi, bolesnici često prijavljuju kako je kontinuiran i adekvatan unos ugljikohidrata (izbjegavanje gladovanja i/ili preskakanja obroka) koristan kako bi se spriječio napad migrene. S druge strane, konzumacija namirnica s visokim glikemijskim indeksom može rezultirati brzim povećanjem koncentracije glukoze u krvi, nakon čega slijedi njen nagli pad, koji je povezan s početkom napada migrene. Konzumacija užine s niskim glikemijskim indeksom između glavnih obroka može biti korisna, a lagani obrok prije odlaska na spavanje može smanjiti učestalost pojave rane jutarnje migrene (Finocchi, 2012).

#### 2.2.10. Unos tekućine

Zadržavanje vode i ionske homeostaze ključno je u gotovo svim biološkim sustavima, koji normalno funkcioniraju samo unutar uskog raspona osmolalnosti plazme. To je posebno važno za ekscitabilne stanice kao što su neuroni, čija aktivnost je izravno ovisna o transmembranskoj ravnoteži iona. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju kako adekvatan unos tekućine može utjecati na smanjenje učestalosti migrenskih glavobolja (Martins i Gouveia, 2007), ali je u budućnosti potrebno provesti veći broj istraživanja kako bi se navedena povezanost utvrdila.

## 2.3. UTJECAJ DODATAKA PREHRANI NA MIGRENU

Nutrijenti poput magnezija, koenzima Q10, karnitina, vitamina B skupine i vitamina D pokazali su se učinkovitim u prevenciji migrene. U istraživanju iz 2018. godine, Nattagh-Eshtivani i sur. proveli su mjerenje početne razine riboflavina, vitamina D, folata, koenzima Q10 i magnezija u bolesnika s migrenom. Rezultati su pokazali kako je kod velikog broja pacijenata zabilježen nedostatak koenzima Q10, vitamina D, riboflavina i magnezija. Zanimljivo, u mladih žena i djevojčica zabilježena je veća vjerojatnost nedostatka koenzima Q10, dok su dječaci osjetljivi na nedostatak vitamina D. Uz to, među ženama je uočena povezanost migrene i kardiovaskularnih bolesti te smrtnosti. Također, znanstvenici su istaknuli kako u bolesnika koji pate od kroničnih migrena u redovitim razmacima postoji veći rizik od nedostatka koenzima Q10, magnezija, vitamina D i riboflavina, u usporedbi s bolesnicima koji pate od epizodnih migrena s manjom učestalošću. Uzimajući u obzir navedena zapažanja, novi pristupi za ublažavanje simptoma glavobolje u bolesnika s migrenom uključuju unos mikronutrijenata kao što su koenzim Q10, alfa-lipoična kiselina, L-karnitin, magnezij, vitamini B skupine i vitamin D, s minimalnim štetnim učincima. Ove hranjive tvari smanjuju učestalost i jačinu napada migrene pozitivnim učinkom na mitohondrijsku funkciju, smanjenjem upalnih čimbenika i poboljšanjem antioksidativnog statusa organizma. Unos navedenih učinkovitih mikronutrijenata putem hrane i u obliku dodataka prehrani, zajedno s propisanim lijekovima, dovodi do smanjenja nuspojava lijekova koji se primjenjuju za liječenje glavobolje, kao i potrebne doze lijeka (Nattagh-Eshtivani i sur., 2018).

### 2.3.1. Magnezij

Magnezij je važan kation koji igra vitalnu ulogu u nekoliko fizioloških procesa. Deficit magnezija često se javlja kod raznih kroničnih bolesti, uključujući dijabetes, kardiovaskularne bolesti, preeklampsiju, eklampsiju, bolest srpastih stanica i kronični alkoholizam. Simptomi nedostatka magnezija uključuju predmenstrualni sindrom, grčeve u mišićima nogu, hladnoću ekstremiteta, slabost, anoreksiju, mučninu, probavne poremećaje, nedostatak koordinacije i zbunjenost. Magnezij može biti uključen u patogenezu migrene suzbijanjem vazospazma, inhibicijom agregacije trombocita te stabilizacijom stanične membrane. Njegova koncentracija utječe na receptore serotonina, sintezu i otpuštanje dušikovog oksida, upalne medijatore i razne druge receptore i neurotransmitere povezane s migrenom.

