

Università degli Studi di Napoli Federico II
Facoltà di Medicina e Chirurgia



Dottorato di Ricerca in
Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

La dieta ipolipidica: effetti sulla frequenza e gravità dell'emicrania e sulla disfunzione vascolare periferica

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

XXVIII Ciclo

Dott.ssa Di Fronzo Valentina

Tutore: Prof. L. A. Ferrara

INDICE

INTRODUZIONE	3
OBIETTIVI DEL PROGRAMMA DI LAVORO	8
PAZIENTI E METODI	8
ANALISI STATISTICA	12
RISULTATI	12
DISCUSSIONE	15
TABELLE	18
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUZIONE

La cefalea rappresenta uno dei sintomi maggiormente diffusi nella popolazione ed è comune a numerose condizioni morbose a differente etiologia. Tra le diverse forme di cefalea primaria (muscolo-tensiva, a grappolo, trigeminale), l'emicrania, cioè la cefalea che si localizza solitamente ad un solo emilato della testa, associata a nausea vomito fotofobia e fonofobia, merita un posto a sé sia per il meccanismo fisiopatologico che la genera che per il tipico quadro clinico di presentazione.

L'emicrania è una patologia molto diffusa nella popolazione: nei paesi occidentali la prevalenza annua è pari al 18% nelle donne e 6% negli uomini (1).

La sua diagnosi richiede, secondo le indicazioni della International Headache Society, la presenza dei seguenti criteri:

- 1) In assenza di terapia sintomatica, il mal di testa dura da 4 a 72 ore;
- 2) L'attacco acuto si presenta con almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 - a) Interessamento di un solo lato della testa,
 - b) Presenza di dolore pulsante,
 - c) Dolore di intensità da moderata a severa,
 - d) Peggioramento del quadro clinico con le normali attività di routine (chinarsi, fare le scale, fare piccoli sforzi);
- 3) Presenza di un corteo sintomatologico di accompagnamento caratterizzato da nausea/vomito, fotofobia, intolleranza ai rumori;
- 4) Esclusione certa di cefalea secondaria ad alte condizioni morbose;
- 5) Ripetersi di almeno 5 attacchi caratterizzati dai criteri 1 e 3

L'emicrania può presentarsi associata ad aura visiva, motoria , sensitiva e olfattiva (il 10-20% delle forme di emicrania sono associate ad aura). La fisiopatologia dell'emicrania non è ancora ben conosciuta, le diverse ipotesi patogenetiche , nella maggioranza dei casi, intervengono su una base comune, costituita dalla familiarità. Diversi fattori sembrano essere coinvolti nello sviluppo della malattia. In particolare è stata prestata grande attenzione alla relazione tra alimentazione e crisi di emicrania. Infatti, le abitudini alimentari, come il consumo abituale di alcuni particolari cibi tipo formaggi stagionati, frutta secca, cioccolato, sostanze contenenti glutammato sodico o bere determinate bevande come il vino rosso o la coca cola, hanno un ruolo di trigger nella genesi degli attacchi di emicrania (2,3). Inoltre una stretta correlazione è stata rinvenuta tra i soggetti sovrappeso o francamente obesi e la severità dell'emicrania (4,7). Infine è stata posta grande attenzione anche agli aspetti terapeutici dell'intervento dietetico nel controllo della frequenza, durata ed intensità delle crisi di emicrania. In uno studio che ha arruolato solo sette pazienti, una dieta ricca in carboidrati e a basso contenuto di triptofano ha dimostrato effetti favorevoli sull'emicrania, mediati secondo gli autori, da un ridotto consumo di quei cibi capaci di scatenare la crisi acuta, con aumento concomitante dei livelli sierici di serotonina (8). Inoltre è stata studiata la correlazione tra consumo di grassi ed emicrania ed è stato ipotizzato che una dieta ricca di lipidi può scatenare gli attacchi acuti per la riduzione dei livelli sierici di serotonina, secondaria all'incremento dell'aggregazione piastrinica indotta dai lipidi (9): una dieta con drastica riduzione del contenuto lipidico (20 gr al giorno) si è dimostrata, infine, in grado di migliorare gli attacchi di emicrania (10,11).

Un altro aspetto interessante nello studio dell'emicrania è stato fornito dai risultati di alcuni studi prospettici che hanno evidenziato un aumento della prevalenza di eventi

cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti emicranici (12-15), pur tuttavia non riuscendo ad evidenziare con certezza il meccanismo patogenetico che sottende a tale associazione (16,17). Comunque, un intervento dietetico volto a ridurre l'assunzione di lipidi non può che essere di grande utilità, non solo nel controllo delle crisi di emicrania ma anche nel ridurre il rischio cardiovascolare.

In accordo con queste osservazioni di natura epidemiologica, alcuni autori hanno cercato di mettere in luce possibili meccanismi patogenetici responsabili di questa inattesa associazione. Attenzione particolare è stata posta, a questo proposito, allo studio della eventuale presenza nei pazienti emicranici di disfunzione vascolare, in considerazione del fatto che essa rappresenta il "*primum movens*" dello sviluppo dell'arteriosclerosi e dell'aumentato rischio cardiovascolare (18). L'endotelio infatti può essere considerato un vero e proprio organo che gioca un ruolo chiave nell'omeostasi vascolare attraverso il rilascio di una grande varietà di sostanze ad azione autocrina e paracrina. I principali mediatori chimici prodotti dall'endotelio comprendono ossido nitrico(NO), prostaciclina, EDHF (endotelium derived hyperpolarizing factor), endotelina 1, Trombossano A2, Prostaglandina A2, PAF e molti altri ancora (19). Fra questi mediatori, l'NO ha importanza preminente nel controllo del tono delle arterie e del microcircolo. Sostanze ad azione agonista sull'endotelio quali acetilcolina, bradichinina, sostanza P, serotonina e stimoli meccanici, quali lo shear stress determinano rilascio di NO, prodotto per azione della ossido nitrico sintasi (NOS) che catalizza l'ossidazione dell'azoto contenuto nella L arginina. Una volta prodotto NO, un gas con brevissima emivita (6-7 sec) attraversa facilmente la barriera plasmatica delle cellule muscolari lisce e attiva la guanilciclastasi con conseguente produzione di GMP ciclico, rilasciamento della muscolatura liscia e vasodilatazione. La compromissione

dell'attività endocrino-paracrina dell'endotelio è responsabile della disfunzione endoteliale.

