

## The Effect of Vitamins B on Improving the Symptoms of Migraine: An Overview

Shiva Nematgorgani<sup>1</sup>, Zahra Gholi<sup>1</sup>, Soodeh Razeghi Jahromi<sup>1</sup>, Mansoureh Togha<sup>2\*</sup>, Fariba Karimzadeh<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Iranian Center of Neurological Research, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 21 Jul 2019

Revised: 4 Sep 2019

Accepted: 15 Sep 2019

## ABSTRACT

**Introduction:** Migraine is a common, painful and potentially debilitating disease that is characterized by frequent, unilateral, pulsating attacks of moderate to severe severity. The main cause of migraine is unknown. It seems the B vitamins affect clinical symptoms of the migraine headache. In this study, we reviewed the effects of some vitamins B on improving the symptoms of migraine headaches and their possible mechanism of action. In this study, we evaluated the articles published between 2002 and 2018 on this topic in Scopus, Science Direct, PubMed, and Google Scholar. **Conclusion:** The findings of several studies suggest that some of vitamins B can improve migraine headaches, particularly their frequency and severity. Dietary supplementation of vitamins B could efficiently prevent or alleviate different symptoms of the migraine headache.

### Key words:

1. Migraine Disorders
2. Thiamine
3. Folic Acid
4. Pyridoxine
5. Vitamin B 12

\***Corresponding Authors:** Mansoureh Togha, Fariba Karimzadeh

**E-mail:** [toghae@sina.tums.ac.ir](mailto:toghae@sina.tums.ac.ir); [kaimzade.f@iums.ac.ir](mailto:kaimzade.f@iums.ac.ir)

## تأثیر ویتامین‌های گروه B بر بهبود علائم بیماری میگرن: یک مقاله مروری

شیوا نعمت گرگانی<sup>۱</sup>، زهرا قلی<sup>۱</sup>، سوده رازقی جهرمی<sup>۱</sup>، منصوره تقا<sup>۲\*</sup>، فریبا کریم زاده<sup>۳</sup><sup>۱</sup>گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب ایران، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

## اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۴ شهریور ۱۳۹۸

اصلاحیه: ۱۳ شهریور ۱۳۹۸

دریافت: ۳۰ تیر ۱۳۹۸

## چکیده

**مقدمه:** میگرن یک بیماری شایع، دردناک و به طور بالقوه ناتوان کننده است که با حملات مکرر، یکطرفه و ضربان دار با شدت متوسط تا شدید مشخص می‌شود. علت اصلی وقوع میگرن ناشناخته است. به نظر می‌رسد گروه ویتامین B بر علائم بالینی سردرد میگرنی تأثیر می‌گذارد. در این مطالعه به بررسی اثرات برخی از ویتامین‌های گروه B در بهبود علائم سردردهای میگرنی و مکانیسم‌های عملکرد احتمالی آن‌ها خواهیم پرداخت. در این مطالعه مقالاتی را که بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۸ منتشر شده است در این زمینه در PubMed، Science Direct، Scopus و Google Scholar ارزیابی کردیم. **نتیجه‌گیری:** نتایج چندین مطالعه نشان می‌دهد که برخی ویتامین‌های گروه B می‌توانند سردردهای میگرنی به خصوص دفعات و شدت آن‌ها را بهبود بخشند. مکمل‌های غذایی ویتامین‌های گروه B می‌توانند به طور مؤثر مانع علائم مختلف سردرد میگرنی و یا کاهش آن شوند.

## کلید واژه‌ها:

- اختلالات میگرن
- تیامین
- اسید فولیک
- پیریدوکسین
- ویتامین B12

\* نویسندگان مسئول: منصوره تقا، فریبا کریم زاده

آدرس الکترونیکی: [toghae@sina.tums.ac.ir](mailto:toghae@sina.tums.ac.ir); [kaimzade.f@iums.ac.ir](mailto:kaimzade.f@iums.ac.ir)

## مقدمه

بیش از مقوله یک سردرد است (۹). وقوع میگرن سیکل پیچیده‌ای از آزاد شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی<sup>۵</sup>، مهار منتشرشونده قشری (CSD)<sup>۶</sup>، فعالسازی نورون‌ها، وازودیلاتاسیون و انتشار فاکتورهای التهابی است (۱۰). علایم می‌توانند ناشی از ترکیبی از رویدادهای عروقی و عصبی باشند که در مننژ مجموعه‌ای رخ می‌دهند و در نتیجه این اختلال، با منشا عصبی-عروقی توصیف می‌شود (۱۱) و در نهایت سردرد، ناشی از وازودیلاتاسیون عروق مغز و مننژ است. اجزای عصب حسی تری‌ژمینال، چندین نوروپپتید وازواکتیو را ذخیره می‌کنند که شامل ماده<sup>۷</sup> P، پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP)<sup>۸</sup>، نوروکینین A، گلوتامات، نیتریک اکسید (NO)<sup>۹</sup> و پپتید فعال آدنیلات سیکلاز هیپوفیز (PACAP)<sup>۱۰</sup> است. این نوروپپتیدها مولکول‌های مهمی هستند که موجب انبساط و افزایش جریان خون و در نهایت منجر به ادم و پاسخ التهابی در ساختارهای عروقی در مننژ می‌شوند که به نظر می‌رسد مسئول سردرد می‌باشند (۸). شرایط ژنتیکی و عوامل خطر محیطی نقش مؤثری را در سلسله مراتب منجر به سردرد میگرنی ایفاء می‌کنند. جهش در ژن MTHFR<sup>۱۱</sup>، ژن گیرنده استروژن ۱ (ESR)<sup>۱۱</sup>، سطوح غیرطبیعی ویتامین D، تولید عوامل التهابی در اطراف اعصاب و مایع مغزی نخاعی، سطح پایین سروتونین، افزایش پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین، متالوپروتئیناز ماتریکس-۹ (MMP-9)<sup>۱۲</sup>، هموسیستئین و نیتریک اکسید، اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش سطح آنزیم‌های متابولیک از مهم‌ترین علل ابتلا به میگرن هستند (۱۳، ۱۲). هموسیستئین اسیدآمینئ بسیار فعالی است که باعث آسیب سلولی اندوتلیال می‌شود. اختلالات اندوتلیالی مرتبط با هموسیستئین ممکن است در شروع و حفظ استقرار میگرن اپیزودیک دخیل باشد (۱۴). آسیب اندوتلیوم وابسته به هیپرهموسیستئینی می‌تواند ممکن است فعال شدن کمپلکس تری‌ژمینالو واسکولر را به دنبال داشته باشد که منجر به واکنش التهابی در مننژ همراه با اتساع عروق بزرگ مغزی می‌شود. تصور می‌شود این واکنش در ایجاد درد در بیماران مبتلا به میگرن با اورا مشارکت داشته باشد (۱۵، ۲). ارتباط دیگر بین هموسیستئین در مغز و میگرن، از طریق استرس اکسیداتیو است. هموسیستئین می‌تواند استرس اکسیداتیو را با مهار عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دیسموتاز خارج سلولی که به نوبه خود با میگرن مرتبط هستند، افزایش دهد (۱۲). همچنین هموسیستئین با تولید اکسید نیتریک اندوتلیال که یک فاکتور خطر واسکولوپاتی و در عین