Rezultati ispitivanja pokazali su kako je u osoba s migrenom prisutna niska koncentracija magnezija u živčanim stanicama tijekom napada migrene, a također je moguć i sistemski nedostatak magnezija. Nadalje, nedostatak magnezija može imati značajan utjecaj u pojavi

menstrualne migrene. Rezultati dvaju dvostruko slijepih ispitivanja kontroliranih placebom pokazali su kako je peroralni unos magnezija učinkovit u prevenciji glavobolje. Treća studija dala je negativne rezultate, ali su dobiveni rezultati pripisani upotrebi magnezijeve soli s niskim stupnjem apsorpcije. Naime, u gotovo polovice bolesnika u skupini koja je uzimala dodatak prehrani javila se dijareja, najčešće prijavljena nuspojava uzimanja magnezija u obliku dodatka prehrani. Magnezij primijenjen intravenozno pokazao se učinkovitim u sprečavanju migrene u bolesnika s niskom koncentracijom ioniziranog magnezija, ali ne i u onih s normalnim koncentracijama (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.3.2. Riboflavin

Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) preteča je za sintezu flavin mononukleotida koji imaju ulogu kofaktora u Krebsovom ciklusu. Esencijalan je za stabilnost membrane i održavanje staničnih funkcija povezanih s energijom. Provedeno je jedno dobro osmišljeno randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem se nastojala procijeniti upotreba riboflavina u obliku dodatka prehrani kao preventivne zdravstvene zaštite od pojave migrene. Ispitanicima je dodijeljeno uzimanje 400 mg riboflavina dnevno tijekom 3 mjeseca. Rezultati su pokazali smanjenje napada migrene za 50 % u 59 % bolesnika koji su uzimali riboflavin, u usporedbi sa smanjenjem od 15 % u skupini koja je uzimala placebo. Dvije manje nuspojave, dijareja i poliurija, zabilježene su u eksperimentalnoj skupini (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

### 2.3.3. Koenzim Q10

Koenzim Q10 je endogeni kofaktor enzima koji se apsorbira iz prehrambenih izvora te ga sintetiziraju sve stanice u tijelu. Međutim, njegova ukupna apsorpcija nije adekvatna u slučajevima patoloških stanja. Ovaj koenzim obavlja funkciju transporta elektrona kroz unutarnju mitohondrijsku membranu te djeluje kao antioksidans i pomaže u obnavljanju oštećenja miokarda nakon ishemijskog udara (Nattagh-Eshtivani i sur., 2018).

U jednom ispitivanju sudjelovao je 31 bolesnik s migrenom. Ispitanici su uzimali 150 mg koenzima Q10 dnevno tijekom 3 mjeseca. Rezultati su pokazali kako je u 61 % ispitanika zabilježeno smanjenje broja dana u kojima se javila migrena za najmanje 50 %, bez značajnih nuspojave uzimanja koenzima Q10. Učinci unosa koenzima Q10 bili su uočljivi unutar prvog mjeseca terapije. Također, provedeno je malo randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem je eksperimentalna skupina uzimala 100 mg koenzima Q10 u obliku dodatka prehrani 3 puta dnevno. Rezultati su pokazali kako je uzimanje koenzima Q10 rezultiralo značajnim smanjenjem frekvencije napada migrene, dana glavobolje i dana s mučninom. Od nuspojave prijavljene su probavne tegobe i kožne alergije, ali s vrlo niskom učestalošću (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

#### 2.3.4. Alfa lipoična kiselina

Kao i riboflavin i koenzim Q10, alfa lipoična kiselina (također poznata i kao tioktična kiselina) poboljšava mitohondrijski metabolizam kisika i proizvodnju ATP-a. Njena upotreba u prevenciji migrene procijenjena je u jednom randomiziranom ispitivanju kontroliranom placebom. U ispitivanje je bilo uključeno 54 bolesnika te im je dodijeljeno uzimanje 600 mg alfa lipoične kiseline dnevno u obliku dodatka prehrani ili placebo tijekom 3 mjeseca. Iako je postojao jasan trend smanjenja učestalosti migrene nakon uzimanja alfa lipoične kiseline, povezanost nije bila značajna. Međutim, rezultati analize unutar skupine pokazali su značajno smanjenje učestalosti napada, dana i jačine glavobolje u skupini koja je uzimala alfa lipoičnu kiselinu (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