La funzione endoteliale può essere studiata in modo invasivo sia a livello del circolo coronarico che di quello dell'avambraccio utilizzando l'infusione intra-arteriosa di sostanze ad azione vasodilatatrice (acetilcolina) e vasocostrittrice (L-N-monometilarginina) a dosi che non determinano effetti sistemici. A livello del distretto periferico la pletismografia "strain gauge" misura le variazioni del flusso ematico dell'avambraccio durante l'infusione intra-arteriosa di sostanze vasoattive. Le variazioni del flusso ematico indotte dall'infusione delle sostanze vasoattive sono registrate mediante un sistema di sensori (strain gauges) che misurano le differenze del diametro dell'avambraccio. Quando si somministra acetilcolina a dosi che non determinano effetti sistemici, la pressione di perfusione dell'avambraccio non si modifica e pertanto gli eventuali incrementi di flusso sono dovuti a vasodilatazione locale. Viene così misurata la reattività vascolare endotelio dipendente, che rappresenta una risposta esclusivamente locale all'infusione di sostanze agoniste, e necessita, per realizzarsi, di un endotelio integro (20). La presenza di un'alterata risposta all'acetilcolina in corso di esame pletismografico è risultata significativamente correlata alla comparsa di eventi cardiovascolari (21). Inoltre, nello stesso studio, è stato verificato che, mentre la funzione endoteliale era compromessa, restava intatta la vasodilatazione indotta dalla somministrazione di dosi crescenti di nitroprussiato, un donatore di NO che, al contrario della acetilcolina, non coinvolge l'endotelio ma stimola direttamente le cellule muscolari lisce. Le alterazioni del tono vascolare riscontrate, pertanto, erano dovute esclusivamente alla disfunzione endoteliale. Fortunatamente, nella fase di disfunzione endoteliale, che rappresenta uno stadio precoce del processo arteriosclerotico, le

alterazioni riscontrate sono reversibili, come dimostrato dalla normalizzazione delle risposte pletismografiche indotta dall'uso di sostanze antiossidanti (22,23) o dalla terapia ormonale sostitutiva (24).

In uno studio recente, *Napoli et al* hanno valutato in uno studio caso controllo su 12 pazienti affetti da emicrania la funzione endoteliale e quella delle cellule muscolari lisce (VSMCs) utilizzando la pletismografia e misurando il flusso arterioso al braccio durante l'infusione nell'arteria brachiale di sostanze vasoattive, acetilcolina e nitroprussiato. Inoltre veniva quantificata la produzione di ossido nitrico (NO) e GMPc. E' stato evidenziato che durante l'infusione di acetilcolina vi era un'intensa risposta vasodilatatoria in entrambi i gruppi ed anche la produzione di ossido nitrico risultava normale. Con l'infusione di nitroprussiato, invece, si verificava una risposta dilatatoria più bassa nei pazienti emicranici rispetto ai controlli così come era anche notevolmente ridotta la produzione di GMPc, a testimonianza del fatto che nei pazienti emicranici ciò che risulta alterata è la funzione delle cellule muscolari lisce (VSMCs) e non la funzione endoteliale (25).

La pletismografia, però, è un esame invasivo, difficilmente ripetibile nello stesso paziente ed eseguibile esclusivamente in ambiente protetto. Da qualche tempo, la funzione endoteliale può essere studiata con metodica non invasiva mediante la Flow Mediated Dilatation (FMD) dell'arteria brachiale che costituisce la tecnica di scelta (26).

Nel 1992 sono comparsi i primi lavori in cui la reattività vascolare veniva studiata con metodica non invasiva ultrasonografica misurando la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta all'aumento di flusso ematico (FMD).

OBIETTIVI DEL PROGRAMMA DI LAVORO

Partendo dal back-ground culturale precedentemente descritto, abbiamo stabilito nel corso di questo Dottorato di Ricerca di fare luce su diversi aspetti della relazione tra emicrania, arteriosclerosi ed alimentazione, rivolgendo particolare attenzione al ruolo dei grassi, quelli saturi in particolare, nel determinismo di tale associazione.

Pertanto gli scopi della ricerca sono stati:

- a) valutare se una moderata riduzione dell'introito lipidico, con una restrizione del contenuto di grassi giornalieri non così drastica come quella precedentemente praticata in altri studi che rende impossibile seguire tale dieta a medio e lungo termine, sia in grado di avere effetto sulla severità e sulla frequenza delle crisi di emicrania;
- b) verificare, con metodica non invasiva, se i pazienti affetti da emicrania presentano disfunzione vascolare;
- c) investigare se l' intervento dietetico mediante riduzione moderata del contenuto lipidico della dieta sia in grado di migliorare tale eventuale disfunzione.

PAZIENTI E METODI

Sono stati reclutati nell'ambulatorio per la diagnosi e cura delle cefalee nell'arco di due anni 128 pazienti affetti da emicrania, di ambo i sessi, di età compresa tra 18 e 60 anni, con uno o più attacchi mensili di emicrania episodica o cronica, con una pressione

arteriosa inferiore a 180/100 mmHg, che non effettuavano terapia cronica con nitrati o diidropiridinici.