میگرن یک بیماری شایع، دردناک و در موارد شدید و مزمن ناتوان‌کننده است که با حملات مکرر، یکطرفه و ضربان‌دار با شدت متوسط تا شدید مشخص می‌شود و در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی (WHO)<sup>۱</sup>، حدود ۳۰۳ میلیون نفر در جهان تحت تأثیر میگرن قرار دارند (۲). بیشتر حملات میگرنی در دوران بلوغ آغاز می‌شود و افراد بین ۳۵ تا ۴۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شیوع میگرن در زنان در مناطق مختلف جهان (۵ تا ۲۵ درصد) و بیشتر از مردان (۲ تا ۱۰ درصد) است. حملات میگرنی تأثیر زیادی بر کار، خانواده و زندگی اجتماعی دارند. ناتوانی ناشی از سردرد یک نگرانی عمده در بیماران مبتلا به میگرن است، زیرا کیفیت زندگی و توانایی کار افراد را کاهش می‌دهد. طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی، میگرن نوزدهمین علت اصلی ناتوانی در سال‌های زندگی است. علاوه بر این، میگرن بار اقتصادی بر خانواده بیمار و همچنین کشور وارد می‌کند (۳). شیوع میگرن در ایران، به میزان ۱۴ درصد تخمین زده شده است و مشابه یا حتی بالاتر از درصد متوسط شیوع جهانی آن است (۴). طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردرد (ICHD)<sup>۲</sup> منبع ارزشمند برای معیارهای تشخیص میگرن است، تغییر و تکامل این سیستم طبقه‌بندی، نشانی از ناهمگونی اختلالات سردرد و تغییرات بالینی آن‌ها است (۵).

در حال حاضر میگرن بر اساس معیارهای مشخص شده توسط انجمن بین‌المللی سردرد (IHS)<sup>۳</sup> تشخیص داده می‌شود. IHS دو دسته اصلی از میگرن را تعریف کرده است: میگرن بدون اورا که تقریباً ۷۰ درصد از میگرن در جمعیت را تشکیل می‌دهد و میگرن با اورا (MA)<sup>۴</sup> که حدود ۲۵ درصد از همه میگرنی‌ها را تشکیل می‌دهد (۶، ۷). حمله میگرنی را می‌توان به فازهای مختلف تقسیم کرد که بر اساس رابطه زمانی با سردرد به فاز پیش‌آگهی (قبل از سردرد)، فاز اورا (بلافاصله قبل از سردرد یا همراه با سردرد) در مواردی که همراه با اورا است، فاز سردرد و فاز پس از سردرد (پس از قطع سردرد) تقسیم می‌شوند (۵). ویژگی‌های بالینی میگرن اپیزودیک شامل سردردهای با تواتر پایین (کمتر از ۱۵ روز در ماه) (۸)، درد یکطرفه، ضربان‌دار و تشدیدشونده با فعالیت بدنی است. سردرد ممکن است با انواع مختلف علایم اتونوم، عاطفی، شناختی و حسی همراه باشد. وسعت این علایم نشان می‌دهد که میگرن

<sup>1</sup> World health organization

<sup>2</sup> International classification of headache disorders

<sup>3</sup> International headache society

<sup>4</sup> Migraine with aura

<sup>5</sup> Neurotransmitters

<sup>6</sup> Cortical spreading depression

<sup>7</sup> Calcitonin gene-related peptide

<sup>8</sup> Nitric oxide

<sup>9</sup> Pituitary adenylyl cyclase activating polypeptide

<sup>10</sup> Methylene tetrahydrofolate reductase

<sup>11</sup> Erythrocyte sedimentation rate

<sup>12</sup> Matrix metalloproteinase 9

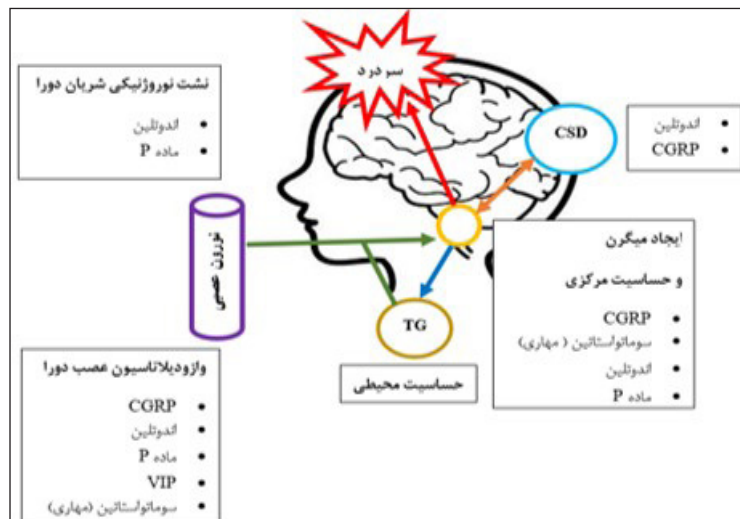
پایگاه‌های جستجو PubMed، Science Direct، Scopus، Google Scholar جمع‌آوری و بررسی شد. برای جستجو از کلید واژه‌های *migraine disorders*، *vitamin B1*، *vitamin B6*، *vitamin B9*، *vitamin B12*، *folic acid*، *pyridoxine*، *thiamine*، *cobalamin* استفاده شد.

در برخی از مطالعات سطح سرمی ویتامین B1، B6، B12، B9 مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه سطح پایین سرمی تیامین و در مطالعه مورد -شاهدی نیز سطح پایین ویتامین B12 در ۲۴ درصد از افراد گروه مورد و ۸ درصد از افراد گروه کنترل نشان داده شده است (۲۱، ۲۰). سطح پایین ویتامین‌های گروه B در خون ممکن است ناشی از مصرف کم غذا باشد که به علت اختلالات گوارشی مانند استفراغ و حالت تهوع در بیماران میگرنی می‌تواند ایجاد شود (۲۱). هیپرهموسیستئینمی ناشی از بیوسنتز غیرطبیعی متیونین به علت کمبود فولات، ویتامین B12 و ویتامین B6 است. ویتامین‌های گروه B کوفاکتورهای مهم در حفظ هموستاز هموسیستئین از طریق چرخه متیلاسیون هستند (۲۲). به نظر می‌رسد علی‌رغم اثرات ژنوتیپ بر سطح هموسیستئین، اثربخشی درمان‌های ویتامین B6، B9، B12 در بیمار مبتلا به چند شکلی‌های ژن متیونین سنتتاز ردوکتاز (MTRR)<sup>۱۴</sup>، مستقل از نوع متیل تراهایدروفولات ردوکتاز بود (۳). Lea و همکاران در سال ۲۰۰۹ اثرات مکمل‌یاری ویتامین و ژنوتیپ MTHFR (C677T) را بر کاهش هموسیستئین و ناتوانی میگرن مورد بررسی قرار دادند. این کارآزمایی بالینی