#### 2.3.5. Eikozapentaenska kiselina

Eikozapentaenska kiselina (EPA, engl. *Eicosapentaenoic Acid*) prirodni je oblik omega-3 masne kiseline te može biti korisna u prevenciji glavobolje. Studije malog opsega pokazale su kako se jačina i učestalost glavobolje mogu smanjiti dodatkom EPA, vjerojatno smanjenjem razine prostaglandina i aktivnosti serotonina. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama također je povezana s pozitivnim ishodom u liječenju poremećaja raspoloženja, a za prevenciju glavobolje predložena je doza od 600 mg dnevno u 3 podijeljene doze. Namirnica koja sadrži najviše eikozapentaenske kiseline je riba, i to losos, tuna, skuša i haringa. Nije preporučeno uzimanje EPA u obliku dodatka prehrani dijabetičkim bolesnicima, osobama s rizikom od moždanog udara, krvarenja iz nosa ili poremećaja s krvarenjem (Sun-Edelstein i Mauskop, 2009).

#### 2.3.6. Karnitin

Karnitin ima važnu ulogu u proizvodnji energije i transportu dugolančanih masnih kiselina kroz unutarnju membranu mitohondrija u svrhu odvijanja  $\beta$ -oksidacije. Nedostatak L-karnitina uzrokuje smanjenje stupnja oksidacije masnih kiselina i povećanje koncentracije toksina koji potječu od okidača za bol. Migrenski napadi i okidači migrene povezani su s oksidativnim stresom. L-karnitin sprječava oksidativna oštećenja i regulira koncentraciju dušikovog oksida, stanično disanje i aktivnost enzima uključenih u obranu od oksidativnih oštećenja. Iako nedostatak karnitina nije smatran čimbenikom koji utječe na povećanje broja napada migrene, uočena je povezanost s niskom razinom karnitina u bolesnika sa zatajenjem bubrega koji su na dijalizi.

U nekoliko je studija ispitivan učinak karnitina na bolesnike s migrenom. Prema njihovim rezultatima, suplementacija L-karnitinom značajno smanjuje učestalost i težinu migrene te broj dana s glavoboljom. Unatoč brojnim ispitivanjima koja su pokazala pozitivan učinak

suplementacije L-karnitinom na migrenu, u trostruko slijepoj unakrsnoj studiji koju su proveli Hagen i sur. (2015) nisu uočene značajne razlike u ishodima glavobolje između acetil-karnitina i placeba (Nattagh-Eshtivani i sur., 2018).

### 2.3.7. Vitamin D

Vitamin D jedan je od vitamina topivih u mastima, prisutan u manjim količinama u hrani. Obično se dodaje u hranu i dostupan je kao dodatak prehrani, a ljudski organizam sintetizira ga prilikom izlaganja sunčevim zrakama. Neophodan je u raznim procesima u organizmu, a neki od njih su povećanje apsorpcije kalcija, razvoj kostiju, jačanje imunskog sustava, smanjenje upalnih procesa i prevencija osteoporoze. Niz studija pokazalo je pozitivan učinak vitamina D na glavobolju i migrenu (Nattagh-Eshtivani i sur., 2018).

Rezultati jedne studije u koju su bile uključene ispitanice u postmenopauzi s migrenom i niskom razinom vitamina D pokazali su kako se dodatkom vitamina D i kalcija smanjila učestalost i trajanje napada migrene (Prakash i Shah, 2009). Točan odnos između nedostatka vitamina D i glavobolje i dalje je nejasan. Mogući mehanizam patogeneze tenzijske glavobolje je abnormalni metabolizam magnezija. Budući da apsorpcija magnezija u crijevima ovisi o prisutnosti vitamina D, smanjenje apsorpcije magnezija zbog nedostatka vitamina D može dovesti do pojave tenzijske glavobolje (Nattagh-Eshtivani i sur., 2018).