Prima di essere ammessi nello studio sono stati informati sulla natura e gli scopi del protocollo ed è stato loro richiesto un consenso scritto. Criteri di esclusione sono stati: storia di infezioni maggiori nelle precedenti 4 settimane, insufficienza epatica o renale, scompenso cardiaco congestizio, neoplasia, ipertensione arteriosa in cattivo compenso emodinamico, diabete mellito scompensato, cefalea secondaria. Alla prima visita i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi accurata, ad un esame clinico completo con la misurazione di peso altezza, pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca ed è stato calcolato l'indice di massa corporea (sigla inglese BMI, Body Mass Index), dato da peso/altezza² ed espresso in Kg/m². Sono stati inoltre effettuati prelievi venosi per la valutazione degli esami di routine e degli indici infiammatori.

L'emicrania è stata classificata secondo i criteri IHCD (International Headache Classification Criteria) (27). In base ai valori di BMI i pazienti venivano classificati in obesi se BMI ≥ 30 , sovrappeso se BMI era ≥ 25 e < 30 (28).

In un sub campione è stata effettuata la valutazione della funzione endoteliale in modo non invasivo mediante vasodilatazione flusso-mediata (Flow mediated vasodilatation, FMD) e vasodilatazione nitroglicerina-mediata (Nitroglycerin mediated vasodilatation, NMD), misurando la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta ad un aumento del flusso ematico. Il mediatore principale della FMD è l'ossido nitrico (NO) che viene generato dall'attivazione di eNOS presente nell'endotelio. Dal punto di vista metodologico la tecnica prevede l'utilizzo di un ecografo con sonda lineare 7.5-10 MHz che permette di misurare il diametro dell'arteria brachiale a riposo, definito come la distanza tra il margine superiore dell'eco prodotto dall'interfaccia tra lume e parete

anteriore del vaso e il margine superiore dell'eco prodotto dall'interfaccia tra lume e parete posteriore del vaso, deve essere misurato quattro volte sull'onda R dell'ECG per calcolarne poi il valore medio. Inoltre sempre in condizioni basali viene misurato il VTI (*velocity time integral*), curva velocimetrica Doppler correlata alla velocità di flusso ematico. Successivamente si posiziona un manicotto di sfigmomanometro 3-5 cm sopra la piega del braccio che viene rapidamente gonfiato e tenuto gonfio per 5 minuti ad una pressione maggiore di quella sistolica (29), inducendo in tal modo una ischemia transitoria dell'arto. Alla fine di tale periodo, la desufflazione rapida del manicotto comporta il fenomeno dell'iperemia reattiva, cioè di un iperafflusso di sangue alle zone che avevano subito l'insulto ischemico che aveva indotto una vasodilatazione compensatoria massimale. La prima valutazione da fare dopo la desufflazione è la misurazione del VTI, poi dopo questo viene misurato il diametro dell'arteria brachiale più volte per circa 3 minuti considerando che la massima dilatazione si ottiene tra 0 e 90 secondi. La FMD viene calcolata come differenza percentuale tra il massimo diametro post ischemico raggiunto e il diametro medio basale: $FMD = [(diámetro\ post-iperemia - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] * 100(30)$. Sono considerati normali i valori di FMD maggiori del 10%. Questa metodica, che ha il vantaggio di essere non invasiva rispetto alla pletismografia mostra una certa variabilità intra-operatore. Per ovviare a tale inconveniente c'è bisogno di accuratezza metodologica utilizzando un braccio meccanico a regolazione micrometrica che evita spostamenti della sonda e permette il continuo aggiustamento dell'immagine. Lo studio ultrasonografico della reattività vascolare dell'arteria brachiale viene completato dalla misurazione della vasodilatazione indotta dalla somministrazione di nitroglicerina sublinguale (NMD), donatore di NO. Dopo aver misurato il VTI e il diametro dell'arteria brachiale in condizioni basali, si

somministrano 0,6 mg di nitroglicerina sublinguale e dopo 3-4 min viene misurato più volte il diametro dell'arteria. La NMD è calcolata come differenza percentuale tra il massimo diametro post nitroglicerina raggiunto e il diametro basale $NMD = [(diámetro\ postnitroglicerina - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] * 100$ (31).

I pazienti hanno ricevuto un questionario da compilare a domicilio riguardante le caratteristiche e la frequenza delle crisi di emicrania, con particolare attenzione alla frequenza degli episodi, alla severità degli stessi (scala da 1 a 3) ed alla frequenza di assunzione ed al dosaggio della terapia antiemigranica. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di due mesi durante il quale sono stati trattati per la prevenzione delle crisi di emicrania (abituamente con flunarizina, un calcio antagonista, alla dose di 5 mg al giorno) e venivano lasciati alla dieta abituale. Ai pazienti veniva sottoposto inoltre un diario alimentare.

