

# Migrena u muškaraca

## Migraine in Men

DAVOR JANČULJAK

Klinika za neurologiju, KBC Osijek; Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera Osijek

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Migrena u muškaraca, iako znatno rjeđa nego u žena, predstavlja važan i često zanemaren neurološki poremećaj. Prevalencija migrene u odraslih muškaraca iznosi oko 6–8 %, a spolne razlike u pojavi i kliničkom tijeku mijenjaju se s dobi. U djetinjstvu je prevalencija između spolova slična, dok nakon puberteta naglo raste kod djevojčica, a kod dječaka ostaje stabilna. Muškarci češće navode fizički napor, alkohol i stres kao okidače, dok su hormonski okidači rijetki. Patofiziološki, muškarci pokazuju stabilniju aktivnost trigeminovaskularnog sustava, slabiju modulaciju serotoninskih puteva i puteva kalcitonin genskoga povezanog peptida (CGRP) te različite obrasce aktivacije moždanih struktura, što može objasniti kraće napadaje i blaže pridružene simptome poput fotofobije, fonofobije i mučnine. Klinička slika u njih uključuje češću jednostranu, manje intenzivnu bol, kraće trajanje napada i manju učestalost pridruženih vegetativnih simptoma. Muškarci češće imaju kardiovaskularne i metaboličke komorbiditete, dok su psihijatrijski poremećaji češći u žena. Farmakološka i nefarmakološka terapija pokazuju sličnu učinkovitost u oba spola, ali se muškarci češće pridržavaju preventivne terapije i primjenjuju aktivne strategije samopomoći. Razumijevanje spolno specifičnih obilježja migrene ključno je za pravovremenu dijagnozu, individualizirani terapijski pristup i smanjenje rizika od kronifikacije i komplikacija.

**KLJUČNE RIJEČI:** migrena, spolne razlike, muški spol

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Migraine in men, although less common than in women, represents a significant and often underdiagnosed neurological disorder. The prevalence in adult men is approximately 6–8%, with sex-related differences in occurrence and clinical course changing with age. In childhood, prevalence is similar between boys and girls, while after puberty it rises sharply in girls but remains stable in boys. Men more frequently report physical exertion, alcohol, and stress as triggers, whereas hormonal triggers are rare. Pathophysiologically, men exhibit more stable trigeminovascular activity, lower modulation of serotonergic and calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathways, and distinct patterns of brain activation, which may explain shorter attacks and milder associated symptoms such as photophobia, phonophobia, and nausea. Clinical presentation includes more frequent unilateral, intense pain, shorter attack duration, and fewer accompanying vegetative symptoms. Men more commonly present with cardiovascular and metabolic comorbidities, while psychiatric disorders are more prevalent in women. Pharmacological and non-pharmacological treatments show similar efficacy in both sexes, but men are more adherent to preventive therapy and more likely to employ active self-management strategies. Understanding sex-specific characteristics of migraine is crucial for timely diagnosis, individualized therapeutic approaches, and reducing the risk of chronification and complications.

**KEY WORDS:** migraine, gender differences, male gender



### Uvod

Primarne glavobolje su česti neurološki poremećaji koji jasno pokazuju izražene spolne razlike u prevalenciji. Žene češće obolijevaju od migrene, koja je 2–3 puta učestalija nego u muškaraca, kao i od tenzijske glavobolje (1, 2). Suprotno tome, muškarci češće boluju od rjeđih primarnih glavobolja, poput klaster glavobolje (3), glavobolje izazvane seksualnom aktivnošću, glavobolje izazvane vježbanjem te kratkotrajnih unilateralnih neuralgiformnih napadaja s konjunktivalnom injekcijom i lučenjem suza (SUNCT).

