

ارتباط بین دریافت ریبوفلاوین و بروز علائم میگرن: مروری بر متون موجود بین سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۴

امید صادقی^۱، غلام رضا عسکری^۲، مرتضی نصیری^{۳*}، زهرا مقصودی^۱

(۱) گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
(۲) گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۷

چکیده

مقدمه: میگرن یک بیماری مزمن است که سالانه ۶ درصد از مردان و ۱۸ درصد از زنان را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد. این بیماری یک اختلال معمول در دوران کودکی و بزرگسالی می باشد. مطالعات نشان داده اند که دریافت ریبوفلاوین می تواند در کاهش علائم میگرن نقش مهمی داشته باشد. لذا، هدف مطالعه حاضر مروری بر پژوهش های انجام گرفته در زمینه ارتباط بین دریافت ریبوفلاوین و بروز علائم میگرن می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Science Direct و Web of Science و با استفاده از کلید واژه های: "migraine"، "headache"، "riboflavin" و "vitamin B2" صورت گرفت. در این مقاله مطالعات کارآزمایی بالینی، مقطعی، آینده نگر و گذشته نگر انتشار یافته بین سال های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۴ مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعاتی که میگرن را با معیارهای IHS تشخیص داده و بر روی انسان انجام شده بودند وارد مطالعه شده و مقالاتی که به زبان غیر انگلیسی بودند و مطالعاتی که هدف اصلی آن ها سردرد بود از مطالعه خارج شدند.

یافته های پژوهش: از مجموع ۷۶ مقاله یافت شده، تجزیه و تحلیل نهایی بر روی ۷ مقاله صورت گرفت. مطالعات بررسی شده بر روی بزرگسالان نشان دادند که مکمل ریبوفلاوین در دوزهای بالا (۴۰۰ میلی گرم) علاوه بر بهبود علائم، می تواند یک نقش پروبیلاکتیک یا پیشگیری کننده در پیشرفت حملات میگرنی نیز داشته باشد. مطالعات انجام شده در کودکان نشان داد که مصرف ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین باعث بهبود علائم میگرن می گردد، اما دریافت دوزهای پایین تر آن مثل ۲۰۰ میلی گرم و ۵۰ میلی گرم، هیچ تاثیر معنی داری در علائم میگرن نداشت.

بحث و نتیجه گیری: ریبوفلاوین در دوزهای بالا (۴۰۰ میلی گرم) احتمالاً باعث کاهش علائم میگرن در بزرگسالان و کودکان می شود. اما به علت مطالعات اندکی که در این زمینه صورت گرفت، انجام مطالعات بیشتر توصیه می شود.

واژه های کلیدی: میگرن، سردرد، ریبوفلاوین، ویتامین B2

*نویسنده مسئول: گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

Email: mortezanasiri.or87@yahoo.com

مقدمه

داروهای ضدالتهایی غیر استروئیدی را نام برد(۱۳). یکی دیگر از درمان‌های پیشگیری کننده که در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است، ریبوفلاوین می باشد. مطالعات اخیر نشان می دهند که ریبوفلاوین می تواند به عنوان یک عامل پروفیلاکتیک در بروز علائم میگرن عمل کند(۱۷-۱۴). اگر چه نتایج حاصل شده در این زمینه متناقض می باشند(۲۰-۱۴)، با این وجود اکثر مطالعات نشان می دهند که ریبوفلاوین به ویژه در بزرگسالان و در دوزهای بالا باعث بهبود علائم میگرن می شود(۱۶-۱۴). ریبوفلاوین یا ویتامین B₂ به عنوان یک کوآنزیم مورد نیاز در فعالیت آنزیم‌های چرخه انتقال الکترون عمل می کند(۲۱). مطالعات نشان دادند که نارسایی میتوکندری و کاهش تولید انرژی در آن در پاتوفیزیولوژی میگرن نقش اساسی دارد(۲۲). بر اساس مطالعات صورت گرفته به نظر می رسد که دوزهای بالای این ویتامین باعث افزایش تولید انرژی در میتوکندری و کاهش حملات میگرن می شود(۱۶-۱۴). از آن جا که مطالعات در مورد اثرات ریبوفلاوین بر علائم میگرن متناقض می باشند و با توجه به اهمیت استفاده از روش‌های پیشگیری کننده ارزان، موثر و ایمن جهت کاهش علائم میگرن، هدف از مطالعه حاضر مروری بر شواهد موجود در مورد ارتباط بین ریبوفلاوین و میگرن می باشد.