Alla fine di questo periodo (run-in) i pazienti, hanno ricevuto, con criterio randomizzato una delle seguenti diete da seguire per un periodo di 3 mesi: a) dieta ipolipidica con un contenuto lipidico inferiore al 20% delle calorie totali giornaliere; di questo il 4% era rappresentato da grassi saturi, il 13% da monoinsaturi ed il 5% da polinsaturi; b) dieta normolipidica con un contenuto lipidico tra il 25% ed il 30% delle calorie totali giornaliere di cui il 6% rappresentate da grassi saturi, il 20% da monoinsaturi ed il 6% da polinsaturi. Le diete erano simili in termini di contenuto energetico totale (1977 vs 2048 nella dieta a basso e normale contenuto lipidico rispettivamente), proteine (77 vs 75 gr) e fibre (32 gr entrambe). Il contenuto di carboidrati era lievemente più elevato nella dieta ipolipidica (330 gr, 63% del contenuto energetico totale vs 307 gr, 56%). I pazienti sono tornati a controllo ad intervalli di un mese presso l'ambulatorio di emicrania per la valutazione dei parametri clinico-antropometrici, e del diario compilato

a domicilio (gli attacchi di emicrania con il dolore più severo sono considerati quelli con score >2.5). Ad ogni visita il paziente compilava un questionario alimentare con l'aiuto delle dietiste (32). Inoltre i pazienti erano invitati a compilare un questionario riguardo l'attività fisica praticata e venivano classificati in sedentari, moderatamente attivi e attivi (33). Successivamente ai pazienti è stata prescritta la dieta alternativa, secondo il criterio del cross-over e sono stati seguiti per altri tre mesi in ambulatorio con la valutazione dei parametri antropometrici e del diario clinico.

Analisi statistica

Tutti i dati sono espressi come Media (M) ± Deviazione Standard (DS). Le differenze tra le diverse variabili misurate nei distinti tempi sperimentali (al termine del I e del II bimestre), sono confrontate mediante il test t di Student per dati appaiati fissando il livello di significatività statistica a $p= 0.05$ (due-code) e mediante l'analisi del trend, utilizzando il programma SPSS 15.0.

RISULTATI

Dei 128 pazienti che partecipavano 66 erano normopeso 62 sovrappeso o obesi. Come dieta iniziale 73 pazienti hanno ricevuto quella normolipidica e 55 quella ipolipidica; 45 pazienti hanno abbandonato lo studio al termine del primo periodo. 83 pazienti (63 femmine e 20 maschi) hanno completato l'intero ciclo dello studio. Le caratteristiche dei pazienti, divisi in due gruppi a seconda della dieta con cui hanno iniziato la fase di intervento non farmacologico, sono indicate nella tabella 1.I pazienti avevano caratteristiche simili per età, sesso, educazione, stato civile, prevalenza di obesità e numero di attacchi mensili di emicrania e prevalenza di emicrania episodica o cronica.

Solo il BMI era significativamente più basso nel gruppo di pazienti che cominciavano con la dieta ipolipidica .

Al basale gli emicranici obesi presentavano un numero di attacchi significativamente più elevato rispetto ai normopeso e sovrappeso (24.7 ± 8 , 15.6 ± 10 , 16.3 ± 12). Si è osservata una correlazione significativa tra BMI e numero degli attacchi mensili di emicrania ($r = 0.292$, $p = 0.03$) mentre l'intensità del dolore era inversamente correlata all'età ($r = -0.235$, $p = 0.03$).

L'apporto nutrizionale di questi pazienti, valutato secondo i questionari di frequenza alimentare durante la dieta libera (run in) e durante entrambi i periodi di intervento è riassunto nella Tabella 2 da cui si evidenzia come il contenuto calorico totale giornaliero e soprattutto di grassi saturi fosse significativamente più elevato nella dieta abituale seguita dai pazienti emicranici rispetto alla dieta normolipidica e ipolipidica.

Durante il periodo di run-in, quando veniva somministrata la terapia preventiva, numero e severità degli attacchi mensili si erano ridotti a $7,4 \pm 7,1$ così come la loro severità ($1,7 \pm 0,5$). L'effetto delle due diete si evidenzia nella Tabella 3. Entrambe le diete hanno indotto una riduzione della severità degli attacchi ma tale riduzione è stata più marcata durante il trattamento con la dieta ipolipidica. Il numero di attacchi passava da $6,8 \pm 7,5$ durante il periodo di dieta normolipidica e da $2,9 \pm 3,7$ durante il regime basso contenuto lipidico. La severità degli attacchi ($1,7 \pm 0,9$ vs $1,2 \pm 0,9$ $p = 0,001$) e il numero di attacchi severi ($1,8 \pm 1,6$ vs $0,4 \pm 1,3$ $p = 0,01$) erano più bassi durante il regime a basso contenuto lipidico (tab 3). I pazienti che avevano iniziato prima con il regime normolipidico hanno dimostrato una riduzione marcata degli attacchi con la prima dieta e una riduzione più accentuata con la successiva dieta

ipolipidica (7.4 ± 7.1 vs 2.8 ± 2.4); al contrario i pazienti che hanno iniziato con la dieta ipolipidica hanno avuto una drastica riduzione nel primo periodo ed una risposta inferiore con la seconda dieta (3.0 ± 5.0 vs 5.9 ± 8)(tab 4).

Questo si può spiegare con il fatto che, in genere, i pazienti emicranici seguivano un regime dietetico ricco di calorie e grassi, particolarmente quelli saturi: la riduzione sia dell'apporto calorico, sia soprattutto quello dei lipidi, ha migliorato il controllo degli attacchi e il peso dei pazienti.

In un sub campione di 20 pazienti abbiamo anche valutato in condizioni basali e dopo dieta ipolipidica la funzione endoteliale e delle cellule muscolari lisce in modo non invasivo con metodica ultrasonografica tramite FMD misurando la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta ad un aumento del flusso ematico e dopo somministrazione di nitroglicerina sublinguale. Dopo sei mesi di dieta ipolipidica, purtroppo, abbiamo potuto solo ripetere il test della FMD perché il test con la nitroglicerina aveva determinato al basale frequenti ed insopportabili crisi di cefalea che hanno indotto i pazienti al rifiuto a praticarlo nuovamente. Pertanto abbiamo potuto valutare gli effetti della dieta ipolipidica solo sulla funzione endoteliale e verificare la eventuale presenza di correlazione tra gli effetti della dieta ipolipidica e la frequenza ed l'intensità delle crisi di emicrania.