حال درگیر در بیماری‌زایی<sup>۱۳</sup> میگرن است، همبستگی دارد (۱۶). اهداف اصلی درمان میگرن شامل کاهش درد، بازگرداندن عملکرد و کاهش دفعات سردرد می‌باشد. اولین انتخاب برای درمان پیشگیری‌کننده میگرن جهت کاهش شدت و دفعات میگرن شامل بلاک‌های بتا آدرنژیک (پروپرانولول)، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (flunarizine)، ضد تشنج‌ها، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین، تزریقات *onabotulinum toxin A* در درمان میگرن مزمن و جهت درمان مرحله حاد ضد دردهای اختصاصی مانند تریپتان‌ها، NSAID ها و استامینوفن و مسکن‌های ترکیبی می‌باشند (۳). علاوه بر درمان‌های پیشگیرانه ذکر شده، مطالعات نشان داده‌اند که بعضی از مواد معدنی مانند منیزیم، کوآنزیم Q10، آلفالیپوئیک، ویتامین B2، B3، B12، D و کارنیتین می‌توانند برای جلوگیری از میگرن مؤثر باشند (۱۲).

به نظر می‌رسد پیریدوکسین، فولات و کبالامین می‌توانند نقش مهمی در شدت و فراوانی حملات میگرنی داشته باشند (۱۹). از سوی دیگر، برخی مطالعات ارتباط بین هیپرهموسیستئینمی و میگرن را همراه با نقش ویتامین‌های B6، B9، B12 در کاهش سطح هموسیستئین در بیماران نشان داده‌اند (۱۸، ۱۲، ۳، ۱). در این مطالعه با مرور یافته‌های محققان به بررسی تأثیر ویتامین‌های گروه B بر انواع سردرد خواهیم پرداخت.

در این مطالعه به مرور مقالات در فاصله سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۸ پرداخته‌ایم. مقالات منتشر شده در



**تصویر ۱-** پاتوفیزیولوژی بیماری میگرن. میگرن ناشی از فعالیت‌های غیرطبیعی در قشر (CSD) یا ساقه مغز است. اندوتلین و CGRP ممکن است در ایجاد و هدایت CSD نقش داشته باشند (۱۷). اختلالات سیستم عصبی مرکزی منجر به فعالسازی گیرنده‌های درد مننژیل به دنبال انتشار نوروپپتیدهایی مانند ماده P و CGRP می‌شوند. پپتیدها موجب واژودیلاتاسیون نوروزنیک سخت‌شامه و حساسیت گیرنده‌های درد می‌شوند. واژودیلاتاسیون و حساسیت محیطی با حساسیت سیستم مرکزی تری‌ژمینال دنبال می‌شود. CGRP حساسیت نورون‌های مرکزی را تقویت می‌کند، در حالی که لیگاند‌های گیرنده سوماتوستاتین حساسیت این نورون‌ها را کاهش می‌دهد. در نهایت افزایش حساسیت تری‌ژمینال باعث حس سردرد می‌شود (۱۸، ۱۷).

<sup>13</sup> Pathogenicity

<sup>14</sup> Methionine synthase reductase

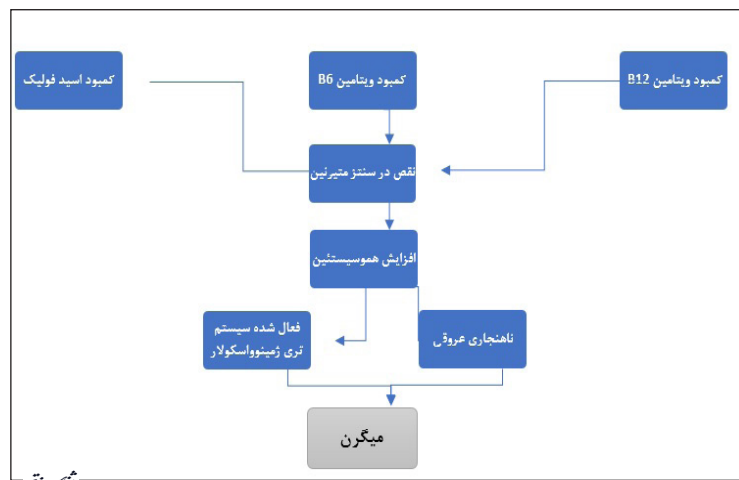
می‌دهد که مکمل‌یاری با ویتامین‌های مورد مطالعه در کاهش ناتوانی میگرن مؤثر است و همچنین هر یک از ژن‌های MTHFR و MTRR برای تأثیر در درمان میگرن مستقل عمل می‌کنند (۲). وقوع میگرن در پاسخ به مکمل‌های ویتامین با دوز پایین اسیدفولیک مورد بررسی قرار گرفت (۲۳). این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور کنترل‌شده با دارونما بود که به مدت ۶ ماه با مکمل‌یاری روزانه ویتامین حاوی ۱ میلی‌گرم اسیدفولیک، ۲۵ میلی‌گرم ویتامین B6 و ۴۰۰ میکروگرم ویتامین B12، بر روی کاهش هموسیستئین و وقوع میگرن در ۳۰۰ بیمار زن مبتلا به میگرن با اورا صورت گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که ۱ میلی‌گرم اسیدفولیک در ترکیب با ویتامین B6 و B12 در کاهش علائم مرتبط با میگرن نسبت به دوز قبلی ۲ میلی‌گرم اسیدفولیک در ترکیب با ۲۵ میلی‌گرم ویتامین B6 و ۴۰۰ میکروگرم ویتامین B12 دارای تأثیر کمتری است (۲۳).  
دیاگرام زیر را احتمالاً بتوان در مورد نقش ویتامین‌های گروه B در نظر گرفت.