مواد و روش‌ها

این مقاله مروری با جستجو در بانک‌های معتبر علمی چون Web of Science Direct، PubMed و Science با استفاده از کلید واژه‌های: "migraine"، "headache"، "riboflavin" و "vitamin B2" از بین مقالات منتشر شده در بین سال‌های ۱۹۹۴ تا آپریل ۲۰۱۴ استخراج گردید. در این مطالعه، مطالعات کارآزمایی بالینی، مقطعی و هم چنین مطالعات آینده نگر و گذشته نگر مورد بررسی قرار گرفت. ارتباط موضوعی مطالعات با بررسی عنوان و خلاصه مقاله ارزیابی شد. مطالعاتی که میگرن را با معیارهای IHS تشخیص داده بودند و هم چنین مطالعاتی که بر روی انسان انجام شده بود به عنوان معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. مطالعاتی که هدف اصلی آن‌ها سردرد بود و یا بر روی حیوانات انجام شده بود از مطالعه خارج شدند. هم چنین مقالاتی که به زبان غیر انگلیسی نگاشته شده بودند از مطالعه حذف شدند. در کل ۷۶ مقاله یافت شد که پس از مقایسه قرار دادن یافته‌های بازیافت شده از بانک‌های مذکور، ۲۹ مقاله به

میگرن یکی از انواع سردردهای اولیه می باشد که قسمت‌های عصبی و عروقی مغز را درگیر می کند(۱). این بیماری یکی از سردردهای معمول در دنیا می باشد که اغلب شدید، یک طرفه و ضربان دار می باشد و می تواند با علائم دیگری هم چون تهوع، استفراغ، ترس از نور و صدا، درد گردن و تانسین عضلات همراه باشند(۲). به طور کلی، میگرن سالانه ۶ درصد از مردان و ۱۸ درصد از زنان را در سراسر جهان درگیر می کند که این میزان صرف نظر از موقعیت جغرافیایی می باشد(۳). شواهد نشان می دهند که به ازای هر ۴ نفر از بزرگسالان آمریکا، یک نفر از سردرد مکرر یا شدید از جمله میگرن رنج می برد(۴). شیوع سردردهای میگرنی در بین بزرگسالان اروپا ۱۴/۷ درصد گزارش شده است(۵). اگر چه میگرن در ایران یکی از سردردهای معمول می باشد اما مطالعه جامعی در مورد شیوع این بیماری در کل جمعیت ایران در دسترس نیست. بر اساس مطالعات انجام شده شیوع میگرن ۹/۵ درصد در جنوب ایران(۶)، ۷/۳ درصد در بین دانشجویان اردبیل(۷) و ۸/۸۵ درصد در بین دانش‌آموزان رشت(۸) تخمین زده شده است.