Al basale, la dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale è risultata normale (Valore Medio 10,7%) così come la risposta dopo nitroglicerina (NMD) (Valore medio 9,17%) in accordo con i dati presenti in letteratura. Nel controllo della funzione endoteliale dopo sei mesi di dieta ipolipidica la FMD è stata ripetuta solo in 10 pazienti ed è risultata ancora nei limiti della norma (Valore Medio 9.8%) (Tab 5 e 6). Il test con

la nitroglicerina è stato praticato solo in pochissimi pazienti ed è risultato anche esso normale. La frequenza e l'intensità delle crisi emicraniche dopo la dieta ipolipidica si sono ridotte in modo statisticamente significativo (intensità $2,6\pm 0,5$ vs. $1,7\pm 0,5$ $p<0,001$), e non sono state evidenziate correlazioni significative tra frequenza delle crisi emicraniche ed FMD.

DISCUSSIONE

Il nostro studio di intervento, focalizzato sulla correlazione tra assunzione di alimenti ed emicrania suggerisce che le abitudini dietetiche influiscono sulla frequenza e severità degli attacchi di emicrania e che la riduzione del 50% nell'assunzione lipidica giornaliera particolarmente di acidi grassi saturi combinata con la riduzione del 20% nell'assunzione calorica giornaliera riduce la frequenza e severità degli attacchi di emicrania rispetto ad una dieta a normale contenuto lipidico con un pari contenuto calorico. Lo studio offre alcuni punti di discussione. Prima di tutto dal diario alimentare basale dei pazienti emicranici emergeva che il contenuto energetico giornaliero era più alto degli standard per la popolazione. L'Istituto Nazionale Italiano di Food e Nutrition Research riporta un contenuto calorico giornaliero di 2000 kcal per le donne e circa 2500 kcal per gli uomini (34). Nel territorio napoletano l'apporto calorico giornaliero suggerito è più basso (circa 1500 e 2000 kcal per donne e uomini rispettivamente). Un'assunzione di 2500 kcal al giorno è considerata elevata per questa area geografica, particolarmente se consideriamo che più del 65% dei pazienti era di sesso femminile. In accordo alle recenti evidenze abbiamo osservato un correlazione significativa tra BMI e numero di attacchi. Durante l'intervento dietetico i pazienti hanno perso circa 1,2 kg e la riduzione di peso potrebbe avere un ruolo nella riduzione di frequenza degli attacchi. Un possibile meccanismo patogenetico potrebbe mettere in relazione l'obesità viscerale

con le crisi emicraniche. Infatti si pensa che gli adipociti del tessuto viscerale, che secernono proteine pro infiammatorie, attraverso le loro secrezioni potrebbero indurre crisi emicraniche. Al contrario, l'emicrania potrebbe predisporre all'obesità perché durante le crisi emicraniche c'è una riduzione dei livelli di serotonina, responsabili della riduzione del senso di sazietà, ed un conseguente aumentato del consumo di cibo.

A sostegno dell'associazione obesità-emicrania, i dati del questionario sull'attività fisica svolta hanno suggerito una prevalenza di stile di vita sedentario, in accordo ad una precedente osservazione di un altro gruppo di lavoro (35).

Secondo punto di riflessione è che la composizione dietetica dei pazienti che in condizioni basali presentava un contenuto lipidico > 100 gr al giorno, rappresentando il 35% dell'apporto energetico, mentre gli acidi grassi saturi rappresentavano il 12%, circa il doppio dei valori raccomandati. In entrambe le diete che noi raccomandavamo l'apporto lipidico era significativamente più basso in media 65 gr nella dieta normolipidica e 50 gr nella dieta ipolipidica con un contenuto di acidi grassi saturi che non superava il 6% del contenuto calorico giornaliero totale. In vista del fatto che una riduzione del contenuto lipidico può aiutare nella riduzione degli attacchi non ci sorprende che entrambi gli interventi dietetici siano stati capaci di ridurre in modo efficace gli attacchi di emicrania. Un'ipotesi alternativa è che la perdita di peso fosse responsabile della riduzione degli attacchi di emicrania (36).

Terzo punto di discussione, ci teniamo a stressare il fatto che nel nostro studio è prevista una restrizione moderata del contenuto lipidico. Trial precedenti che investigavano l'effetto della restrizione lipidica sulla frequenza e severità degli attacchi di emicrania utilizzavano un contenuto lipidico molto basso, meno di 20 gr al giorno per 8 settimane

senza un controllo con una dieta alternativa (37). Questo studio evidenziava una significativa riduzione di frequenza intensità e durata degli attacchi e ridotto consumo di farmaci. Ma la possibilità di adesione a questo tipo di dieta è bassa a lungo termine; inoltre è stato osservato, in un altro studio che non coinvolgeva pazienti con emicrania, che tale restrizione lipidica così marcata comportava anche effetti non utili all'organismo come la riduzione della vitamina E e dell'apporto di acidi grassi n-3(38).

Un quarto punto di riflessione è legato alla sequenza dei trattamenti dietetici ed alla randomizzazione dei pazienti considerata efficace perché i gruppi sono paragonabili per tutti i parametri, fatta eccezione per il BMI che era più alto nel gruppo che iniziava con la dieta normolipidica mentre la prevalenza di obesi e sovrappeso era simile nei due gruppi. Infatti i pazienti che avevano iniziato prima con il regime normo-lipidico hanno dimostrato una riduzione marcata degli attacchi con la prima dieta e una riduzione più accentuata con la successiva dieta ipolipidica; al contrario i pazienti che hanno iniziato con la dieta ipolipidica hanno avuto una drastica riduzione nel primo periodo ed un risposta inferiore con la seconda dieta.