### 2.3.8. Probiotici

Slično glavobolji i migreni, poremećaji u mozgu koji uključuju depresiju i anksioznost, pokazali su povezanost s povećanom propusnošću crijeva. Poboljšanje sastava mikrobiote crijeva i smanjenje upalnih procesa može pozitivno djelovati na jačanje funkcije crijeva i mozga. Štoviše, može se zaključiti kako bi unos probiotika mogao imati blagotvoran učinak na učestalost i težinu napada migrenske glavobolje.

U jednoj pilot-studiji, ispitanici koji pate od migrenskih glavobolja uzimali su 2 g mješavine probiotika dnevno tijekom 12 tjedana. Probiotička formulacija sadržavala je učinkovite i korisne bakterijske sojeve iz rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. To je ujedno bilo i prvo ispitivanje učinkovitosti mješavine probiotika u liječenju bolesnika s migrenom. Rezultati studije pokazali su kako je kod 67 % ispitanika uočeno smanjenje broja dana migrene, u usporedbi s 15 % ispitanika kod kojih je zabilježeno povećanje. Poznato je kako antihipertenzivni i antiepileptički lijekovi sprečavaju migrenu i smanjuju broj dana migrene s učinkovitošću od 21 % do 62 %. U ovom ispitivanju, broj dana migrene se smanjio na 23 % početne vrijednosti. Štoviše, najveća prednost probiotika je što nemaju gotovo nikakve teške nuspojave. Relativno blage nuspojave uzimanja probiotika u ovom ispitivanju bile su konstipacija, mučnina, nadutost i proljev, a sve su nestale unutar 3 tjedna od početka

intervencije. Znanstvenici planiraju provesti placebom kontrolirana randomizirana ispitivanja velikih razmjera u svrhu procjene kliničke djelotvornosti i sigurnosti probiotika u bolesnika s migrenom (Dai i sur., 2017).

#### 2.4. ULOGA DIJETA U KONTROLI MIGRENE

Nekoliko čimbenika, uključujući unutarnje (genetski i epigenetski) i vanjske (kultura, etnička pripadnost, geografski položaj i prehrambene navike), igraju važnu ulogu u određivanju okidača migrene. U posljednje vrijeme, popularne su samostalno kontrolirane eliminacijske dijete; međutim, potpuno izbjegavanje velikog broja namirnica u takvim dijetama (npr. bezglutenska dijeta, dijeta bez tiramina ili histamina) može uzrokovati malnutriciju. Iz tog razloga, odgovarajuću dijetu trebalo bi odrediti uz pomoć liječnika i nutricionista. Time se nastoji osigurati biopsihosocijalna dobrobit bolesnika s migrenom, jer je zabilježeno da strogo izbjegavanje određenih namirnica može rezultirati povećanom razinom stresa i lošijom kvalitetom života (Hoffmann i Recober, 2013; Gazerani, 2020).

Hrana i sastojci hrane i pića uzrokuju glavobolju putem niza mehanizama, uključujući učinak na neuropeptide, ionske kanale, receptore, upalne procese, simpatički živčani sustav, vazodilataciju, oslobađanje dušikovog oksida i promjene u cerebralnom metabolizmu glukoze. Specifična eliminacija namirnica i sveobuhvatna prehrana vrlo su obećavajuće kao preventivna terapija za pacijente s migrenom i drugim poremećajima glavobolje (Martin i Vij, 2016). Ciljana prehrana novo je područje u dizajniranju personaliziranih nutritivnih rješenja za nekoliko poremećaja, poput metaboličkog sindroma. Naime, migrena je predložena kao poremećaj povezan s metabolizmom ili metaboličkim endokrinim poremećajem (Gazerani, 2020).