### ویتامین‌های گروه B

#### ویتامین B12

ویتامین B12 نقش مهمی در متابولیسم انرژی و سایر فرایندهای بیولوژیک ایفاء می‌کند. کمبود ویتامین B12 با گاستریت آتروفیک، آنمی پرنیشیوز، خستگی، نوروپاتی، وزوز گوش، میگرن، آسم، افسردگی، از دست دادن حافظه، بیماری آلزایمر، بیماری کلیوی و مالتیپل اسکلروز همراه است (۲۴). کمبود ویتامین B12 در اکثر بیماران مبتلا به میگرن مشاهده می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که بین آسیب معده و میگرن ارتباط وجود دارد. آسیب معده در بیماران مبتلا به میگرن ممکن است ناشی از مصرف بیش از حد NSAID ها<sup>۱۵</sup> باشد که در حملات میگرنی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تصادفی دوسو کور، کنترل‌شده، به مدت ۶ ماه با دریافت مکمل ویتامین به صورت روزانه (۲ میلی‌گرم اسیدفولیک، ۲۵ میلی‌گرم ویتامین B6 و ۴۰۰ میکروگرم ویتامین B12) در ۵۲ بیمار مبتلا به میگرن انجام شد. در این مطالعه مکمل ویتامین باعث کاهش ۳۹ درصدی هموسیستئین در مقایسه با مقادیر پایه و نسبت به دارونما شد. مکمل ویتامین شیوع ناتوانی میگرن را از ۶۰ درصد در شروع به ۳۰ درصد پس از ۶ ماه کاهش داد. دفعات سردرد و شدت درد نیز کاهش یافتند. در این گروه از بیماران اثرات درمان بر سطح هموسیستئین و ناتوانی میگرن با ژنوتیپ MTHFR (C677T) مرتبط بود که در آن، حامل‌های آلل C پاسخ بیشتری نسبت به ژنوتیپ TT داشتند (۱۴). در مطالعه‌ای دیگر اثرات ژنوتیپ ژن‌های MTHFR (C677T) و MTRR (A66G) بر ناتوانی میگرن در پاسخ به مکمل‌یاری ویتامین مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور کنترل‌شده با دارونما بود که به مدت ۶ ماه با مکمل‌یاری روزانه ویتامین B6، B9، B12 به ترتیب با دوز ۲۵ میلی‌گرم، ۲ میلی‌گرم و ۴۰۰ میکروگرم برای کاهش هموسیستئین و کاهش ناتوانی میگرن در ۲۰۶ بیمار زن مبتلا به میگرن با اورا انجام شد. یافته‌ها نشان داد که مکمل‌یاری با این ویتامین‌ها به طور معنی‌داری سطح هموسیستئین، شدت درد میگرن و ناتوانی میگرن را در میگرنی‌ها نسبت به دارونما کاهش می‌دهد. هنگامی که گروه تحت درمان با ویتامین توسط ژنوتیپ طبقه‌بندی شدند، ناقلین آلل C از نوع MTHFR (C677T) کاهش بیشتری در سطح هموسیستئین، شدت درد میگرن و درصد بالای ناتوانی میگرن در مقایسه با ژنوتیپ TT نشان دادند. به طور مشابه، حامل‌های آلل A از نوع MTRR (A66G) میزان بیشتری از کاهش سطح هموسیستئین، شدت درد میگرن و درصد بالای ناتوانی میگرن در مقایسه با ژنوتیپ GG را نشان دادند. شواهد این مطالعه نشان



تصویر ۲- کمبود ویتامین پیریدوکسین (B6)، کوبالامین (B12) و اسیدفولیک می‌تواند سبب هیپرهموسیستئینمی شود که ممکن است به دنبال آن سیستم تری‌ژینوواسکولار فعال شده و سبب شروع حمله میگرنی گردد.

<sup>15</sup> Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

## اسید فولیک

فولات در سلامت انسان اهمیت حیاتی دارد. اشکال مختلف فولات مانند دی‌هیدروفولات، متیل فولات، پلی‌گلوتامیل فولات و مونوگلوتامیل فولات در مواد غذایی وجود دارد. نقش مهم فولات در حفاظت از سلامت مغز است. چرخه تتراهیدروبیوپتیرین (BH4)<sup>۱۸</sup> نشان می‌دهد بین فولات و انتقال‌دهنده‌های عصبی به‌خصوص سرروتونین و دوپامین ارتباط نزدیکی وجود دارد. BH4 و فولات دارای مکانیسم مشابه برای عبور از سد خونی-مغزی هستند. فولات از سیستم قلبی عروقی و سیستم عصبی در انسان محافظت می‌کند. همچنین سطح هموسیستئین را در خون تنظیم می‌کند (۲۴). از سویی متابولیسم فولات می‌تواند در پاتوفیزیولوژی میگرن نقش داشته باشد (۳۰). افزایش سطح هموسیستئین پلاسما و برخی از انواع ژن‌های آنزیم‌های مرتبط با متابولیسم فولات مانند پلی‌مورفیسم‌های MTHFR (C677T) با میگرن مرتبط هستند (۳۱). متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز نقش مهمی در بیماری‌زایی میگرن و هیپرهموسیستئینمی دارد. فلاوآنزیم ۵ و ۱۰ متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز ورود فولات را به چرخه تولید نوکلئوتیدها و تامین گروه‌های متیل در طی سنتز متیونین تنظیم می‌کند و دارای تأثیر عمده‌ای بر توزیع فولات داخل سلولی می‌باشد. آنزیم MTHFR متابولیت ۵ و ۱۰ متیل تتراهیدروفولات را به ۵ متیل تتراهیدروفولات احیا می‌کند که دهنده گروه اتیل به متابولیت هموسیستئین در حین تبدیل آن به متیونین است. هیپرهموسیستئینمی ناشی از بیوسنتز غیرطبیعی متیونین به دلیل کمبود فولات، ویتامین B12 و ویتامین B6 است. فولات برای سنتز متیونین مورد نیاز است. کمبود فولات در رژیم غذایی و یا کاهش فعالیت آنزیمی MTHFR می‌تواند منجر به افزایش سطح هموسیستئین در پلاسما خون شود. این رابطه باعث می‌شود که هموسیستئین به‌عنوان یک واسطه کلیدی در متابولیسم واحدهای تک کربنه به شمار آید و نقش ویتامین‌های B را در انتقال یک واحد کربن و ارتباط آن‌ها را با غلظت کلی هموسیستئین آشکار می‌سازد (۱۳، ۳). در مطالعه‌ای که به بررسی ارتباط بین هموسیستئین و ژن آنزیم‌های وابسته به فولات در میگرن با اورا و بدون اورا پرداختند، نتایج مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به میگرن با اورا سطح هموسیستئین بالاتری دارند. آن‌ها اثر متقابل میان آنزیم‌های وابسته به فولات، جنسیت و سطوح هموسیستئین را مشاهده کردند که فنوتیپ MA را پیش‌بینی می‌کنند. در این مطالعه، عوامل ژنتیکی، تنها بخش کوچکی از واریانس برای سطوح پلاسمایی هموسیستئین و برای پیش‌بینی فنوتیپ MA را توضیح دادند. تعیین سطوح MTHFR و

