

Migréna a onemocnění s ní související

MUDr. Jolana Mračková, Ph.D., MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Jako komorbidita migrény se může projevit řada onemocnění z různých skupin – především kardiovaskulární/cerebrovaskulární, psychiatrická, neurologická onemocnění, poruchy spánku, metabolická a endokrinologická onemocnění, gastrointestinální a imunologická onemocnění a chronické bolestivé syndromy. Mechanismy jejich vztahu jsou obvykle obousměrné. Přítomnost komorbidit může za určitých okolností komplikovat diagnostiku migrény. Většina komorbidit je spojena s vyšší frekvencí a vyšší intenzitou migrenózních záchvatů. Léčba migrény a jejích komorbidit vyžaduje multidisciplinární přístup, identifikaci a pokud možno eliminaci rizikových faktorů.

Klíčová slova: migréna, komorbidity, rizikové faktory, léčba, multidisciplinární přístup.

Migraine and related disorders

Various pathological conditions can present as comorbidities with migraine and include many groups – especially cardiovascular/cerebrovascular, psychiatric, neurological diseases, sleep disorders, metabolic and endocrine, gastrointestinal, immunological diseases and chronic pain syndromes. Their mechanisms are mostly bidirectional. The presence of comorbidities can complicate diagnostic process for migraine under certain circumstances. Most of the comorbid pathologies are associated with higher frequency and higher intensity of migraine attacks. Treatment of migraine and comorbidities requires multidisciplinary approach and, if possible, elimination of risk factors.

Key words: migraine, comorbidities, risk factors, therapy, multidisciplinary approach.

Úvod

Migréna patří mezi nejběžněji se vyskytující neurologická onemocnění a zároveň je celkově třetím nejčastějším onemocněním celosvětově. Ve skupině neurologických diagnóz se jedná o druhou nejvíce handicapující hned po cévních mozkových příhodách. Tím představuje zásadní finanční zátěž pro globální ekonomiku. V některých zemích byla především v dřívějších dobách značná část nemocných poddiagnostikovaná a nedostatečně léčená (Stewart et al., 1992). V posledních letech s příchodem biologické léčby mají i nemocní s těžkou migrénou zásadně větší šanci na kompenzaci stavu a podstatné zlepšení kvality života. V dětství migréna častěji postihuje chlapce, zatímco v dospělém věku bývají signifikantně častěji postiženy ženy, u nichž je obvykle také těžší průběh chorob.

Rozeznáváme epizodickou formu migrény, s počtem dní s bolestí hlavy do 15 v měsíci, a chronickou, kde počet dní s bolestí hlavy přesahuje 15, tedy většinu dní v měsíci.

Různé komorbidity jsou u nemocných s migrénou časté, zejména v porovnání s běžnou populací. Jedná se o široké spektrum chorob – psychiatrické, kardiovaskulární, neurologické, poruchy spánku, ale například i závažná onemocnění nebo chronické bolestivé syndromy a jiné (Tab. 1). Řada těchto komorbidit se pojí s vyšším rizikem transformace migrény z formy epizodické do chronické (Buse et al., 2019). Souběh několika komorbidit se v poslední době dává do souvislosti s nadužíváním akutní medikace či nově vzniklou chronickou migrénou (D'Amico et al., 2018).

Patofyziologický podklad vzájemného vztahu migrény a onemocnění s ní souvisejících dosud není zcela přesně znám.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

JM 90 %, RK 10 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):57-61

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.071>

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 11. 2023

MUDr. Jolana Mračková, Ph.D.