Osobe s migrenskom glavoboljom ne bi trebale izbjegavati sve poznate prehrambene okidače jer su najčešće osjetljive na samo mali broj namirnica ili pića. Preporučuje se izbjegavanje hrane, pića ili njihovih sastojaka koje pacijent prepozna kao okidač, kako bi se smanjila učestalost pojave glavobolje. Okidači se mogu identificirati samostalnim promatranjem ako je povezanost s pojavom glavobolje izrazita ili upotrebom dnevnika prehrane ako povezanost nije jasno uočljiva. Idealno bi bilo koristiti dnevnik prehrane kao dio aplikacije, koja bi potom statistički utvrdila povezanost konzumacije određene hrane ili pića s pojavom glavobolje. Primjer jedne takve aplikacije je *Migraine Buddy*, vrlo često korištena aplikacija među osobama s migrenom koja daje detaljna izvješća o napadima migrene. Na temelju zapisa podataka o napadima i životnim navikama, uključujući i prehranu, pomaže u prepoznavanju potencijalnih okidača i čimbenika životnog stila koji mogu uzrokovati migrenski napad.

Također, može biti korisna i liječnicima u procjeni učinkovitosti propisanih lijekova i metoda ublažavanja simptoma (Migraine Buddy 2015).

Postoji niz dijeta koje se mogu primjenjivati u pacijenata s migrenom. Izbor određene dijeta djelomično može ovisiti o popratnim medicinskim stanjima, kao i o vrsti migrene s kojom se pacijent susreće (Martin i Vij, 2016).

#### 2.4.1. Veganska dijeta

Veganska dijeta temelji se na unosu namirnica biljnog porijekla, odnosno žitarica, voća, povrća i mahunarki, a ne uključuje unos namirnica životinjskog porijekla, odnosno mesa, ribe, morskih plodova, jaja, meda i mliječnih proizvoda. Postoji niz mogućih mehanizama kojima bi veganska dijeta mogla smanjiti bol uzrokovanu migrenom. Dokazi upućuju na uključenost neurogene upale i neurogene vazodilatacije u bolesti migrene. Mnoge biljne namirnice sadrže znatnu količinu antioksidansa i protuupalnih spojeva. Osim toga, veganska dijeta isključuje određene često prijavljene okidače migrene (npr. mliječne proizvode). Pokazalo se kako mesni proizvodi djeluju proupalno, a njihovom eliminacijom može se očekivati postizanje protuupalnog učinka. Neke vrste sireva i mesa sadrže znatnu količinu tiramina, spoja koji se povezuje s napadom migrene (Bunner i sur., 2014). U istraživanju koje su proveli Verrotti i sur. (2013), pokazalo se kako gubitak na tjelesnoj masi može pozitivno utjecati na učestalost i jačinu migrenskog napada. Uzimajući u obzir da je veganska prehrana u pravilu niskokalorična, moguće je da njen učinak na smanjenje boli uzrokovane migrenom može djelomično biti rezultat i smanjenja tjelesne mase. Osim toga, nije isključena mogućnost da smanjenje krvnog tlaka ili hormonalne promjene, koje su obično rezultat veganske prehrane, povoljno utječu na simptome migrene (Bunner i sur., 2014).

#### 2.4.2. Dijeta s niskim udjelom masti

Postoji nekoliko studija u kojima se istraživala uloga dijeta s niskim udjelom masti u prevenciji migrenske glavobolje. Ferrara i sur. (2015) proveli su unakrsnu studiju u koju su bile uključene 83 osobe s epizodnom ili kroničnom migrenom. Nasumično im je dodijeljeno pridržavanje dijeta s niskim ili umjerenim udjelom masti, a zatim su im prehrane zamijenjene. U dijeti s niskim udjelom masti, unos masti bio je ograničen na manje od 20 % ukupnog dnevnog unosa energije, dok je dijeta s umjerenim unosom masti uključivala unos masti od 25 do 30 % ukupnog dnevnog energetskeg unosa. U ispitanika koji su se pridržavali dijeta s niskim unosom masti uočena je manja učestalost i intenzitet napada migrene, u usporedbi s onima koji su se pridržavali dijeta s umjerenim unosom masti. Rezultati druge studije koja nije uključivala kontrolnu skupinu pokazali su kako se učestalost migrene smanjila s medijana od 6 dana mjesečno na početku studije na 1 dan u mjesecu nakon

uvođenja dijete s niskim udjelom masti, točnije, s unosom masti manjim od 20 g dnevno (Martin i Vij, 2016).