استفاده بیش از حد از NSAID ها می‌تواند باعث زخم معده شود. آسیب معده همچنین می‌تواند باعث کمبود فاکتور داخلی و در نتیجه کاهش جذب ویتامین B12 گردد (۲۵). دیگر علت شایع گاستریت، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری است. هلیکوباکتر پیلوری سبب آسیب پیشرونده به مخاط معده و ایجاد بیماری‌هایی از جمله زخم معده می‌گردد (۲۶). در مطالعات نشان داده شده است که پس از ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری، شدت، مدت زمان و فراوانی حملات میگرنی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۲۸، ۲۷) که ممکن است علت آن بهبود کمبود ویتامین B12 باشد. ویتامین B12 از افزایش سطح هموسیستئین جلوگیری می‌کند. در واقع، ویتامین B12 با استفاده از آنزیم متیونین سنتاز برای کنترل سطح هموسیستئین، آن را به متیونین تبدیل می‌کند. S آدنوزیل متیونین نیز به طور همزمان با تبدیل هموسیستئین توسط ویتامین B12 بازیافت می‌شود. S آدنوزیل متیونین به‌عنوان اهداکننده گروه متیل شناخته شده است. برخی از انتقال‌دهنده‌های عصبی وابسته به آنزیم‌های متیل ترانسفراز برای سنتز هستند و این آنزیم‌ها وابسته به گروه‌های متیل هستند. بنابراین متابولیسم متیل یکی دیگر از نقش‌های کلیدی ویتامین B12 در سلامت مغز است (۲۴). علاوه بر این، هموسیستئینمی، به‌عنوان نشانگر قابل اعتماد کمبود ویتامین B12 محسوب می‌شود که در میان این بیماران، به‌ویژه در میگرن با اورا، بالاتر است. پس از جبران این کمبود، ویژگی‌های میگرن به طور معنی‌داری بهبود می‌یابد (۱۲). از طرف دیگر کمبود کبالامین می‌تواند با تغییر سطوح NO منجر به حملات میگرنی شود. نیتریک اکسید ممکن است در شروع فاز اولیه حملات میگرن نقش داشته باشد (۶). اکسید نیتریک در انتقال درد، حساسیت زیاد نسبت به درد، درد مزمن، التهاب، حساسیت مرکزی و اغلب مسیر وابسته به گوانوزین مونوفسفات (cGMP)<sup>۱۶</sup> نقش دارد (۱۲). بر اساس این فرضیه، ویتامین B12 به‌عنوان یک روبنده<sup>۱۷</sup> در برابر NO عمل می‌کند و نقش مهمی در پیشگیری از بیماری میگرن دارد. در یک مطالعه پایلوت اثرات پروفیلاکتیک هیدروکسی کوبالامین به‌عنوان روبنده NO پس از مصرف استنشاقی در میگرن مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه میانگین دفعات حمله در کل جمعیت مورد مطالعه کاهش یافت. همچنین کاهش در کل مدت حملات میگرنی در ماه، تعداد کل روزهای میگرن در ماه و دوز دارو برای درمان حاد در هر ماه نشان داده شد. بنابراین هیدروکسی کوبالامین استنشاقی ممکن است اثر پروفیلاکتیک بر میگرن داشته باشد (۲۹).

<sup>16</sup> Cyclic guanosine monophosphate

<sup>17</sup> Scavenger

<sup>18</sup> Tetrahydrobiopterin

بیماران به حد نرمال رسید. تغییرات قابل توجهی در مقدار هموسیستئین در پیگیری در طول درمان ایجاد شد. در مقابل، تفاوت آماری معنی‌داری بین کاهش حملات میگرنی در مقایسه با سطح پلاسمایی هموسیستئین در ابتدا و پایان درمان، کاهش هموسیستئین پلازما در طی درمان و ژنوتیپ بیمار وجود نداشت (۳۰).

### ویتامین B6

ویتامین B6 در تولید گلبول قرمز، متابولیسم کربوهیدرات، سم‌زدایی از کبد، سلامت مغز و سیستم عصبی نقش دارد. این ویتامین همچنین در تولید مولکول‌های پیام‌رسان در مغز و سیستم عصبی، به‌عنوان انتقال‌دهنده عصبی نقش دارد. دوپامین، GABA<sup>20</sup> و سروتونین، انتقال‌دهنده‌های کلیدی هستند که بیوسنتز آن‌ها وابسته به ویتامین B6 است. این ویتامین باعث بهبود عملکرد عروق می‌شود که با حملات میگرنی مرتبط است (۲۴). مکانیسم دقیق اثرات پیریدوکسین بر میگرن مشخص نشده است. مکمل پیریدوکسین ممکن است از طریق کاهش غلظت سرمی هموسیستئین باعث بهبود علائم میگرنی شود. صادقی و همکاران مطالعه‌ای را با هدف ارزیابی اثرات مکمل پیریدوکسین بر شدت، فراوانی و مدت حملات میگرن و همچنین نتایج روزانه سردرد (HDR) به انجام رساندند. این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور بر روی ۶۶ بیمار مبتلا به میگرن با اجرا شد. مکمل پیریدوکسین در این افراد موجب کاهش شدت سردرد، مدت زمان حمله و HDR در مقایسه با دارونما شد، اما فرکانس حملات میگرنی را کاهش نداد (۱۹). از سویی استروژن در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی، از جمله محافظت از اعصاب و نیز در تنظیم عصب تری‌ژمینال نقش دارد (۳۷). علاوه بر این، از آنجا که میگرن به طور عمده زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اعتقاد بر این است که نوسانات سطوح استروژن که توسط پلی‌مورفیسم گیرنده استروژن ۱ کنترل می‌شوند، در میگرن نقش مهمی دارند. حملات سردرد معمولاً در دوره قاعدگی هنگام کاهش سطح استروژن اتفاق می‌افتد. افزایش غلظت فرم فعال ویتامین B6 در سلول می‌تواند منجر به کاهش قابل توجهی در پاسخ‌های رونویسی ژن در هنگام اتصال استروژن به گیرنده استروژن شود. با تنظیم بیان ژن تحریک شده توسط استروژن به این طریق، ویتامین B6 می‌تواند اثرات بیولوژیکی استروژن را کاهش دهد (۳۸، ۳۹).

### ویتامین B1

کمبود ویتامین B1 به طور جدی بر سیستم عصبی، گوارش و قلب تأثیر می‌گذارد. مغز نیازمندترین ارگان وابسته به انرژی است و در نتیجه به شدت در هنگام

سطوح هموسیستئین ممکن است برای شناسایی بیماران با خطر بالای MA مفید باشد (۳۱). سطح هموسیستئین با ریسک ترومبوز ارتباط دارد و ممکن است سبب آسیب اندوتلیال و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی شود (۳۱). در میگرن تغییراتی در پارانشیم مغز وجود دارد که ممکن است ماهیت ایسکمیک داشته باشد و داشتن رژیم غذایی مناسب و تامین کافی ویتامین‌ها احتمالاً می‌تواند به کاهش آسیب احتمالی اندوتلیال عروق مغزی کمک کند (۳۱). Cider و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای را با هدف تعیین اینکه آیا ژنوتیپ MTHFR (C677T) پاسخ به مکمل اسیدفولیک را در طول مکمل‌یاری و سه ماه بعد از قطع آن تغییر می‌دهد یا خیر، به انجام رساندند. غلظت هموسیستئین و غلظت فولات پلازما و گلبول قرمز با ژنوتیپ MTHFR در طول مکمل‌یاری، بدون در نظر گرفتن دوز اسیدفولیک مرتبط بودند. MTHFR TT با غلظت پایین فولات همراه بود. در این مطالعه محققان به این نتیجه رسیدند که ژنوتیپ MTHFR یکی از پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل غلظت هموسیستئین پلاسمایی و فولات گلبول قرمز و پلازما است و ارتباط معنی‌داری با دوز اسیدفولیک در طول مکمل‌یاری ندارد (۳۲). به نظر می‌رسد ژن‌های MTHFR C677T و A1298C با افزایش خطر ابتلا به میگرن مرتبط هستند (۳۳). پلی‌مورفیسم C677T و A1298C ژن MTHFR با کاهش فعالیت آنزیم و افزایش سطح پلاسمایی هموسیستئین مرتبط است (۳۰). در این راستا Scher و همکاران ارتباط بین پلی‌مورفیسم MTHFR C677T و هیپرهموسیستئینمی را با افزایش خطر ابتلا به میگرن در اثر اختلال متابولیسم هموسیستئین و فولات گزارش کردند (۳۴). در بررسی دیگری رابطه میزان دریافت فولات از رژیم غذایی در فرم اسیدفولیک و کل فولات مواد غذایی (TFF)<sup>19</sup> و فراوانی، شدت و ناتوانی میگرن، ارتباط معکوسی بین مصرف معادل فولات رژیمی و فراوانی میگرن مشاهده شد. همچنین نشان داده شد در افراد با ژنوتیپ CC برای نوع MTHFR C677T، فراوانی میگرن به طور قابل توجهی با مصرف اسیدفولیک ارتباط دارد. بنابراین ممکن است مصرف فولات به شکل اسیدفولیک بر تعداد حملات سردرد میگرنی مؤثر باشد (۳۵). اگرچه در مطالعه عسگری و همکاران که اثرات مکمل اسیدفولیک و پیریدوکسین بر ویژگی‌های حملات میگرنی در بیماران مبتلا به میگرن با او را مورد بررسی قرار دادند، اسیدفولیک منجر به ایجاد تغییر معنی‌دار در ویژگی‌های سردرد میگرنی نشد (۳۶). در بررسی دیگری، ۱۶ کودک مبتلا به میگرن، هیپرهموسیستئینمی و پلی‌مورفیسم MTHFR، توسط اسیدفولیک مکمل‌یاری شدند و کاهش حملات میگرنی در آن‌ها حاصل شد. سطح پلاسمایی هموسیستئین در