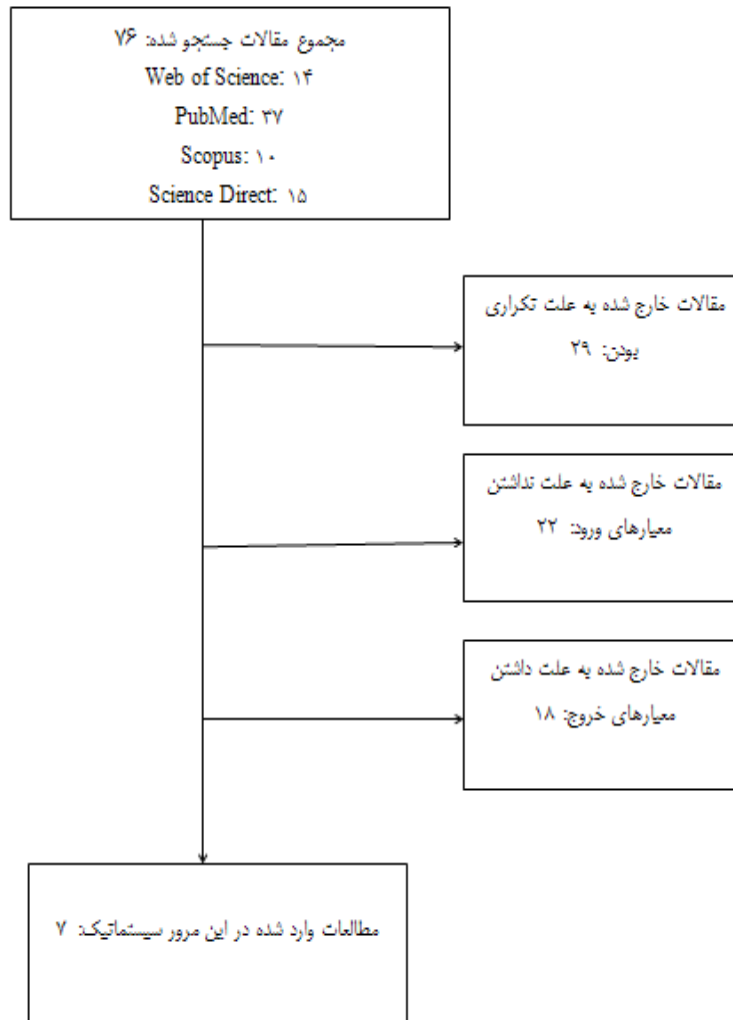
تشخیص میگرن بر اساس معیارهای International Headache Society (IHS) انجام می شود و بر این اساس این بیماری به دو نوع میگرن «بدون اورا» و میگرن «با اورا» طبقه بندی می شود. در میگرن با اورا علاوه بر علائم میگرن بدون اورا، مشکلات بینایی نیز وجود دارد که به عنوان اورا شناخته می شود و تقریباً از هر چهار بیمار میگرنی یک نفر را درگیر می کند(۹).

اگر چه پاتوفیزیولوژی میگرن هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات فاکتورهای ژنتیکی و محیطی را در ایجاد این بیماری دخیل می دانند(۱۰). از عوامل مستعدکننده در ایجاد سردردهای میگرنی می توان به تولید مواد التهایی در اطراف اعصاب و عروق مغز، افزایش تولید سروتونین از پلاکت‌ها، افزایش حساسیت عروق به نیتریک اکساید(NO)، کاهش سطح آنزیم‌های متابولیک و عملکرد غیر طبیعی گیرنده‌های مواد مخدر اشاره کرد(۱۱).

روش‌های درمانی مختلفی برای درمان میگرن وجود دارد که از آن جمله می توان به درمان‌های پیشگیری کننده اشاره کرد که در مواقعی که حملات میگرنی طولانی مدت باشند می توانند مفید واقع شوند(۱۲). از درمان‌های پیشگیری کننده می توان استفاده از بتابلاکرها، داروهای ضدافسردگی، آنتاگونیست‌های کانال کلسیم و سروتونین و

داشتن معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۷ مقاله در این زمینه که دارای طراحی مناسب و اطلاعات مورد اطمینان بودند برای این مقاله مروری انتخاب شدند و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند (شکل شماره ۱).

علت تکراری بودن موضوع کنار گذاشته شد. از ۴۷ مقاله باقی مانده، ۲۲ مقاله پس از بررسی عنوان و چکیده به علت نداشتن معیارهای ورود حذف شدند. از مجموع ۲۵ مقاله باقی مانده که به طور دقیق مطالعه شدند، ۱۸ مقاله به علت



شکل شماره ۱. فلوچارت جستجوی مقالات

شده بود. از این تعداد، ۳ مطالعه (۱۶-۱۴) به بررسی ارتباط دریافت ریبوفلاوین با علائم میگرن در بزرگسالان، ۳ مطالعه (۲۰-۱۹، ۱۷) به بررسی این ارتباط در کودکان و نوجوانان و یک مطالعه دیگر (۱۸)، به مقایسه اثرات ریبوفلاوین با بتابلاکرها بر علائم میگرن پرداخته بود (جدول شماره ۱).