#### 2.4.3. Dijeta s niskim ili visokim udjelom natrija

Pokazalo se kako je razina natrija u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s migrenom viša nego u ispitanika iz kontrolne skupine, osobito tijekom napada glavobolje. Međutim, učinci dijete s niskim udjelom natrija ovise o nekoliko čimbenika koje je potrebno procijeniti prije nego što se ona primijeni u liječenju migrene. Iako se pokazalo kako dijeta s niskim udjelom natrija smanjuje učestalost migrenskih glavobolja u starijih osoba, u mladoj ženskoj populaciji koja ne boluje od hipertenzije, te ima niski do umjereni indeks tjelesne mase (BMI, engl. *Body Mass Index*), pokazalo se kako je prehrana s visokim udjelom natrija povezana s manjom učestalošću napada migrene. Iz tog razloga, unos natrija trebao bi biti prilagođen određenoj populaciji pacijenata. Primjerice, dijeta s niskim udjelom natrija može biti prikladna za pacijente s vaskularnim čimbenicima rizika kao što je hipertenzija, dok dijeta s visokim udjelom natrija može biti prikladna za bolesnike s popratnim bolestima poput sindroma posturalne ortostatske tahikardije ili u onih s niskim krvnim tlakom ili niskim indeksom tjelesne mase (Gazerani, 2020).

#### 2.4.4. Ketogena dijeta

Sve veći broj dokaza upućuje na to da je pojava migrenskog napada odgovor na nedostatak energije u mozgu ili razinu oksidativnog stresa koja premašuje antioksidativni kapacitet organizma. Ketogena dijeta, koja zapravo oponaša stanje gladovanja koje dovodi do povećanja razine ketonskih tijela, terapijska je intervencija usmjerena na cerebralni metabolizam te je nedavno pokazala velik potencijal u prevenciji migrene. Ketonska tijela su alternativni izvor energetskog goriva za mozak te su vjerojatno u stanju izbjeći neke abnormalnosti u metabolizmu i transportu glukoze koje su sastavni dio procesa nastanka migrene. Rezultati provedenih istraživanja pokazali su kako su ketonska tijela, posebno D- $\beta$ -hidroksibutirat, vrlo važni metaboliti. Kao signalne molekule, mogu pozitivno utjecati na druge biokemijske puteve za koje se vjeruje da su dio patofiziologije migrene, a to su: hipoglikemija, transport glukoze, funkcioniranje mitohondrija, oksidativni stres, ekscitabilnost neurona, upalni procesi i mikrobiota crijeva.

Ostaje utvrditi jesu li odsutnost, odnosno ograničenje unosa prehrambenih ugljikohidrata, prisutnost ketonskih tijela ili oba navedena čimbenika zaslužni za prethodno dokazane potencijalne blagotvorne učinke ketogene dijete na migrenu. Dodatno, čimbenici poput povećane razine masnih kiselina i aminokiselina, uzimanje srednjelančanih triglicerida u obliku dodatka prehrani te promjena u sastavu mikrobiote crijeva također mogu utjecati na



bolest migrene. Ispituje se i potencijalni preventivni učinak uzimanja  $\beta$ -hidroksibutirata u obliku dodatka prehrani na migrenu bez stroge promjene prehrane, a rezultati bi mogli pružiti odgovore na neka od navedenih pitanja. Većina učinaka ketoze ili prisutnosti  $\beta$ -hidroksibutirata na migrenu ispitivana je na životinjama, stoga je potrebno provesti veći broj kliničkih istraživanja kako bi se potvrdili zabilježeni učinci (Gross i sur., 2019).

