

頭痛電子報第 233 期

台灣頭痛學會網站：<http://www.taiwanheadache.org.tw>

發刊日期：113 年 06 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

偏頭痛與肥胖的關係 侯宗緯 醫師
研討會訊息 夏季中南區讀書會

看頭痛門診時，在介紹完預防偏頭痛的藥物後，常常會有病人一臉遲疑的問：我不喜歡吃藥。有沒有不用吃藥，就可以減少頭痛發作的方法？這時，主編最常回覆病人的答案是：規律的運動和減重，也可以減少頭痛發作。

十多年前美國的研究認為 BMI 越高，偏頭痛發作越頻繁。偏頭痛發作頻率與體重的關聯是單向的嗎？CGRP 近年在偏頭痛機轉的瞭解，及治療的進展上都有著舉足輕重的角色。那麼 CGRP 是否對肥胖也有重要的影響？

台中榮總 侯宗緯醫師 在本期電子報，將針對偏頭痛與肥胖近年來的研究，做摘要性的介紹，讓大家能快速瞭解兩者間的關聯。

電子報主編：中國醫藥大學附設醫院 林剛旭醫師

偏頭痛與肥胖的關係

台中榮總神經內科 侯宗緯

近幾年來，由於偏頭痛和肥胖的盛行率逐年增加，兩者都成為重要的流行病議題。偏頭痛長期位居造成患者失能的第二大疾病，尤其在 50 歲以下人群中更是導致失能的主要原因[1]。而肥胖影響了全球 13%的成年人[2]，其引發的心血管疾病和代謝綜合症風險顯而易見。而這兩者之間存在著千絲萬縷的聯繫，近年來也有越來越多的研究證明它們之間的關聯性。

偏頭痛與肥胖的關聯性可以從多個層面來探討，包括生活方式、生物因素及生物標誌等方面。兩類患者常常有著類似的生活方式，如飲食習慣和運動頻率。肥胖患者的飲食常包含過多易造成發炎的物質，並容易進一步造成偏頭痛；運動習慣的不足，也進一步使病人缺乏了一個良好降低偏頭痛發生率的機會[3]。此外，兩者都與多種發炎相關物質有密切關聯，脂肪組織本身也與偏頭痛和肥胖有明確的關聯性。特別是在年輕女性中，偏頭痛的盛行率顯著增加，這可能也與脂肪組織釋放的荷爾蒙有關[4]。

雖然有著強烈的相關性，但過去的研究在顯著相關性上卻有著不同的結果。早在 2006 年，一項超過 3 萬人的研究就已提出肥胖的病人有 1.4-2.2 倍的機率患有慢性偏頭痛，而在慢性緊張型頭痛上則無顯著差異[5]。然而，在 2007 年和 2011 年發表的研究中，肥胖與偏頭痛卻沒有顯著關聯性[6.7]。近年來通過更細緻的分組，慢慢地還是發現兩者之間在更細緻的分組後有著顯著相關。在 2014 年發表的 systematic review 中，發現生育年齡(20-55 歲)的肥胖病患中，偏頭痛的發生率上升了接近 4 成的機率，但超過生育年齡之後則無顯著差異；女性的部分則比男性上升幅度更加明顯，甚至有些研究報告指出，肥胖女性的偏頭痛風險增加了 47%，而男性則相對較少。整體來說過去各研究指向肥胖會增加偏頭痛 40-80%的風險[8]。而另一方面，長期的偏頭痛發作也會加劇肥胖的傾向，2023 年的研究就發現，嚴重肥胖與偏頭痛的嚴重程度和頻率之間存在顯著相關性，BMI 超過 40 的患者每月的偏頭痛發作次數顯著增加 4 次以上[9]。

偏頭痛和肥胖之間存在顯著的相關性，這種相互作用可能涉及多種機制。首先，在生活方式方面的部分，如前述所提的飲食和運動習慣皆是肥胖和偏頭痛的重要因素，而偏頭痛患者因疼痛導致的失能，也可能導致後續肥胖的情形。除此之外，大部分偏頭痛預防藥物會有造成體重上升的風險，過去的研究指出，常用的預防藥物會有 18-71%的風險造成 5-10%的體重上升[10]。而肥胖也會反過來造成偏頭痛藥物效果的降低，今年新發表的研究就發現，肥胖患者使用 CGRP 單株抗體的效果明顯降低，這樣的下降甚至高達了約 30%[11]。相對應