mrackovaj@fnplzen.cz

Tab. 1. Přehled hlavních skupin onemocnění souvisejících s migrénou

Kardiovaskulární/ cerebrovaskulární	Psychiatrické	Neurologické	Poruchy spánku	Metabolicko- endokrinní	Gastrointestinální	Imunologické	Chronické bolestivé stavy
Infarkt myokardu	Deprese	Epilepsie	Syndrom neklidných nohou	Inzulínová rezistence	Syndrom dráždivého tračníku	Revmatoidní artritida	Vertebrogenní algický syndrom
Foramen ovale patens	Bipolární porucha	Roztroušená skleróza	Insomnie	Metabolický syndrom	Crohnova choroba	Bronchiální astma	Dysmenorea
CADASIL	Úzkostná porucha		Narkolepsie	Hypotyreóza	Ulcerózní kolitida	Atopický ekzém	
Arteriální hypertenze??	Posttraumatická stresová porucha			Endometrióza		Systémový lupus erythematodes??	
						Sjögrenův syndrom??	

Předpokládá se, že různé komorbiditty mohou indukovat a podporovat dysexcitabilitu thalamokortikální sítě, přechodný či trvalý prozánětlivý stav, což zase může být příčinným mechanismem aktivace širšího obranného systému, který zahrnuje i systém trigeminovaskulární ve spojení s neuroendokrinním hypothalamickým systémem (Altamura et al., 2021). V zásadě se jedná ve většině případů o obousměrné mechanismy (komorbiditty migrény versus migréna jako komorbidita jiného onemocnění).

Dalším předpokladem je, že existují genetické predispozice, které předurčují u některých jedinců rozvoj migrény, případně i různých komorbidit (Burch et al., 2019). Geny hrají roli v oblasti neurotransmise, synaptické plasticity, regulace bolesti, ale i cévních funkcí a v energetickém metabolismu (Altamura et al., 2021). Na rozvoji či progresi jak migrény, tak jejích komorbidit, se mohou podílet samozřejmě i částečně ovlivnitelné faktory, jako změny v režimu spánku a bdění, emoční vypětí, užívání návykových látek, u žen užívání hormonální kontracepce a jiné.

Komorbiditty mohou komplikovat nejen diagnostiku migrény, ale i možnosti jejího farmakologického ovlivnění. Tak je tomu například v případě nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a užíváním triptanů, jak uvedeme dále. Přítomnost komorbidit navíc dále zhoršuje kvalitu života nemocných s migrénou a zvyšuje ekonomickou zátěž (Elston et al., 2004).

Kardiovaskulární/ cerebrovaskulární onemocnění

Studie zkoumající souvislost migrény a arteriální hypertenze přinášejí rozporuplné výsledky. Riziko vzniku infarktu myokardu by nicméně mělo být zvýšené jak u ne-

mocných s migrénou s aurou, tak bez aury (Bigal et al., 2010).

Ateroskleróza obecně zvyšuje riziko vaskulárních komplikací, ale ukazuje se, že již subklinická ateroskleróza (ztluštění intimomediální stěny) může být markerem endoteliální dysfunkce spojující cévní choroby a migrénu (Van Os et al., 2017).

Ačkoli v některých studiích byl pozorován zvýšený výskyt polymorfismů pro trombofilní mutace, celkově jsou studie nekonzistentní a jejich závěry nekonkluzivní (Malik et al., 2016). Se signifikantně vyšším rizikem tromboembolismu se pojí vysoká hladina estrogenu, zejména v kombinaci s kouřením (Kurth et al., 2012).

Dlouhou dobu je známá koincidence migrény, především té s aurou, a ischemické cévní mozkové příhody. Často se jedná o kryptogenní ikty. V této souvislosti je také diskutován vztah migrény a foramen ovale patens (patent foramen ovale, PFO). Pravolevý zkrat při PFO může vést k paradoxní embolizaci a průniku vazoaktivních substancí ve vyšší koncentraci do intrakraniálních tepen (Schwedt et Dodick, 2006). Přítomnost PFO je častější u nemocných trpících migrénou s aurou. Uzávěr PFO jako léčebná modalita migrény zůstává kontroverzní.