یافته های پژوهش

از مجموع ۷ مطالعه بررسی شده ۴ مورد کارآزمایی بالینی (۲۰-۱۸، ۱۴)، یک مورد گذشته نگر (۱۷)، یک مورد پایلوت (۱۵) و یک مورد به صورت open study (۱۶) انجام

جدول شماره ۱. مطالعات بررسی شده در ارتباط با اثرات ریبوفلاوین بر علائم میگرن

ماخذ	سن	سال انتشار	طراحی مطالعه	توضیح مطالعه	نتایج حاصل شده
Schoenen و همکاران (۱۵)	۲۰-۶۰	۱۹۹۴	پایلوت	مصرف ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین طی ۳ ماه در ۴۹ بیمار میگرنی	مصرف ریبوفلاوین باعث بهبود علائم میگرن شد و هیچ اثر سوئی از مصرف بالای این ویتامین گزارش نشد.
Schoenen و همکاران (۱۴)	۱۸-۶۵	۱۹۹۸	کارآزمایی بالینی تصادفی	مصرف ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین طی ۳ ماه بر روی علائم میگرن در ۵۵ بیمار میگرنی و مقایسه آن با گروه کنترل	فرکانس حملات میگرنی و سردرد روزانه در گروه ریبوفلاوین نسبت به گروه کنترل کاهش یافت اما مصرف این مقدار ریبوفلاوین باعث اسهال و پرادراری نیز شد.
Boehnke و همکاران (۱۶)	۲۰-۶۵	۲۰۰۴	open label study	تاثیر مصرف ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین طی ۶ ماه بر علائم میگرن	فرکانس حملات میگرن از ۴ روز در ماه به ۲ روز در ماه کاهش یافت اما شدت و طول مدت سردرد تغییری پیدا نکرد. البته مصرف داروهای ضد میگرن نیز در این دوره کاهش یافت.
Sándor و همکاران (۱۸)	۱۵-۴۵	۲۰۰۰	کارآزمایی بالینی غیر تصادفی	تاثیر دریافت ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین بر روی علائم میگرن و مقایسه تاثیر آن با دریافت بتابلاکرها	بتابلاکرها و ریبوفلاوین باعث کاهش علائم میگرن می شوند اما مکانیسم اثر آن ها متفاوت می باشد.
Bruijn و همکاران (۱۹)	۶-۱۳	۲۰۱۰	کارآزمایی بالینی متقاطع	مصرف ۵۰ میلی گرم ریبوفلاوین در ۴۲ کودک مبتلا به میگرن و سردرد تنشی	فرکانس حملات میگرن نسبت به ابتدای مطالعه هیچ تغییر معنی داری پیدا نکرد اما فرکانس سردردهای تنشی کاهش یافت.
MacLennan و همکاران (۲۰)	۶-۱۳	۲۰۰۸	کارآزمایی بالینی دوسوکور	مصرف ۲۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین در ۴۸ کودک مبتلا به میگرن طی ۴ هفته و تاثیر آن بر شدت و علائم میگرن	هیچ تاثیر معنی داری بر علائم میگرن مثل شدت، طول مدت سردرد، تهوع و استفراغ مشاهده نشد.
Condò و همکاران (۱۷)	۸-۱۸	۲۰۰۹	گذشته نگر	مصرف دوزهای بالای ریبوفلاوین (۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی گرم) در دوره های ۳، ۴ یا ۶ ماهه و تاثیر آن بر علائم میگرن در کودکان و نوجوانان مبتلا به میگرن	مصرف ریبوفلاوین طی ۴ یا ۶ ماه توانست علائم میگرن را بهبود بخشد.