來說，減重則明顯對偏頭痛造成顯著地幫忙，不論是減肥手術或是生活型態調整下的減肥方式都被證明能夠有效減少頭痛的發生。[12,13]

在生物標誌方面，偏頭痛和肥胖患者體內的多種炎症因子，如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、CRP 和 TNF- α 濃度均升高 [14]。此外，與偏頭痛新興治療相關的神經肽（如 CGRP 和 substance P）在肥胖領域也有密切關聯。研究發現，CGRP 能影響老鼠的呼吸商以及相對應的脂肪代謝和胰島素阻抗，2010 年一個將老鼠的 CGRP 拿掉 (α CGRP-specific knockout) 的研究發現，經過約半年後，CGRP 缺乏的老鼠有著明顯升高的核心溫度，以及下降達 10-20% 的內臟脂肪，甚至體重比一般老鼠在同樣餵食情況下少了 9-16% 的體重增加。另一個研究則顯示，肥胖老鼠的 CGRP 濃度也較高，且在肥胖出現之前就已經升高（肥胖老鼠的 CGRP 濃度為 16.1 \pm 3.4 pmol/L，而瘦老鼠為 6.9 \pm 1.1 pmol/L）這些結果支持了肥胖與偏頭痛間的密切關聯：各種神經肽在偏頭痛和肥胖患者中都有著重要的腳色，並且顯示了感覺神經活動的增加可能先於肥胖和胰島素抵抗的發展。[15,16,17]

脂肪細胞分泌的脂肪因子（如瘦素(leptin)和脂聯素(Adiponectin)）在偏頭痛和肥胖中的作用也備受關注。瘦素在偏頭痛患者中濃度顯著升高，特別是伴有先兆的偏頭痛患者，其瘦素濃度比未伴有先兆的偏頭痛患者更高（14.2 \pm 10.8 ng/mL vs. 12.2 \pm 10.4 ng/mL）。調整相關變量後，瘦素濃度與偏頭痛的相關性仍然顯著：瘦素濃度每增加一單位，患偏頭痛的風險增加 1.34 倍（OR=1.34, p=0.004）[18]。而脂聯素這種具有抗發炎性和提高胰島素敏感性的激素，也在偏頭痛患者中濃度上升。研究顯示，偏頭痛患者的脂聯素濃度為 43.6 \pm 11.8 ng/mL，而對照組為 36.6 \pm 9.7 ng/mL，具有顯著差異性[19]。這些發現進一步支持了偏頭痛和肥胖之間的生物學聯繫。除此之外，跟肥胖高度相關的食慾素(orexin)也在之前的研究中被發現能降低神經源性腦膜血管擴張效果，並與 CGRP 的釋放有顯著相關。研究顯示，orexin A 具有顯著的抑制效果，能夠通過活化 Orexin1 受體減少神經源性腦膜血管擴張多達 60%，而這種抑制作用主要是通過減少 CGRP 的釋放來實現的 [20]。

總結來說，偏頭痛和肥胖之間存在著複雜而密切的相互作用。肥胖不僅增加了偏頭痛的風險和嚴重程度，還可能影響偏頭痛的治療效果。因此，在歐洲頭痛聯合會（EHF）的指南中，雖然減重並未被列為偏頭痛的標準治療，但在肥胖的偏頭痛患者中，控制體重和改善生活方式仍然是被建議的措施之一，因為這可能有助於減少偏頭痛的頻率和嚴重程度。在偏頭痛的治療上，體重管理和減少炎症因子的影響變得尤為重要。未來的研究應進一步探討偏頭痛和肥胖這兩者之間的機制，進而針對其機轉開發出更專一性的治療方案。