Lo studio della funzione endoteliale ha mostrato che i pazienti emicranici non presentano alterazioni della funzione endoteliale né in condizioni basali né dopo dieta ipolipidica ed in condizioni basali anche la funzione delle cellule muscolari lisce è risultata nella norma misurata, benché sia stato possibile verificarla solo in un piccolo campione.

In conclusione i risultati del nostro trial indicano che i pazienti emicranici di base hanno consumi alimentari in eccesso rispetto ai limiti consentiti, seguendo diete ricche in lipidi e calorie, soprattutto ricche di acidi grassi saturi, e che la riduzione del contenuto

calorico e lipidico giornaliero migliora intensità e frequenza degli attacchi. Questa osservazione va estesa anche alla prevenzione degli attacchi, riducendo il consumo di alimenti a basso contenuto di acidi grassi saturi in favore di acidi grassi monoinsaturi come l'olio di oliva come si è già visto per la prevenzione dell'ipertensione (39-42). Inoltre nei pazienti emicranici la funzione endoteliale non risulta alterata e la dieta ipolipidica esercita i suoi effetti benefici su frequenza ed intensità delle crisi emicraniche indipendentemente da qualsiasi azione sulla funzione endoteliale.

Tabelle

	Dieta Ipolipidica prima(n=47)	Dieta Normolipidica prima(n=36)
Età(anni)	37.1±11	32.7±12
Sesso		
F(n,%)	37(79)	26(72)
M(n,%)	10(21)	10(28)
Caucasici(n,%)	47(100)	36(100)
Stato Civile		
Non Sposati(n,%)	16(34)	15(42)
Sposati(n,%)	31(66)	21(58)
Livello di scolarizzazione		
Istruzione Superiore(n,%)	9(19)	3(8)
Diploma di Scuola Media Superiore(n,%)	31(66)	28(78)
Diploma di scuola Media Inferiore(n,%)	7(15)	5(14)
BMI(Kg/m ²)	26.5±4.6	24.5±3.9*
Magri(n,%)	20(43)	22(61)
Sovrappeso(n,%)	19(40)	11(30)
Obesi(n,%)	8(17)	3(9)
Numero medio di attacchi mensili(n)	17.7±11	16.1±11
Emicrania episodica(n,%)	22(47)	18(50)
Emicrania cronica(n,%)	25(53)	18(50)

Differenza Statistica tra i gruppi *p<0.05

Tabella 1: Caratteristiche basali dei pazienti suddivisi in due gruppi a seconda della sequenza dietetica

Composizione Dietetica	Dieta Abituale n = 83	Dieta Normolipidica n = 83	Dieta Ipolipidica N = 83
Intake Energetico(Kcal/giorno)	2531±885	2090±660**	1951±438**
Proteine giornaliere gr(% dell'intake)	90±29(15)	83±22(16)	80±18(17) *
Lipidi	99±32(35)	64±19(27) **	51±14(23) **°
Saturi	37±15(13)	17±7(7) **	13±4(6) **°
Monoinsaturi	46±13(16)	38±3(16) **	29±7(13) **°°
Polinsaturi	16±6(6)	9±3(4) **	9±2(4) **
Carboidrati	332±141(50)	311±112(57) *	309±89(60) **
Colesterolo(mg)	259±112	178±85**	152±82**
Fibre(gr)	27±10	28±10	29±8

Significatività verso dieta basale *p<0.01 **p<0.001 Significatività verso la dieta normolipida °p<0.05 °°p<0.001

Tabella 2: Composizione della dieta di 83 pazienti con emicrania in condizioni basali e nei due periodi di intervento secondo i questionari di frequenza alimentare

	Run in	Dieta Normolipidica	Dieta Ipolipidica
Peso(Kg)	68.5±12.7	67.4±11.7	63.7±11.0
Indice di massa Corporea(kg/m ²)	25.7±4.4	24.8±3.7	24.8±3.7
Pressione Arteriosa Sistolica(mmHg)	121.3±16.6	120.8±11.0	121.6±12.0
Pressione arteriosa Diastolica(mmHg)	74.7±9.6	74.3±8.9	76.7±7.6
Frequenza Cardiaca(bpm)	72.8±10.1	72.0±10.8	69.5±7.6
Attacchi di Emicrania(n)	7.4±7.1	6.8±7.5	2.9±3.7**
Severità	1.7±0.5	1.7±0.9	1.2±0.9**
Numero di attacchi severi(n)	2.0±3.4	1.8±1.6	0.4±1.3*
Farmaci utilizzati			
Triptani			
Pazienti(n)	17	27	29
Compresse(n)	1.4	1.4	1.3
FANS			
Pazienti(n)	56	35	31
Compresse(n)	1.2	1.1	1.0
Flunarizina			
Pazienti(n)	5	60	48

Significatività(dieta normale verso dieta ipolipidica): *p<0.01; **p<0.001

Tabella 3: Numero e intensità di attacchi mensili di emicrania, numero di pazienti che usano farmaci e consumo medio di compresse per ogni attacco prima della dieta e durante i due regimi alimentari(dieta normale vs ipolipidica)in 83 pazienti che hanno completato lo studio di crossover

	Dieta	Normolipidica prima(n=47)	Dieta	Ipolipidica prima (n=36)
	Normolipidica	Ipolipidica	Ipolipidica	Normolipidica
Numero Attacchi Emicrania(n)	7.4±7.1	2.8±2.4**	3.0±5.0	5.9±8.0
Severità	1.8±0.9	1.2±0.8**	1.2±0.9	1.6±1.0
Numero di attacchi Severi(n)	1.6±3.4	0.3±0.7*	0.5±1.8	2.1±5.6