نشان دادند که دریافت دوزهای بالای ریبوفلاوین (۴۰۰ میلی گرم) با کاهش فرکانس حملات میگرن از ۴ روز در ماه به ۲ روز در ماه همراه بود. هم چنین، مصرف داروهای ضد میگرن (داروهای مسکن و پیشگیری کننده) در این دوره کاهش معنی داری یافت. در این مطالعه مصرف ریبوفلاوین هیچ تاثیر معنی داری بر روی شدت و طول مدت سردرد نداشت (۱۶).

در زمینه مصرف ریبوفلاوین و ارتباط آن با علائم میگرن در کودکان، مطالعات حاکی از نتایج متناقض می باشند. Bruijn و همکاران یک کارآزمایی بالینی متقاطع بر روی ۴۲ کودک مبتلا به میگرن در سال ۲۰۱۰ انجام دادند. در این مطالعه ابتدا کودکان ۱۶ هفته دارونما دریافت کردند و پس از ۴ هفته، طی ۱۶ هفته روزانه ۵۰ میلی گرم ویتامین B₂ مصرف کردند. پس از پایان ۱۶ هفته، مصرف ریبوفلاوین هیچ تاثیر معنی داری در فرکانس حملات میگرن نسبت به ابتدای مطالعه نشان نداد (۱۹). در مطالعه

در زمینه مصرف دوزهای بالای ریبوفلاوین و ارتباط آن با علائم میگرن در بزرگسالان نتایج تقریباً مشابه می باشد. Schoenen و همکاران در یک مطالعه پایلوت که بر روی ۴۹ فرد مبتلا به میگرن (۴۵ بیمار مبتلا به میگرن بدون اورا و ۴ بیمار مبتلا به میگرن با اورا) انجام شد، نشان دادند که دریافت ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین طی ۳ ماه می تواند باعث بهبود علائم میگرن شود. در این مطالعه هیچ اثر سوئی از مصرف بالای ریبوفلاوین مشاهده نشد (۱۵). در مطالعه ای دیگر Schoenen و همکاران به ۵۵ بیمار میگرنی طی ۳ ماه روزانه ۴۰۰ میلی گرم مکمل ریبوفلاوین دادند. در این مطالعه مصرف ریبوفلاوین با کاهش ۵۹ درصدی در فرکانس حملات میگرن و هم چنین سردردهای روزانه همراه بود، در صورتی که این کاهش در گروه دارونما ۱۵ درصد گزارش شد. البته در این مطالعه مصرف این میزان از ریبوفلاوین باعث اسهال و پرادراری نیز شد (۱۴). در مطالعه دیگر Boehnke و همکاران

میتوکندریایی می باشد که منجر به کاهش تولید انرژی به ویژه در مغز می شود (۲۶،۲۷).

ریبوفلاوین یک ویتامین محلول در آب می باشد که ریشه فلاوین مونوکلوئید آن یک جزء ضروری برای عملکرد آنزیم های چرخه کربس و چرخه انتقال الکترون در میتوکندری می باشد (۲۸). شواهد نشان می دهند که فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری در زمان حملات میگرنی دچار اختلال می شود. این اختلال باعث کاهش تولید و ذخیره انرژی در مغز شده (۲۹)، و منجر به فعالیت بیش از حد قسمت قشری مغز و تحریک مکرر آن می گردد (۲۶،۲۷). هم چنین تغییرات بیوشیمیایی حاصل از کاهش تولید انرژی باعث فعال سازی سیستم تریژمینوسکولار (شامل نورون هایی که در عصب زوج پنجم وجود داشته و به عروق مغزی عصب رسانی می کنند و نشان داده شده است که در بروز سردرد نقش دارند) و به تبع آن ایجاد حملات میگرنی می شوند (۳۰). شواهد نشان می دهند که دریافت بالای ریبوفلاوین از طریق القای تولید انرژی در میتوکندری های مغز می تواند منجر به بهبود علائم میگرن شود (۲۱). به علاوه اختلالاتی مانند لاکتیک اسیدوز و سکتة مغزی که با کاهش تولید انرژی از میتوکندری همراه هستند، سردردهایی شبیه به سردردهای میگرنی ایجاد می کنند که دریافت دوزهای بالای ریبوفلاوین منجر به بهبود این سردردها نیز می شود (۳۱).