### 3. ZAKLJUČAK

Migrena predstavlja vrlo neugodnu i otežavajuću bolest s kojom se danas susreće sve veći broj ljudi. Prepoznato je nekoliko čimbenika koji utječu na pojavu migrenskog napada, a jedan od njih je i prehrana. Prehrambeni okidači migrene koje pacijenti najčešće prijavljuju su gladovanje, alkohol, čokolada i sir. Zbog moguće neučinkovitosti dugotrajne primjene lijekova, sve intenzivnije se traga za novim rješenjima u prevenciji i liječenju ove neurološke bolesti. Brojnim istraživanjima uočeno je kako određene promjene u prehrambenim navikama mogu utjecati na smanjenje simptoma i učestalosti napada migrene. Vođenje dnevnika prehrane i glavobolje prvi je korak u kreiranju optimalne prehrane za bolesnike s migrenom. Na taj način mogu se identificirati potencijalni prehrambeni okidači koje bi trebalo izbjegavati. Ne preporučuje se izbjegavanje svih poznatih prehrambenih okidača, jer to može rezultirati malnutricijom i lošim biopsihosocijalnim stanjem bolesnika. Specifičnom eliminacijom namirnica i uravnoteženom prehranom može se učinkovito kontrolirati stanje migrene, uzimajući u obzir individualne razlike bolesnika poput popratnih medicinskih stanja i vrste migrene. Proučavan je i učinak dijeta kao što su dijeta s niskim udjelom masti te veganska i ketogena dijeta. Međutim, potrebno je provesti veći broj ispitivanja prije nego se takve dijete mogu preporučivati u kliničkoj praksi za prevenciju i liječenje migrene. Također, pojedini mikronutrijenti, poput magnezija, riboflavina, vitamina D, L-karnitina i koenzima Q10 pokazali su se kritičnima u patofiziologiji migrene. Unatoč tome, također je potrebno pomnije ispitati učinke njihove primjene u obliku dodataka prehrani na smanjenje simptoma i učestalosti napada, kako bi se potom mogli koristiti u liječenju i prevenciji migrene.

#### 4. POPIS LITERATURE

Abbey M. J., Patil V. V., Vause C. V., Durham P. L. (2008) Repression of calcitonin gene-related peptide expression in trigeminal neurons by a Theobroma cacao extract. *Journal of Ethnopharmacology* **115**: 238 – 48.

Andreou A. P., Edvinsson L. (2019) Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain* **20**: 117.

Biesiekierski J.R. (2017) What is gluten? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **1**: 78 – 81.

Bigal M. E., Lipton R. B., Stewart W. F. (2004) The epidemiology and impact of migraine. *Current Neurology and Neuroscience Reports* **4**: 98 – 104.

Borkum J. M. (2016) Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache* **56**: 12 – 35.

Bunner A. E., Agarwal U., Gonzales J. F., Valente F., Barnard N. D. (2014) Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *The Journal of Headache and Pain* **15**: 69.

Burstein R., Nosedá R., Borsook D. (2015) Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience* **35**: 6619 – 6629.

Cady R. J., Denson J. E., Durham P. L. (2013) Inclusion of cocoa as a dietary supplement represses expression of inflammatory proteins in spinal trigeminal nucleus in response to chronic trigeminal nerve stimulation. *Molecular Nutrition & Food Research* **57**: 996 – 1006.

Dai Y.-J., Wang H.-Y., Wang X.-J., Kaye A. D, Sun Y.-H. (2017) Potential Beneficial Effects of Probiotics on Human Migraine Headache: A Literature Review. *Pain Physician journal* **20**: 251 – 255.

DeLange J. M., Cutrer F. M. (2014) Our evolving understanding of migraine with aura. *Current Pain and Headache Reports* **18**: 453.

Dimitrova A. K., Ungaro R. C., Lebwohl B., Lewis S. K., Tennyson C. A., Green M. W., Babyatsky M. W., Green P. H. (2012) Prevalence of Migraine in Patients With Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *Headache* **53**: 344 – 355.