<sup>19</sup> Total food folate

<sup>20</sup> Gamma-aminobutyric acid

<sup>21</sup> Headache diary result

اطلاعات مکمل‌های غذایی و یافته‌های مطالعات به طور خلاصه در جدول ۱ و ۲ آمده است.

### نتیجه‌گیری

نمودار ۱ ویژگی‌های سردرد میگرنی و اثرات مصرف ویتامین‌های B1، B6، B12 و اسیدفولیک را بر متغیرهای: مدت سردرد، سطح هموسیستئین، شدت درد، ناتوانی ناشی از میگرن و فراوانی حملات را به تصویر کشانده است. ۳ مطالعه به بررسی اثر ویتامین‌های B12، B6، B9 (۲۳، ۱۴، ۲)، یک مطالعه به آنالیز اثر ویتامین B12 (۲۹)، دو مطالعه به بررسی اثر دریافت فولات رژیمی و مکمل اسیدفولیک (۳۵، ۳۰)، یک مطالعه به ارزیابی اثر مکمل ویتامین B6 و اسیدفولیک (۳۶)، یک مطالعه به بررسی اثر دریافت ویتامین B6 (۱۹) و یک مطالعه نیز به ارزیابی اثر ویتامین B1 (۲۱) پرداخته‌اند. در گزارشات ارائه شده، ۶ مطالعه تغییرات معنی‌داری از اثر ویتامین‌های گروه B بر کاهش فراوانی حملات (۳۶، ۳۵، ۳۰، ۲۹، ۲۱، ۱۴)، ۲ مطالعه بهبود در ناتوانی ناشی از میگرن (۱۴، ۲)، ۴ مطالعه کاهش معنی‌دار در شدت درد (۳۶، ۱۹، ۱۴، ۲)، ۳ مطالعه تغییر معنی‌دار در کاهش هموسیستئین (۳۰، ۱۴، ۲) و ۲ مطالعه کاهش معنی‌دار در مدت سردرد (۲۹، ۱۹) را نشان داده‌اند (جدول ۱ و ۲).

بر اساس یافته‌های فوق به نظر می‌رسد برخی از ویتامین‌های گروه B به‌عنوان بخش مهمی از رژیم غذایی بر روی علائم میگرن اثرگذارند. ویتامین‌های گروه B می‌توانند به جلوگیری یا درمان میگرن کمک کنند. در برخی از مطالعات نظیر مطالعه Menon و همکاران (۲۳) علت عدم تأثیر ویتامین بر ویژگی‌های سردرد میگرنی به دوز پایین اسیدفولیک نسبت به مطالعات دیگر نسبت داده شده است (جدول ۱). علاوه بر این عدم بهبود سردرد میگرنی در برخی از مطالعات می‌تواند به دلیل تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنی در واکنش به درمان با ویتامین باشد. یکی از محدودیت‌ها در مطالعات مختلف عدم تعیین سطح سرمی ویتامین‌های گروه B و همچنین شاخص‌هایی مانند هموسیستئین سرمی است و نرمال بودن این شاخص‌ها ممکن است در عدم نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین B1 آسیب می‌بیند. بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر و بیماری‌های عصبی مرتبط با الکل نیز با کمبود ویتامین B1 مرتبط هستند. گسترش ساختار و یکپارچگی سلول‌های مغزی به ویتامین B1 وابسته است. علاوه بر این، تیامین نقش مهمی در سلامت سلول‌های عصبی دارد. این ویتامین در پیشگیری از تخریب سلول‌های عصبی نقش دارد و کمبود آن باعث آپوپتوز و نقص سلولی می‌شود (۴۱، ۴۰). عملکرد تیامین تنها به نقش کوآنزیمی محدود نمی‌شود، بلکه نقش غیر کوآنزیمی آن، مخصوصاً در محافظت از اعصاب و سپس در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی<sup>۲۲</sup>، شناخته شده است. تعداد زیادی از مطالعات اثرات تیامین و مشتقات آن را در تنظیم روند درد نشان داده‌اند. در این مطالعات درمان با تیامین باعث بهبود و تسکین درد شد. همچنین مطالعات از نقش غیر کوآنزیمی تیامین نیز حمایت کرده است (۴۱). افراد مبتلا به میگرن تیامین کمتری نسبت به افراد سالم از طریق رژیم غذایی دریافت می‌کنند و این می‌تواند ارتباط بین سردرد میگرنی و وضعیت تیامین را توصیف کند. تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی ممکن است در مصرف پایین تیامین در میان بیماران مبتلا به سردرد میگرنی نقش داشته باشند (۱). با توجه به مطالعات قبلی، مکمل تیامین ممکن است منجر به بهبود سردرد میگرنی شود، اما مکانیسم دقیق کمبود تیامین در بیماری‌های میگرن به وضوح شناخته نشده است (۲۱). یکی از فرضیه‌های مرتبط با میگرن و تیامین، نظریه اختلال عملکرد میتوکندری است. تیامین، به‌عنوان یک کوآنزیم مهم تولید انرژی در متابولیسم میتوکندریایی ممکن است با بیماری میگرن مرتبط باشد. اختلال در عملکرد میتوکندری که منجر به اختلال در متابولیسم اکسیژن می‌شود ممکن است با بیماری‌های میگرن مرتبط باشد (۴۲). Prakash و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اثر تیامین وریدی بر میگرن مزمن پرداختند. آن‌ها دو زن مبتلا به میگرن مزمن را گزارش کردند. هر دو بیمار سطح تیامین خونی کمی داشتند. در این مطالعه، مکمل تیامین داخل وریدی منجر به بهبود سردرد در هر دو مورد شد، تعداد حملات سردرد شدید نیز کاهش یافت (۲۱).