تاکنون داروهای پروفیلاکتیک یا پیشگیری کننده بسیاری برای میگرن شناخته شده است. از این داروها می توان بتابلاکرها و ریبوفلاوین را نام برد. بتابلاکرها عملکرد قشری مغز را از طریق تغییر در ناقل های عصبی یا تحریک پذیری عصبی تحت تاثیر قرار می دهند. اما این داروها عوارض زیادی را نیز به دنبال دارند که از آن ها می توان به افزایش سطح سروتونین مغز اشاره کرد. ریبوفلاوین از طریق افزایش عملکرد میتوکندری های مغز و افزایش تولید انرژی باعث بهبود علائم میگرن می شود، اما هیچ تغییری بر تحریک پذیری مغز ایجاد نمی کند. هم چنین دوزهای بالای آن به خوبی تحمل می شود و عوارض حادی ایجاد نمی کند. البته شواهد نشان می دهند که استفاده از ترکیب بتابلاکرها و ریبوفلاوین در کاهش علائم میگرن موثرتر از استفاده از یکی از آن ها می باشد (۱۸).

به طور کلی مطالعات نشان می دهند که مصرف مکمل ریبوفلاوین در دوزهای بالا (۴۰۰ میلی گرم) علاوه بر این که باعث بهبود علائم میگرن می شود، می تواند یک نقش پروفیلاکتیک یا پیشگیری کننده در بروز حملات میگرنی

دیگری که توسط MacLennan و همکاران بر روی ۴۸ کودک مبتلا به میگرن انجام شد، نتایج نشان داد که دریافت ۲۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین طی ۴ هفته هیچ تاثیر معنی داری بر روی علائم میگرن از جمله شدت، طول مدت سردرد، تهوع و استفراغ ندارد (۲۰). در مطالعه دیگر Condò و همکاران، ۴۱ کودک و نوجوان مبتلا به میگرن که به طور تصادفی ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی گرم ریبوفلاوین را طی ۳، ۴ یا ۶ ماه دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه افرادی که ۴ یا ۶ ماه این ویتامین را در دوزهای ۴۰۰ میلی گرمی مصرف کرده بودند کاهش معنی داری در علائم میگرن نشان دادند. البته دو بیمار علائمی هم چون استفراغ و افزایش اشتها را گزارش دادند. در این مطالعه نشان داده شد که دریافت ریبوفلاوین می تواند یک درمان پیشگیری کننده و جایگزین برای کودکان و نوجوانان میگرنی باشد (۱۷).

در زمینه مقایسه اثرات ریبوفلاوین با سایر داروها، Sándor و همکاران به مقایسه اثرات بتابلاکرها و ریبوفلاوین بر علائم میگرن پرداختند. در این مطالعه به یک گروه ریبوفلاوین و به گروه دیگر متوپرولول یا بیسوپرولول طی ۴ ماه داده شد و هر گروه، ۳ روز پس از هر حمله مورد ارزیابی قرار گرفتند. بر اساس نتایج این مطالعه، در هر دو گروه شدت علائم میگرن کاهش یافت اما اثرات آن ها از طریق مکانیسم های مختلفی توضیح داده شد (۱۸).