Mezi vzácnější klinické jednotky, u nichž se poměrně typicky setkáváme s migrénou, patří CADASIL – cerebrální autosomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií. Zajímavostí je, že mezi typické projevy autosomálně recesivní varianty (CARASIL) migréna nepatří.

Na tomto místě je třeba zdůraznit, že nemocní v kardiovaskulárním/cerebrovaskulárním riziku by neměli být léčeni triptany, respektive obecně přípravky s vazokonstrikčním účinkem.

Psychiatrická onemocnění

Migrenici s psychiatrickou komorbiditou vykazují větší tendenci k využívání zdravotní péče. Pokud tyto komorbiditty zůstávají neléčeny či zcela přehlíženy, velmi často zhoršují průběh migrény a nezdědka vedou k jejímu přechodu do chronicity.

Asi nejčastěji se u migreniků může setkat s depresí, která se u nich vyskytuje 2,5× více nežli u zdravé populace (Zwart et al., 2003). Četnost ještě stoupá u chronické migrény a migrény s aurou. Deprese je rizikovým faktorem pro nedostatečnou odpověď na léčbu migrény a také pro rozvoj bolestí hlavy z nadužívání medikace (medication overuse headache, MOH). Účinnost tricyklických antidepresiv v profylaxi jak deprese, tak migrény, poukazuje na spojitost v příčinných mechanismech obou onemocnění. Hypotézy předpokládají podíl serotonergní dysfunkce, hormonální vlivy a senzitivizaci senzoryckých a emočních neuronových sítí (Baskin et Smitherman, 2009).

Zhruba jedna třetina nemocných s bipolární poruchou trpí současně migrénou. Zdá se, že tato skupina má časnější nástup příznaků bipolární poruchy, rychlejší cyklování epizod a větší tendenci k panickým atakám. Častěji se jedná o ženy. Bipolární porucha a migréna sdílejí některé shodné rysy – obě onemocnění probíhají epizodicky, mohou se horšit stresem, vykazují odpověď na antiepileptické terapii, jako je valproát.

Více než polovina nemocných s migrénou splní za život kritéria pro alespoň jednu úzkostnou poruchu (Minen et al., 2016). Podstatně více se vyskytují u chronické migrény, někdy se mohou současně pojít i s depresí. Studie polymorfismu genu pro

INZERCE

serotoninový transportér naznačuje společnou genetickou predispozici jak k migréně, tak k úzkostným poruchám (Gonda et al., 2007).

Za rizikový faktor pro rozvoj migrény je považována i posttraumatická stresová porucha. V těchto případech má migréna tendenci k přechodu do chronicity, nemocní také mohou současně trpět alodynií. Jako jedno z možných vysvětlení se jeví kortizolová dysfunkce a změny fungování osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (Kuhlman et al., 2015).

Neurologická onemocnění

Velkou skupinu komorbidit tvoří neurologická onemocnění. Stejně jako u migrény, i u epilepsie hrají důležitou roli elektrické transmembránové gradienty. Některé studie ukazují i možnost geneticky podmíněné vazby mezi migrénou a epilepsií (Baykan et al., 2004). Tato dvě onemocnění mohou být někdy díky svým příznakům zaměňována jedno za druhé, zejména záchvaty z okcipitálního laloku mohou napodobovat migrénu se zrakovou aurou. Z hlediska terapeutického je nespornou výhodou, že některá antiepileptika (především topiramát a valproát) patří do skupiny konvenčních profylaktik v léčbě migrény.

Také souvislost migrény a roztroušené sklerózy se dlouho diskutuje a je předmětem vícero studií. Studie autorů Kister a kolektiv ukázala, že ženy s migrénou mají 1,39× vyšší relativní riziko rozvoje RS než zdravé kontroly (Kister et al., 2012). Zároveň nemocní s RS a migrénou mají častější ataky RS než ti bez migrény (Kister et al., 2010). Kromě vyšší prevalence obou onemocnění u Evropanů nežli Afričanů a Asiatů je nápadným společným prvkem také častější výskyt u žen, zejména v mladém věku a protektivní vliv těhotenství a také menopauzy. Zajímavé je, že nemocní s roztroušenou sklerózou mívají rodinnou zátěž stran migrény.