جدول ۱- منابع غذایی ویتامین‌های گروه B (۴۳).

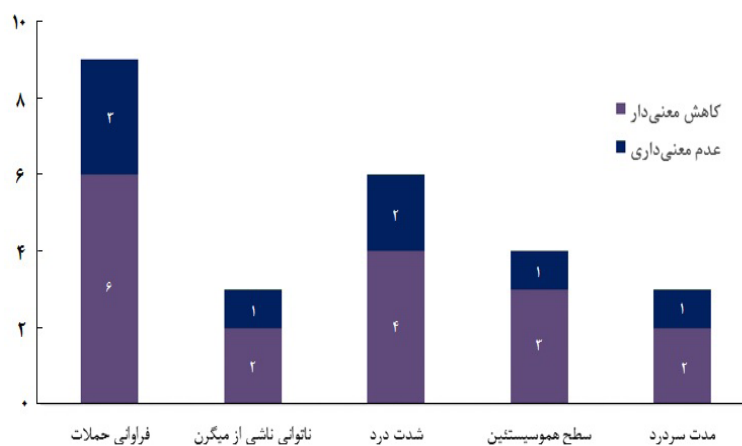
ویتامین	منبع غذایی
تیامین (B1)	مخمر، جگر، غلات کامل
پیریدوکسین (B6)	گوشت‌ها، فرآورده‌های غلات کامل (گندم)، سبزیجات، مغزها، سیب‌زمینی شیرین، موز
اسید فولیک (B9)	جگر، قارچ، سبزیجات برگ سبز (اسفناج، مارچوبه و بروکلی)، گوشت گاو بدون چربی، سیب‌زمینی، آب پرتقال، حبوبات خشک
کوبالامین (B12)	جگر و کلیه، شیر، تخم‌مرغ، ماهی، پنیر و گوشت ماهیچه

<sup>22</sup> Neurodegenerative



جدول ۲- مروری بر مطالعات و نتایج آن‌ها.

نویسنده، سال	مدت مداخله، تعداد نمونه	نوع مداخله	نتایج
Kuy و همکاران، ۲۰۰۲ (۲۹)	۳ ماه، ۲۰ بیمار مبتلا به میگرن	۱ میلی گرم/روز هیدروکسی کتولامین استنشاقی	کاهش دفعات حمله، کاهش کل مدت حملات میگرنی و تعداد کل روزهای میگرن در ماه و کاهش دوز دارو برای درمان حاد
Di Rosa و همکاران، ۲۰۰۷ (۳۰)	۶ ماه، ۱۶ کودک مبتلا به میگرن	۵ میلی گرم/روز اسیدفولیک	کاهش حملات میگرنی و سطح هموسیستین
Lea و همکاران، ۲۰۰۹ (۱۴)	۶ ماه، ۵۲ بیمار میگرنی	گروه مداخله (۲۷ نفر): ۲ میلی گرم اسیدفولیک، ۷۵ میلی گرم ویتامین B6 و ۴۰۰ میکروگرم ویتامین B12. گروه دارونما (۱۵ نفر)	کاهش هموسیستین در مقایسه با مقادیر پایه و نسبت به دارونما، کاهش شیوع ناتوانی میگرن، کاهش دفعات سردرد و شدت درد در گروه مداخله
Menon و همکاران، ۲۰۱۲ (۲)	۶ ماه، ۲۰۶ زن با میگرن اورا	گروه مداخله (۱۰۲ نفر): ویتامین B6، B9، B12 به ترتیب با دوز ۲۵ میلی گرم، ۲ میلی گرم و ۴۰۰ میکروگرم، گروه دارونما (۱۰۲ نفر)	کاهش سطح هموسیستین، شدت درد میگرن و ناتوانی میگرن در حملات نسبت به پلاسیبو
Menon و همکاران، ۲۰۱۵ (۳۵)	۱۴۱ زن مبتلا به میگرن با اورا	دریافت موافقتی حاوی فولات بیش از ۲۰۰ میکروگرم در ۱۰۰ گرم	وجود ارتباط معکوس بین دریافت فولات رژیمی و فراوانی حملات میگرن
صادقی و همکاران، ۲۰۱۵ (۱۹)	۲ ماه، ۶۶ بیمار مبتلا به میگرن با اورا	گروه مداخله (۲۶ نفر): ۸۰ میلی گرم پیریدوکسین در روز، گروه دارونما (۲۱ نفر)	کاهش معنی دار در شدت سردرد، طول مدت حملات و HDR در مقایسه با گروه دارونما، عدم کاهش معنی دار دفعات حملات میگرنی
Menon و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۳)	۶ ماه، ۲۰۰ زن با میگرن اورا	گروه مداخله (۲۶ نفر): ۱ میلی گرم اسیدفولیک، ۷۵ میلی گرم ویتامین B6 و ۴۰۰ میکروگرم ویتامین B12، گروه دارونما (۶۳ نفر)	عدم کاهش معنی دار سطح هموسیستین، عدم کاهش معنی داری در درصد افراد با ناتوانی شدید، شدت یا دفعات حمله میگرنی
Prakash و همکاران، ۲۰۱۶ (۲۱)	۲ زن مبتلا به میگرن مزمن	ویتامین تزریقی در دوز ۵۰۰ میلی گرم در روز برای ۲ روز، ۲۰۰ میلی گرم در روز برای ۲ روز، ویتامین خوراکی ۱۰۰ میلی گرم در روز	بهبود در شدت سردرد در طی ۱۲ ساعت، قطع سردرد در ۲۴ ساعت
عسکری و همکاران، ۲۰۱۷ (۲۶)	۲ ماه، ۹۵ بیمار مبتلا به میگرن با اورا	گروه ۱ (۳۰ نفر): اسیدفولیک (۵ میلی گرم در روز) به علاوه پیریدوکسین (۸۰ میلی گرم در روز)، گروه ۲ (۲۱ نفر): اسیدفولیک (۵ میلی گرم در روز) به تنهایی، گروه دارونما (۲۰ نفر)	کاهش معنی دار شدت سردرد، دفعات حملات، مدت حملات و HDR در مقایسه با گروه دارونما، بهبود ویژگی‌های حملات میگرنی در گروه اسیدفولیک به همراه پیریدوکسین در مقایسه با گروه اسیدفولیک، عدم معنی داری طول مدت حملات، مصرف اسیدفولیک بدون پیریدوکسین موجب کاهش معنی دار در ویژگی‌های حملات میگرن نسبت به گروه دارونما نشد



نمودار ۱- تعداد مقالات بررسی شده در خصوص ویژگی‌های سردرد میگرنی و نتیجه اثرات مصرف مکمل ویتامین‌های B1، B6، B12، اسیدفولیک بر متغیرهای مدت سردرد، سطح هموسیستین، شدت درد، ناتوانی ناشی از میگرن و فراوانی حملات.

نظر می‌رسد این مکمل‌ها می‌توانند با کمک درمان پیشگیرانه ایمن، به صرفه و ارزان در افزایش کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به میگرن مؤثر واقع شوند.