بحث و نتیجه گیری

سردردهای میگرنی می توانند از شدت و فرکانس بالایی برخوردار باشند و از این طریق مشکلات زیادی را برای بیماران میگرنی ایجاد کنند. عوامل متنوع و زیادی از جمله فاکتورهای ژنتیکی، فیزیولوژیکی، رژیم و روانی در بروز میگرن دخیل هستند. از این عوامل می توان به مصرف الکل، شکلات، انواع پنیرها، منوسدیم گلوتامات و غذاهای حاوی تیرامین و هم چنین نخوردن غذای کافی و به تاخیر انداختن وعده های غذایی، چاقی، دهیدراته شدن، کمبود خواب یا خواب زیاد، ارتفاع زیاد و هم چنین عوامل روانی مثل ناراحتی های عاطفی و احساسی و استراحت پس از یک دوره پر استرس اشاره کرد. هم چنین قاعدگی، استفاده از ترکیبات معطر آلی و بوهای قوی، ورزش شدید، تغییرات آب و هوایی قابل توجه و مسافرت های طولانی مدت از سایر علل مطرح در بروز میگرن هستند (۲۵-۲۳). یکی از فاکتورهایی که در بروز میگرن دخالت می کند و در سال های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته، اختلالات

میگرنی و هم چنین به عنوان یک درمان ارزان، موثر و ایمن در بیماران میگرنی محسوب شود. اما با توجه به نتایج متناقض در این زمینه، مطالعات بیشتری برای نتیجه گیری قطعی نیاز می باشد.

از محدودیت های این مطالعه می توان به کمبود مطالعات مورد شاهدهی که به بررسی تاثیر ریبوفلاوین بر علائم میگرن پرداخته اند اشاره کرد. هم چنین حجم نمونه در بیشتر مطالعات از میزان پایینی برخوردار بود. لذا، توصیه می شود که مطالعات آتی با حجم نمونه بالاتر و به روش کارآزمایی بالینی انجام شود.

سپاسگزاری

از کلیه پرسنل محترم مرکز امنیت غذایی دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان کمال سپاسگزاری را داریم.

References

1. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012;13:215-23.
2. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Prevalence and clinical findings of migraine and tension-type headache in adolescents. *PediatrInt* 2007; 49:943-9.
3. 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; 267:64-9.
4. Lateef TM, Cui L, Nelson KB, Nakamura EF, Merikangas KR. Physical comorbidity of migraine and other headaches in US adolescents. *J Pediatr* 2012; 161:308-13.
5. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11:289-99.
6. Zarei S, Bigzadeh S, Pourahmadi M, Ghobadifar MA. Chronic Pain and Its Determinants: A Population-based Study in Southern Iran. *Korean J Pain* 2012; 25:245-53.
7. Hashemilar M, AminiSani N, SavadiOskouei D, Yousefian M. [The prevalence of migraine among students of

داشته باشد. هم چنین، دریافت این ویتامین نیاز افراد میگرنی را به داروهای ضد میگرن کاهش می دهد. با این وجود، دریافت دوزهای پایین تر ریبوفلاوین هیچ تغییر معنی داری در علائم میگرن نشان نداده است. در مطالعاتی که از دوزهای پایین ریبوفلاوین در کودکان (۲۰۰ و ۵۰ میلی گرم) نسبت به بزرگسالان (۴۰۰ میلی گرم) استفاده شد، هیچ تاثیر معنی داری در علائم میگرن مشاهده نگردید (۱۹،۲۰). اما در مطالعه ای که کودکان ۴۰۰ میلی گرم از این ویتامین دریافت کرده بودند، کاهش معنی داری در علائم میگرن مشاهده شد (۱۸)، که علت اصلی آن می تواند استفاده از دوزهای پایین این ویتامین باشد. کودکان نسبت به بزرگسالان از متابولیسم بالاتری برخوردار هستند و در نتیجه به مقدار بیشتری ریبوفلاوین نیاز دارند. لذا، با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه ریبوفلاوین و میگرن، ریبوفلاوین در دوزهای بالا (۴۰۰ میلی گرم) می تواند به عنوان یک پروفیلاکتیک یا پیشگیری کننده از حملات

- Ardabil University of medical sciences]. *J Ardabil Univ Med Sci* 2004; 3:64-9. (Persian)
8. Ghayeghran AR, Fathsami Sh. [Survey on prevalence of migraine in high school students of Rasht city]. *J Guilan Univ Med Sci* 2004; 13:22-5. (In Persian)
9. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24:9-160.
10. 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; 96:762-4.
11. Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine: Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56:4-12.
12. Moschiano F, Grazi L, D'Amico D, Schieron F, Bussone G. Menstrual migraine. *J Headache Pain* 2001; 2: 117-9.
13. Pini L-A, Lupo L. Anti-epileptic drugs in the preventive treatment of migraine headache: a brief review. *J Headache Pain* 2001; 2:13-9.
14. Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50:466-70.