Significatività verso la dieta alternativa , secondo la sequenza: *p<0.01; ** p<0.001

Tabella 4: Numero ed intensità degli attacchi di emicrania e numero degli attacchi severi nei due regimi dietetici(dieta normale vs dieta ipolipidica) in 83 pazienti che hanno completato lo studio di crossover, secondo la sequenza delle diete

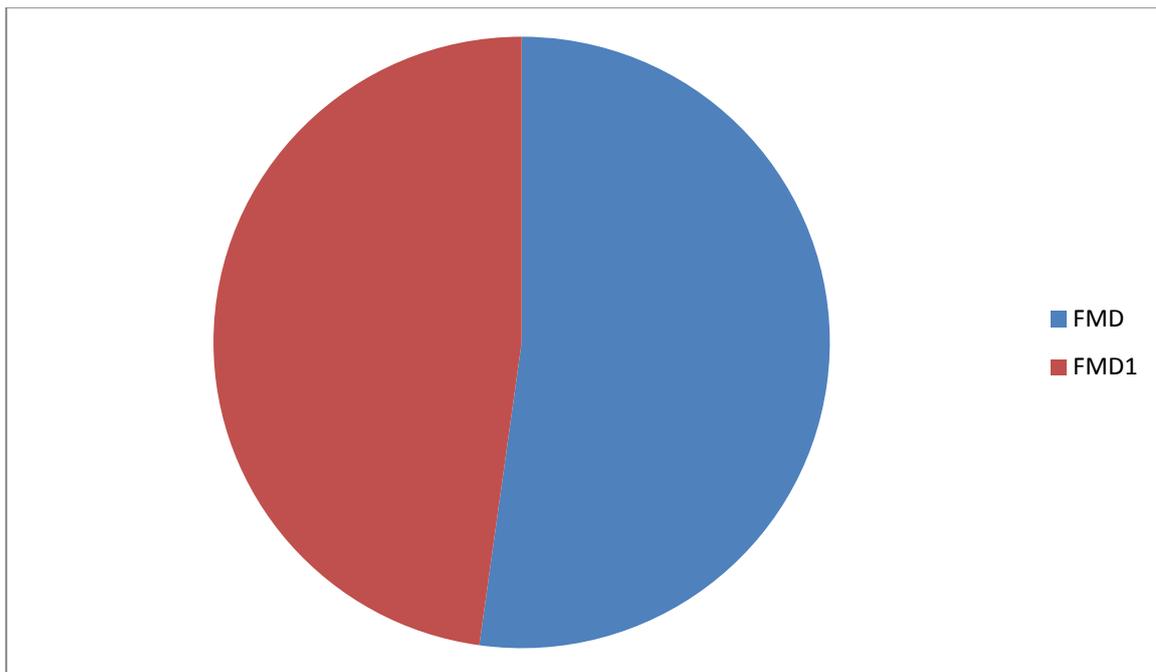


Tabella 5: Valori medi FMD in condizioni basali e dopo dieta ipolipidica

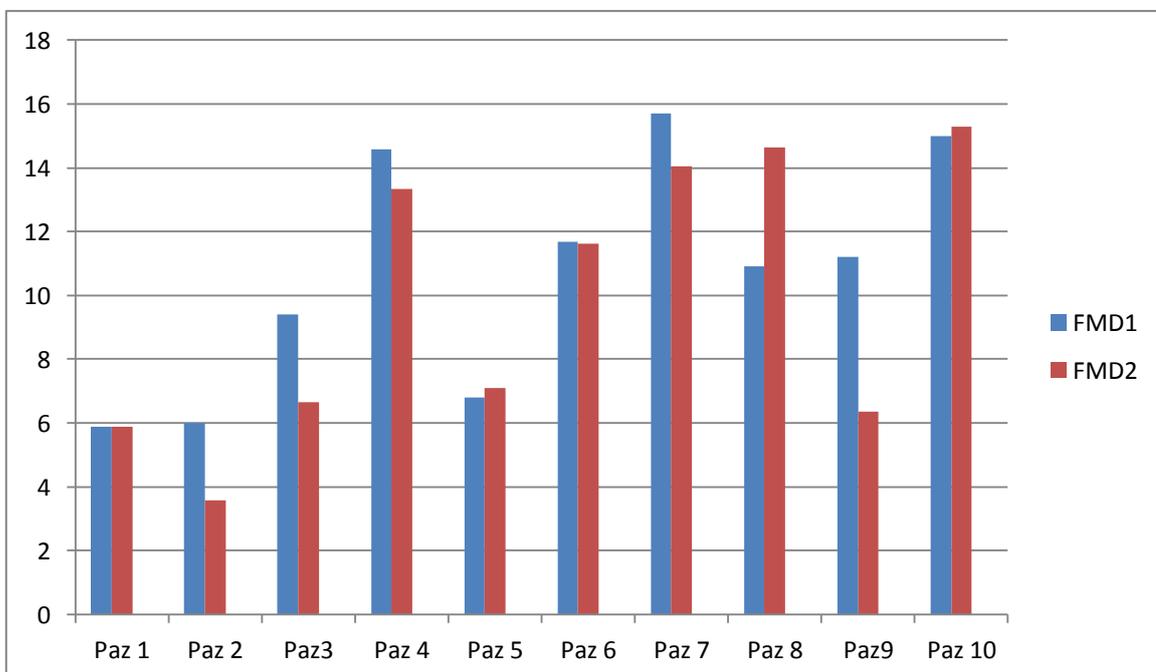


Tabella 6: FMD in condizioni basali (FMD) e dopo dieta ipolipidica (FMD1)