Poruchy spánku

Vzájemná provázanost migrény a spánkových poruch je známá mnoho let, navzdory tomu přesné patofyziologické mechanismy, na kterých je založena, dosud nejsou zcela objasněny. Poměrně často se setkáváme s nemocnými, kteří trpí migrénou a syndromem

neklidných nohou (restless legs syndrome – RLS). Tito nemocní jsou náchylnější k fotofobii, fonofobii, častěji trpí vertigem, slabostí, tinnitem, bolestmi krční páteře a také u nich bolest hlavy bývá provokována náročnější fyzickou aktivitou.

Vztah migrény a insomnie je nezpochybnitelný. Podle některých studií zkrácení doby spánku již na méně než 6 hodin denně je nezávislým rizikovým faktorem pro nárůst frekvence migrenózních záchvatů (Song et al., 2018).

Některé studie ukazují zvýšený výskyt migrény u nemocných s narkolepsií (Dahmen et al., 1999). Serotonergní okruhy nukleus raphe medianus jsou považovány za ústřední strukturu mezi migrénou a parasomniemi, neboť hrají klíčovou roli při zpracování bolesti a v determinaci rytmu spánku a bdění (Messina et al., 2018).

Jakýkoliv typ spánkové dysregulace může přispívat k transformaci migrény z formy epizodické do formy chronické.

Metabolicko-endokrinní onemocnění

Souvislost inzulinové rezistence, metabolického syndromu a migrény byla poprvé popsána v roce 2005 (Rainero et al., 2005). Hyperinzulinemie je asociována se signifikantně vyšším rizikem migrény (Netzer et al., 2008), větší sklon k inzulinové rezistenci a metabolickému syndromu mají pacienti s chronickou migrénou a s medication overuse headache (Zhang et al., 2020).

Řada prací poukazuje na vztah mezi hypofunkcí štítné žlázy a migrénou, přičemž hypotyreózu trpí častěji nemocní s chronickou migrénou nežli s epizodickou.

Zdá se, že u žen migreniček se ve srovnání s běžnou populací můžeme setkat častěji s endometriózou.

Gastrointestinální onemocnění

Syndrom dráždivého tračníku a migréna jsou poměrně časté komorbidity. I tyto diagnózy vykazují některé společné znaky: jedná se o chronická onemocnění, častější u žen, projevují se recidivujícími atakami bolesti, jsou diagnostikovány pouze na základě klinických projevů. Ve srovnání se zdravou populací je migréna běžnější také u nemocných s idiopatickými střevními záněty (IBD, inflammatory

bowel disease), tedy s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou.

K některým gastrointestinálním potížím může samozřejmě vést i farmakoterapie migrény, zejména nadužívání akutní medikace (nesteroidní antirevmatika a vředová choroba žaludku a duodena).

Jiná imunitně zprostředkovaná onemocnění

Řada studií prokázala souvislost migrény a bronchiálního astmatu. Zajímavé je, že podle některých autorů je astma rizikovým faktorem pro přechod migrény z formy epizodické do formy chronické (Martin et al., 2016). Touto problematikou se ve své publikaci zabývá také Wang a kolektiv, podle nichž se jedná o obousměrný vztah, tedy jednak může astma predikovat rozvoj migrény, jednak u nemocných se známou migrénou je větší tendence ke vzniku astmatu. Do jisté míry toto může vysvětlovat fakt, že obě onemocnění sdílejí některé společné patofyziologické mechanismy, jako je zánět a imunitní dysfunkce. Uplatňovat se mohou také environmentální faktory a emoční stres (Wang et al., 2021). Přesná patofyziologie nicméně není známa a k jejímu hlubšímu pochopení je třeba vícero studií.