- 15.Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994; 14:328-9.
- 16.Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhaupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11:475-7.
- 17.Condo M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain* 2009; 10:361-5.
- 18.Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, Schoenen J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache* 2000; 40:30-5.
- 19.Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010; 30:1426-34.
- 20.MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008; 23:1300-4.
- 21.Bianchi A, Salomone S, Caraci F, Pizza V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *VitamHorm* 2004;69:297-312.
- 22.Montagna P, Cortelli P, Barbiroli B. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia* 1994; 14:184-93.
- 23.Khorvash F, Mottaghi T, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, et al. The association between serum vitamin D levels with general and abdominal obesity among patients with migraine. *Int J Prev Med* 2013; 4:313-7.
- 24.Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *J Res Med Sci* 2013; 18: 66-70.
- 25.Sadeghi O, Askari GhR, Maghsoudi Z, Nasiri M, Khorvash F. Migraine and Risk of Stroke: Review of Current Evidence. *Jundishapur J Chronic Dis Care* 2014; 3:e21707.
- 26.Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Iotti S, Monari L, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992; 42:1209-14.
- 27.Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, et al. 31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44:666-9.
- 28.35. Evans RW, Taylor FR. "Natural" or alternative medications for migraine prevention. *Headache* 2006; 46:1012-8.
- 29.Welch KM, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpert JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39:538-41.
- 30.Schoenen J. Pathogenesis of migraine: the biobehavioural and hypoxia theories reconciled. *Acta Neurol Belg* 1994; 94:79-86.
- 31.Arts WF, Scholte HR, Bogaard JM, Kerrebijn KF, Luyt-Houwen IE. NADH-CoQ reductase deficient myopathy successful treatment with riboflavin. *Lancet* 1983; 2:581-2.

The association Between Riboflavin Intake and Incidence of Migraine Symptoms: A Review on Evidences Between 1994-2014

Sadeghi O¹, Askari G¹, Nasiri M^{2*}, Maghsoudi Z¹

(Received: June 7, 2014

Accepted: September 1, 2014)

Abstract

Introduction: Worldwide, migraine is a chronic disease that it annually affects 6% of men and 18% of women. It is a common disorder in childhood and adolescence periods. Studies have indicated that riboflavin intake can play important role in reduction of migraine symptoms. Therefore, the purpose of present study was to review the researches which conducted in field of relationship between riboflavin and symptoms of migraine.

Materials & methods: This systematic review was conducted by searching on PubMed, Scopus, Science Direct and Web of Science data bases and using keywords including: "migraine", "headache", "riboflavin" and "vitamin B2". In this article, we were reviewed clinical trial, cross-sectional, retrospective and prospective studies which published during 1994 to 2014. Inclusion criteria were studies that diagnosed migraine with IHS criteria and they were performed on human, and exclusion criteria included non-English

language articles and studies that investigated headaches as the main aim.

Findings: of 76 articles we found, the final analysis was based on 7 articles. Investigated studies on adults showed that riboflavin supplementation in high dose (400 mg) not only improve the migraine symptoms, but also have a prophylactic or preventive role in development of migraine attacks. Studies that were performed among children showed that taking 400 mg riboflavin improve migraine symptoms, but taking lower doses such as 200 or 50 mg, showed no significant effect on migraine symptoms.

Discussion & Conclusion: Riboflavin in high-doses (400 mg) probably reduces migraine symptoms both among adults and children. But due to few studies in this field, further studies are recommended.

Keywords: Migraine, Headache, Riboflavin, Vitamin B2.

1. Dept of Community Nutrition, faculty of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2. Dept of Nursing, faculty of Nursing and Midwifery, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

* Corresponding author: Email: mortezanasiri.or87@yahoo.com