Bibliografia

- 1) Bigal M, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 2006;67:246e51.
 - 2) Crawford P, Simmons S, Hooek J. Clinical inquiries. What dietary modifications are indicated for migraines? *J Fam Pract* 2006;55:62e6.
 - 3) Peatfield RC, Glover V, Littlewood JT, Sandler M, Clifford Rose F. The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia* 1984;4:179e83.
 - 4) Scher A I, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81e9.
 - 5) Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. *Cephalalgia* 2008;28:1270 e 6.
 - 6) Peterlin BL, Rosso AL, Williams MA, Rosenberg J R, Haythornthwaite JA, Merkangas KR, et al. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race and sex. *Neurology* 2013;81:1314e21.
 - 7) Vo M, Ainalem A, Qiu C, Peterlin BL, Aurora SK, Williams MA. Body mass index and adult weight gain among reproductive age women with migraine. *Headache* 2011;51:559e69.
 - 8) Hasselmark L, Malmgren R, Hannerz J. Effect of a carbohydrate rich diet, low in protein-tryptophan, in classic and common migraine. *Cephalalgia* 1987;7:87 e 92.
 - 9) Bic Z, Blix GC, Hopp BP, Leslie FM. In search of the ideal treatment for migraine headache. *Med Hypotheses* 1998;50:1e7.
 - 10) Di Lorenzo C, Currà A, Sirianni G, Coppola G, Bracaglia M, Cardillo A, et al. Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis? *Funct Neurol* 2013;28:305e8.
 - 11) Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12550> (Epub ahead of print)
 - 12) Tobias Kurth, Markus Schulz, Giancarlo Logroscino, J Michael Gaziano, Julie E Buring Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study *BMJ* 337:a636
-

- 13) Kurth T, Graziano JM, Cook NR, Diener HC Migrain and risk of cardiovascular disease in women
JAMA 2006;19:283-291
- 14) Etmnam M, Takkouche B, Camano Isoma B, Saami A, Risk of ischemic stroke in people with
migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies, BMJ 2005;330 63-65
- 15) Markus Schürk, Pamela M Rist, Marcelo E Bigal, Julie E Buring, Richard B Lipton, Tobias Kurth,
Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis BMJ 2009; 339 doi:
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3914> (Published 27 October 2009) Cite this as: BMJ 2009;339: b3914
- 16) Tietjen GE Migraine as a systematic disorder. Neurology 2007;68:1555-1556
- 17) M E. Bigal, MD, PhD, T Kurth, MD, PhD, H Hu, PhD, N Santanello, MD, MS, and R B. Lipton, MD
Migraine and cardiovascular disease Possible mechanisms of interaction Neurology. 2009 May 26;
72(21): 1864–1871
- 18) Butt JH¹, Franzmann U, Kruuse C Headache. 2015 Jan;55(1):35-54. doi: 10.1111/head.12494. Epub
2014 Dec 24. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review
- 19) Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. Heart
Fail Rev 2003;8:71-86
- 20) Bystrom S, Jensen B, Jensen-Urstad M, Lindblad LE, Kilbom A. Ultrasound-Doppler technique for
monitoring blood flow in the brachial artery compared with occlusion plethysmography of the forearm.
Scand J Clin Lab Invest 1998;58:569-576
- 21) Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress,
and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation 2001;104:2673-
2678
- 22) Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic
smokers. Circulation 1996;94:6-9
- 23) Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improve endothelium-dependent
vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. Circulation 1998;97:2222-2229
- 24) Napoli R, Guardasole V, Oliviero U, et al. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients
with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:90-95

- 25) Napoli R¹, Guardasole V, Zarra E, Matarazzo M, D'Anna C, Saccà F, Affuso F, Cittadini A, Carrieri PB, Saccà L. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2111-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa53ce
- 26) Valutazione non invasiva della funzione endoteliale: la flow-mediated dilation Non-invasive assessment of endothelial function: the flow-mediated dilation U. Oliviero, V. Apuzzi, G. Bosso, A. Valvano Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche Università "Federico II" di Napoli
- 27) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders. 3rd edition (beta version) *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- 28) National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report 6 (Suppl. 2). National Institutes of Health *Obes Res*; 1998;5:1e209s.
- 29) Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005;568:357-369
- 30) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265
- 31) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265
- 32) Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Salcuni M, Siani A, Giacco A, Donati MB, et al. A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with type 2 diabetes. *J Thromb Haemost* 2003;1:1744-52.
- 33) FAO Food and Agricultural Organization of the United Nations WHO World Health Organization of the United Nations: UNU; 2004.
- 34) S.I.N.U. Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana (LARN). 1996. p. 11-48.
-

- 35) Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology* 2010;75:712e7.
- 36) Bond DS, O'Leary KC, Thomas JG, Lipton RB, Papandonatos GD, Roth J. Can weight loss improve migraine headaches in obese women? Rationale and design of the Women's Health and Migraine (WHAM) randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2013;35:133e44.
- 37) Bic Z, Blix GC, Hopp BP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headache. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:623e30
- 38) Mueller-Cunningham WM, Quintana R, Kasim-Karakas SE. An ad libitum low-fat diet results in weight-loss and changes in nutrient intakes in post-menopausal women. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1600e6.
- 39) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117e24.
- 40) Ferrara LA, Raimondi AS, D'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medication. *Arch Intern Med* 2000;160:837e42.
- 41) Ferrara LA. Clinical effects of virgin olive oil polyphenols: between myth and reality. *NMCD* 2000;10:109e10
- 42) L.A. Ferrara, D. Pacioni, V. Di Fronzo, B.F. Russo, E. Speranza, V. Carlino, F. Gargiulo, F. Ferrara Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine Attacks *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2015) xx, 1e6
-