參考資料

1. Collaborators GBDH. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* (2018) 17:954 – 76.
2. World Health Organization. *Obesity and Overweight.* (2021).
3. La Touche, R., Fierro-Marrero, J., Sánchez-Ruíz, I. et al. Prescription of therapeutic exercise in migraine, an evidence-based clinical practice guideline. *J Headache Pain* 24, 68 (2023).
4. Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache.* (2010) 50:52 – 62.
5. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not for chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67:252 – 257
6. Mattsson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia.* (2007) 27:877 – 80. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01360.x
7. Winter AC, Hoffmann W, Meisinger C, Evers S, Vennemann M, Pfaffenrath V, et al. Association between lifestyle factors and headache. *J Headache Pain.* (2011) 12:147 – 55.
8. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: Part I-A systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache.* (2014) 54:219 – 34.
9. Saffari TM, Kavanagh K, Ormseth B, Palettas M, Janis JE. Severe obesity is associated with increased migraine severity and frequency: A retrospective cohort study. *J Clin Neurosci.* 2023 Sep;115:8-13.
10. Young WB, Rozen TD. Preventive treatment of migraine: effect on weight. *Cephalalgia.* (2005) 25:1 – 11.
11. Bruijn N, van Lohuizen R, Boron M, Fitzek M, Gabriele F, Giuliani G, Melgarejo L, Řehulka P, Sebastianelli G, Triller P, Vigneri S, Özcan B, van den Brink AM; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Influence of metabolic state and body composition on the action of pharmacological treatment of migraine. *J Headache Pain.* 2024 Feb 13;25(1):20.
12. Di Vincenzo A, Beghetto M, Vettor R, Tana C, Rossato M, Bond DS, et al. Effects of surgical and non-surgical weight loss on migraine headache: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* (2020) 30:2173 –
13. Cervoni C, Bond DS, Seng EK. Behavioral weight loss treatments for individuals with migraine and obesity. *Curr Pain Headache Rep.* (2016)20:1 – 7.

14. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. (2007) 68:1851 – 61.
15. Walker CS, Li X, Whiting L, Glyn-Jones S, Zhang S, Hickey AJ, et al. Mice lacking the neuropeptide alpha-calcitonin gene-related peptide are protected against diet-induced obesity. *Endocrinology*. (2010) 151:4257 – 69.
16. Gram DX, Hansen AJ, Wilken M, Elm T, Svendsen O, Carr RD, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide is increased prior to obesity, and sensory nerve desensitization by capsaicin improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats. *Eur J Endocrinol*. (2005) 153:963 – 9.
17. Karagiannides I, Torres D, Tseng YH, Bowe C, Carvalho E, Espinoza D, et al. Substance P as a novel anti-obesity target. *Gastroenterology*. (2008) 134:747 – 55.
18. Pisanu C, Preisig M, Castelao E, Glaus J, Cunningham JL, Del Zompo M, et al. High leptin levels are associated with migraine with aura. *Cephalalgia*. (2017) 37:435 – 41.
19. Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, Domingues RB. Increased serum levels of adiponectin in migraine. *J Neurol Sci*. (2014) 342:186 – 8.
20. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther*. (2005) 315:1380 – 5.

夏季中南區頭痛讀書會

台灣頭痛學會很榮幸邀請您參加 2024 年 07 月 13 日舉辦之「夏季中南區頭痛讀書會」，本活動採實體進行，衷心期盼透過本次學術會議交流，對您日後頭痛的臨床治療能有所裨益，感謝您的支持！

時間：2024 年 07 月 13 日 (星期六) PM 15:00 - 18:00

地點：NTC 國家商貿中心(臺中市西屯區市政北二路 282 號 21F)

報名時間：即日起至 7/10 PM12:30

主辦單位：台灣頭痛學會

協辦單位：宸華生技事業股份有限公司、友霖生技醫藥股份有限公司、哈佛生技藥業股份有限公司、輝瑞大藥廠股份有限公司

報名網址：<https://ths.e-learning.tw/website/activity>

Time	Topic	Speaker	Moderator
1500-1505	Opening Remarks	楊鈞百 理事長 (台灣頭痛學會)	
1505-1545	Incorporating Nutraceuticals for Migraine Prevention	楊鈞百 理事長 (光田醫院)	張鳴宏 教授 (台中榮總)
1545-1625	The Association Between Food and Migraine	章國政 醫師 (台中榮總)	許永居 主任 (嘉基神內)
1625-1635	Coffee Break		
1635-1715	The Role of Topiramate in Migraine and Other Primary Headaches	留維廷 醫師 (奇美醫院)	施景森 主任 (高雄榮總)

1715-1755	CGRP-Targeting Therapy: An Update	周鴻杰 醫師 (彰基神內)	陳彥宇 主任 (彰基神內)
1755-1800	Discussion & Closing Remarks	楊鈞百 理事長 (台灣頭痛學會)	

台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

聯絡人：秘書 邱雅芳

會址：台中市南屯區文心南三路 416 號 15 樓之 2

TEL：0919-607-076

Email：headache.tw@gmail.com

學會網頁：<https://taiwanheadache.org.tw/>