- Ferrara L. A., Pacioni D., Di Fronzo V., Russo B. F., Speranza E., Carlino V., Gargiulo F., Ferrara F. (2015) Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* **25**: 370 – 375.
- Finocchi C., Sivori G. (2012) Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurological Sciences* **33**: 77 – 80.
- Gabrielli M., Cremonini F., Fiore G., Addolorato G., Padalino C., Candelli M., De Leo M. E., Santarelli L., Giacobuzzo M., Gasbarrini G., Pola P., Gasbarrini A. (2003) Association Between Migraine and Celiac Disease: Results From a Preliminary Case-Control and Therapeutic Study. *The american journal of gastroenterology* **98**: 625 – 629.
- Gazerani P. (2020) Migraine and Diet. *Nutrients* **12**: 1658.
- Goadsby P. J., Holland P. R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews* **97**: 553 – 622.
- Gross E.C., Klement R.J., Schoenen J., D'Agostino P. D., Fischer D. (2019) Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. *Nutrients* **11**: 811.
- Hagen K., Brenner E., Linde M., Gravdahl G. B., Tronvik E. A., Engstrøm M., Sonnewald U., Helde G., Stovner L. J., Sand T. (2015) Acetyl-L-carnitine versus placebo for migraine prophylaxis: a randomized, triple-blind, crossover study. *Cephalalgia* **35**: 987 – 995.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **38**: 1 – 211.
- Hoffmann J., Reuber A. (2013) Migraine and triggers: Post hoc ergo propter hoc? *Current Pain and Headache Reports* **17**: 370.
- Lippi G., Mattiuzzi C., Cervellin G. (2014) Chocolate and migraine: the history of an ambiguous association. *Acta Biomedica* **85**: 216 – 221.
- Lippi G., Mattiuzzi C., Meschi T., Cervellin G., Borghi L. (2014) Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clinica Chimica Acta* **433**: 5 – 11.
- Lipton R. B., Bigal M. E. (2005) Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache* **45**: 3 – 13.
- Martin V. T., Vij B. (2016) Diet and Headache: Part 2. *Headache* **56**: 1553 – 1562.

- Martins I. P., Gouveia R. G. (2017) More on Water and Migraine. *Cephalalgia* **27**: 372 – 374.
- Migraine Buddy (2015) < <https://app.migrainebuddy.com/> > Pristupljeno 14.9.2020.
- Millichap J. G., Yee M. M. (2003) The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatric Neurology* **28**: 9 – 15.
- Møller Hansen J., Charles A. (2019) Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *The Journal of Headache and Pain* **20**: 96.
- Moriarty M., Mallick-Searle T. (2016) Diagnosis and treatment for chronic migraine. *The Nurse Practitioner Journal* **41**: 18 – 32.
- National Migraine Center < <https://www.nationalmigrainecentre.org.uk/> > Pristupljeno 2.7.2020.
- Nattagh-Eshivani E., Alizadeh Sanib M., Dahria M., Ghalichia F., Ghavamia A., Arjanga P., Tarighat-Esfanjani A. (2018) The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **102**: 317 – 325.
- NHS (2019) National Health Service < <https://www.nhs.uk/> > Pristupljeno 2.7.2020.
- Park J.-W., Kyung Chu M., Kim J.-M., Park S.-G., Cho S.-J. (2019) Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLOS ONE* **20**: 117.
- Prakash S., Shah N. D. (2009) Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? *Headache* **49**: 1214 – 1222.
- Puledda F., Messina R., Goadsby P. J. (2017) An update on migraine: current understanding and future directions. *Journal of Neurology* **264**: 2031 – 2039.
- Rist P. M., Buring J. E., Kurth T. (2014) Dietary patterns according to headache and migraine status: A cross-sectional study. *Cephalalgia* **35**: 767 – 775.
- Sharon Tai M.-L., Yap J. F., Goh C. B. (2018) Dietary trigger factors of migraine and tension-type headache in a South East Asian country. *Journal of Pain Research* **11**: 1255 – 1261.
- Statpearls 2020 < <https://www.statpearls.com/as/nervous/25145/> > Pristupljeno 9.7.2020.

Sun-Edelstein C., Mauskop A. (2009) Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. *The Clinical Journal of Pain* **25**: 446 – 452.

The Migraine Trust (2020) <<https://www.migrainetrust.org/>> Pristupljeno 5.7.2020.

Verrotti A., Agostinelli S., D'Egidio C., Di Fonzo A., Carotenuto M., Parisi P., Esposito M., Tozzi E., Belcastro V., Mohn A., Battistella P. A. (2013) Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *European Journal of Neurology* **20**: 394 – 397.

Verrotti A., Agostinelli S., D'Egidio C., Di Fonzo A., Carotenuto M., Parisi P., Esposito M., Tozzi E., Belcastro V., Mohn A., Battistella P. A. (2013) Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents, *European Journal of Neurology* **20**: 394 – 397.

Wöber C., Wöber-Bingöl C. (2010) Triggers of migraine and tension-type headache. *Handbook of Clinical Neurology* **97**: 161 – 172.

## Izjava o izvornosti

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

*Ela Lučić*

---

ime i prezime studenta