تحقیق نقش مهمی داشته باشد. با این حال، کارآزمایی‌های بالینی بزرگ‌تر و دقیق‌تر و با دوزهای مناسب‌تری از ویتامین‌ها لازم است تا تعیین شود. به

منابع

1. Faraji H, Paknahad Z, Chitsaz A. Dietary intake of thiamine in migraine patients and healthy subjects: a case-control study. *Clin Nutr Res*. 2018; 7(1): 40-7.
2. Menon S, Lea RA, Roy B, Hanna M, Wee S, Haupt LM, et al. Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22(10): 741-9.
3. Shaik MM, Gan SH. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int*. 2015; 2015. doi: 10.1155/2015/469529.
4. Farhadi Z, Alidoost S, Behzadifar M, Mohammadibakhsh R, Khodadadi N, Sepehrian R, et al. The prevalence of migraine in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Red Crescent Med J*. 2016; 18(10): e40061. doi:10.5812/ircmj.40061.
5. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 174-82.
6. İpçioğlu OM, Özcan Ö, Gültepe M, Tekeli H, Şenol MGJTJoMS. Functional vitamin B12 deficiency represented by elevated urine methylmalonic acid levels in patients with migraine. *Turk J Med Sci*. 2008; 38(5): 409-14.
7. Zhang Y, Kong Q, Chen J, Li L, Wang D, Zhou JJC. International classification of headache disorders 3<sup>rd</sup> edition beta-based field testing of vestibular migraine in China: demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis statuses. *Cephalalgia*. 2016; 36(3): 240-8.
8. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017; 57(1): 109-25.
9. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015; 35(17): 6619-29.
10. Slavin M, Ailani J, Reports N. A clinical approach to addressing diet with migraine patients. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17(2): 17. doi: 10.1007/s11910-017-0721-6.
11. Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics*. 2013; 14(5): 300-15.
12. Nattagh-Eshtivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, et al. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102: 317-25.
13. Shaik MM, Tan HL, Kamal MA, Gan SH, Targets ND-D. Do folate, vitamins B6 and B12 play a role in the pathogenesis of migraine? The role of pharmacoepigenomics. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13(5): 828-35.
14. Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19(6): 422-8.
15. Sadeghian H, Karimzadeh F, Jafarian M. Mechanisms Involved in pathophysiology of different types of migraines. *Shefaye Khatam*. 2013; 1(4): 50-4.
16. Ferraris E, Marzocchi N, Brovia D, Castellana CN, Pini L. Homocysteine levels and cardiovascular disease in migraine with aura. *J Headache Pain*. 2003; 4(2): 62-6.
17. Just S, Arndt K, Weiser T, Doods H. Pathophysiology of migraine: a role for neuropeptides. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2006; 3(3): 327-33.
18. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Khorvash F, Ghiasvand R, Askari G. Assessment of pyridoxine and folate intake in migraine patients. *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 47. doi: 10.4103/2277-9175.178800.
19. Sadeghi O, Nasiri M, Maghsoudi Z, Pahlavani N, Rezaie M, Askari G. Effects of pyridoxine supplementation on severity, frequency and duration of migraine attacks in migraine patients with aura: A double-blind randomized clinical trial study in Iran. *Iran J Neurol*. 2015; 14(2): 74-80.
20. Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin IE, Ayaydın H, Ornek Z, et al. The association between serum vitamin B 12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurological Sciences*. 2018; 39(6): 1009-14.
21. Prakash S, Kumar Singh A, Rathore C, Pain F. Chronic migraine responding to intravenous thiamine: a

report of two cases. *The Journal of Head and Face Pain*. 2016; 56(7): 1204-9.

22. Silaste ML, Rantala M, Sampi M, Alfthan G, Aro A, Kesäniemi Y. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. *J Nutr*. 2001; 131(10): 2643-7.

23. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, et al. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. *J Headache Pain*. 2016; 17(1): 60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.

24. Maqbool MA, Aslam M, Akbar W, Iqbal Z. Biological importance of vitamins for human health: A review. *J. Agric. Basic Sci*. 2018; 2(3): 50-8.

25. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C, Carson J. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Commentary*. 1992; 116.

26. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353-67.

27. Gasbarrini A, De AL, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepato-gastroenterology*. 1998; 45(21): 765-70.

28. Seyyedmajidi M, Banikarim SA, Ardalan A, Hozhabrossadati SH, Norouzi A, Vafaeimanesh J. *Helicobacter pylori* and Migraine: Is Eradication of *Helicobacter pylori* Effective in Relief of Migraine Headache? *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2016; 2(4): 29-35.

29. Van der Kuy PH, Merkus F, Lohman J, Berg Jt, Hooymans P. Hydroxocobalamin, a nitric oxide scavenger, in the prophylaxis of migraine: an open, pilot study. *International Headache Society*. 2002; 22(7): 513-9.

30. Di Rosa G, Attinà S, Spanò M, Ingegneri G, Sgrò DL, Pustorino G, et al. Efficacy of folic acid in children with migraine, hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms. *The Journal of Head and Face Pain*. 2007; 47(9): 1342-4.

31. Oterino A, Toriello M, Valle N, Castillo J, Alonso-Arranz A, Bravo Y, et al. The relationship between homocysteine and genes of folate-related enzymes in migraine patients. *The Journal of Head and Face Pain*. 2010; 50(1): 99-168.

32. Crider KS, Zhu J-H, Hao L, Yang Q-H, Yang TP,

Gindler J, et al. MTHFR 677C→T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(6): 1365-72.

33. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet*. 2000; 96(6): 762-4.

34. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol*. 2006; 59(2): 372-5.

35. Menon S, Lea RA, Ingle S, Sutherland M, Wee S, Haupt LM, et al. Effects of dietary folate intake on migraine disability and frequency. *The Journal of Head and Face Pain*. 2015; 55(2): 301-9.

36. Askari G, Nasiri M, Mozaffari-Khosravi H, Rezaie M, Bagheri-Bidakhavidi M, Sadeghi O. The effects of folic acid and pyridoxine supplementation on characteristics of migraine attacks in migraine patients with aura: A double-blind, randomized placebo-controlled, clinical trial. *Nutrition*. 2017; 38: 74-9.

37. Liverman C, Brown J, Sandhir R, Klein R, McC Carson K, Berman N. Oestrogen increases nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia. *International Headache Society*. 2009; 29(5): 520-31.

38. Tully DB, Allgood VE, Cidlowski JA. Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6. *FASEB J*. 1994;8(3): 343-9.

39. Dhillon KS, Singh J, Lyall J. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. *Med Hypotheses*. 2011; 77(1): 147-51.

40. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol*. 2008; 28(7): 923-31.

41. Mkrtchyan G, Aleshin V, Parkhomenko Y, Kaehne T, Di Salvo ML, Parroni A, et al. Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain: biochemical, structural and pathway analysis. *Scientific Reports*. 2015; 5: 12583.

42. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998; 50(2): 466-70.

43. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, Krause MV. *Krause's food & the nutrition care process*. Elsevier Health Sciences. 2012.