Další studie potvrdily větší tendenci k rozvoji migrény u dětí s atopickým ekzémem (Wang et al., 2016).

Rozporuplné výsledky přináší práce zabývající se současným výskytem migrény a SLE (systémový lupus erythematoses), případně migrény a Sjögrenova syndromu.

Nezanedbatelnou skupinu tvoří také nemocní s revmatoidní artritidou, u nichž se poměrně často setkáváme s migrenózními záchvaty, především s migrénou s aurou. Zdá se, že i zde se jedná o bidirekcionální vztah. A také i v tomto případě zůstávají společné patofyziologické mechanismy nejasné, ačkoli se jistě uplatňují zánětlivé pochody a endotelální dysfunkce (Kim et al., 2021).

Chronické bolestivé stavy

S migrénou je asociována celá řada dalších onemocnění spojených s chronickou bolestí. Velmi často se setkáváme s vertebrogenními algickými syndromy, někdy také například s dysmenoreou.

Výskyt fibromyalgie u migreniků je velmi častý, podle dostupných dat kolísá mezi 22–40 % a je úzce spjat s vyšší frekvencí migrenózních záchvatů. Fibromyalgií trpí častěji ženy.

Závěr

Migrenici mohou trpět celou řadou přidružených onemocnění a zdravotních problémů. Riziko rozvoje velké části z nich stoupá s narůstající frekvencí bolestí hlavy. Vztah je ale u většiny těchto diagnóz obousměrný, tedy nemocní s migrénou trpí současně jinou chorobou, stejně jako nemocní s jinou chorobou mohou trpět migrénou.

LITERATURA

1. Altamura C, Corbelli I, de Tommaso M, et al. Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:640574. doi: 10.3389/fnhum.2021.640574. PMID: 33958992; PMCID: PMC8093831.
2. Baskin SM, Smitherman TA. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurol Sci.* 2009;30 Suppl 1:S61-5. doi: 10.1007/s10072-009-0071-5. PMID: 19415428.
3. Baykan B, Madia F, Bebek N, et al. Autosomal recessive idiopathic epilepsy in an inbred family from Turkey: identification of a putative locus on chromosome 9q32-33. *Epilepsia.* 2004;45(5):479-87. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.30903.x. PMID: 15101829.
4. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology.* 2010;74(8):628-35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20147658; PMCID: PMC3462501.
5. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31563224.
6. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache.* 2019;59(3):306-338. doi: 10.1111/head.13459. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30589090.
7. Dahmen N, Querings K, Grün B, Bierbrauer J. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients. *Neurology.* 1999;52(6):1291-3. doi: 10.1212/wnl.52.6.1291. PMID: 10214764.
8. D'Amico D, Sansone E, Grazzi L, et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(6):515-522. doi: 10.1111/ane.13014. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30107027.
9. Elston Lafata J, Moon C, Leotta C, et al. The medical care utilization and costs associated with migraine headache. *J Gen Intern Med.* 2004;19(10):1005-12. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30021.x. PMID: 15482552; PMCID: PMC1492574.
10. Gonda X, Rihmer Z, Juhasz G, et al. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res.* 2007;149(1-3):261-6. doi: 10.1016/j.psychres.2006.05.014. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17113652.
11. Kim YH, Lee JW, Kim Y, et al. Bidirectional association between migraine and rheumatoid arthritis: two longitudi-

S psychiatrickými a imunitně zprostředkovanými komorbiditami se setkáváme častěji u žen, s vaskulárními u mužů. Psychické potíže začínají častěji v mladším věku, somatická onemocnění spíše v pozdějším věku. Některá onemocnění stojí na pomezí jednotlivých skupin, do kterých je řadíme – například revmatoidní artritida vzniká na imunitním podkladě, nicméně podstatou svých projevů patří také mezi chronické bolestivé syndromy.

Ukazuje se, že kombinace více různých komorbidit u jednoho nemocného je do jisté míry asociovaná s nově vzniklou chronickou migrénou a také s bolestmi hlavy z nadužívání

medikace (D'Amico et al., 2018). Komorbidita migrény mohou v některých případech komplikovat její diagnostiku a také vést k jistým omezením léčebných možností, jako je tomu například u nemocných ve vysokém kardiovaskulárním riziku, tedy s nemožností akutní léčby triptany.

Do budoucna je třeba dalšího výzkumu k bližšímu ozřejmení jejich vzájemných souvislostí – kauzalita, reverzní kauzalita, sdílené genetické predispozice... Tyto poznatky mohou potenciálně vést k lepšímu pochopení patofyziologie a pokrokům v léčbě jak migrény, tak jejích komorbidit.

dinal follow-up studies with a national sample cohort. *BMJ Open.* 2021;11:e046283. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046283

12. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain.* 2010;11(5):417-25. doi: 10.1007/s10194-010-0237-9. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20625916; PMCID: PMC3452278.
13. Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler.* 2012;18(1):90-7. doi: 10.1177/1352458511416487. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21816759; PMCID: PMC3627491.
14. Kuhlman KR, Geiss EG, Vargas I, Lopez-Duran NL. Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;54:103-14. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.020. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25704913; PMCID: PMC4384935.
15. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):92-100. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70266-6. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012;11(2):125. PMID: 22172624.
16. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, et al. The migraine-stroke connection: A genetic perspective. *Cephalalgia.* 2016;36(7):658-68. doi: 10.1177/0333102415621055. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26660850.
17. Martin VT, Fanning KM, Serrano D, et al. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache.* 2016;56(1):118-31. doi: 10.1111/head.12731. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26581563.
18. Messina R, Filippi M, Goadsby PJ. Recent advances in headache neuroimaging. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):379-385. doi: 10.1097/WCO.0000000000000573. PMID: 29952833.
19. Minen MT, Begasse De Dhaem O, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(7):741-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312233. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26733600.
20. Netzer C, Freudenberg J, Heinze A, et al. Replication study of the insulin receptor gene in migraine with aura. *Genomics.* 2008;91(6):503-7. doi: 10.1016/j.ygeno.2008.03.006. Epub 2008 May 2. PMID: 18455362.
21. Rainero I, Limone P, Ferrero M, et al. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia.* 2005;25(8):593-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00928.x. PMID: 16033384.
22. Schwedt TJ, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine--bringing closure to the subject. *Headache.* 2006;46(4):663-71. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00433.x. PMID: 16643562.
23. Song TJ, Yun CH, Cho SJ, et al. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: A population-based study. *Cephalalgia.* 2018;38(5):855-864. doi: 10.1177/0333102417716936. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28641451.
24. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 1992;267(1):64-9. PMID: 1727198.
25. Van Os HJA, Mulder IA, Broersen A, et al; DUST Investigators. Migraine and Cerebrovascular Atherosclerosis in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48(7):1973-1975. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016133. Epub 2017 May 19. PMID: 28526767.
26. Wang IC, Tsai JD, Lin Clet al. Allergic rhinitis and associated risk of migraine among children: a nationwide population-based cohort study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):322-7. doi: 10.1002/alr.21654. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26446370.
27. Wang L, Deng ZR, Zu MD, et al. The Comorbid Relationship Between Migraine and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:609528. doi: 10.3389/fmed.2020.609528. PMID: 33521020; PMCID: PMC7838157.
28. Zhang DG, Amin FM, Guo S, et al. Plasma Glucose Levels Increase During Spontaneous Attacks of Migraine With and Without Aura. *Headache.* 2020;60(4):655-664. doi: 10.1111/head.13760. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031249.
29. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol.* 2003;10(2):147-52. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x. PMID: 12603289.