Iako migrenu ima 6–8 % odraslih muškaraca, liječniku se javlja tek 20–30 % oboljelih, dok se u žena taj udio kreće između 40 % i 60 % (2, 4, 5). Stoga je migrena u muškaraca nedovoljno dijagnosticirana, dijelom i zato što se oni rjeđe odlučuju potražiti stručnu pomoć. Društveno ukorijenjena percepcija migrene kao „ženske bolesti“ pridonosi stigmatizaciji. U patrijarhalnom okruženju muškarci često ne govore

otvoreno o boli i izbjegavaju posjete liječniku bojeći se da će biti percipirani kao „slabi“. Posljedično se češće odlučuju na samoliječenje analgeticima.

Dodatnu poteškoću zdravstvenim radnicima predstavlja činjenica da migrena u muškaraca može imati atipičniji klinički tijek nego u žena – napadaji su često kraći, a fotofobija i fonofobija manje izražene – što otežava pravovremeno prepoznavanje i dijagnozu.

### Epidemiologija

Iako je migrena znatno češća u žena, spolne razlike u prevalenciji mijenjaju se tijekom životnog vijeka. U djetinjstvu je učestalost slična u dječaka i djevojčica, a poneka istraživanja bilježe blagu prevagu u dječaka (6). Nakon puberteta prevalencija naglo raste u djevojaka, dok u muškaraca ostaje stabilnija, pa se u odrasloj dobi bilježi omjer žena i muškaraca približno 2–3 : 1 (2, 5). U dobi između 20. i 50. godine migre-

na zahvaća oko 5 – 8 % muškaraca i 15 – 25 % žena (2, 7). Nakon menopauze prevalencija u žena postupno opada i spolne razlike postaju manje izražene, dok u muškaraca prevalencija s godinama također blago opada, ali bez naglih promjena (5). Unatoč nižoj učestalosti, migrena u muškaraca predstavlja značajan i često zanemaren zdravstveni problem.

Povezanost pojave migrene u djetinjstvu s prisutnosti u odrasloj dobi čini se izraženijom u muškaraca. Muškarci s migrenom u djetinjstvu imaju veću vjerojatnost ponovne pojave bolesti u odrasloj dobi nego žene (8), što upućuje na snažniji trajni biološki ili genetski utjecaj. Kod žena su, naprotiv, izraženiji hormonski i okolišni čimbenici koji moduliraju tijek bolesti.

Okidači migrene također se razlikuju između spolova. Muškarci češće navode fizički napor, alkohol (osobito crno vino i pivo) te izlaganje jakim svjetlosnim podražajima (9, 10). Stres ostaje najčešći okidač u oba spola, prisutan u 60 – 80 % bolesnika, no muškarci ga češće povezuju s profesionalnim i fizičkim opterećenjem (5, 9). Za razliku od njih, žene značajno češće navode hormonske čimbenike, osobito menstruaciju, koja je okidač u 20 – 25 % bolesnica (5, 11). Muškarci rjeđe prepoznaju emocionalne i metaboličke okidače poput gladovanja ili poremećaja spavanja, što može ograničiti preventivne strategije. Razumijevanje ovih razlika ključno je za individualiziran pristup liječenju i savjetovanju bolesnika.

## Genetska predispozicija

Migrena ima snažnu genetsku komponentu, a rizik za obolijevanje u srodnika prvog stupnja iznosi 34 – 57 % (12, 13). U žena genetski faktori često imaju izraženiju ekspresiju zbog interakcije s hormonskom regulacijom i serotoninским pu-

tovima, osobito u reproduktivnom razdoblju (14, 15).

Iako rjeđe obolijevaju, muškarci češće pokazuju genetsku predispoziciju za rijetke nasljedne oblike, poput obiteljske hemiplegične migrene, povezane s mutacijama u genima CACNA1A i ATP1A2. U muškaraca se učinci tih mutacija mogu jasnije očitovati zbog izostanka modulacije spolnim hormonima, dok kod žena hormonske fluktuacije mogu djelomično ublažiti fenotipski izraz (14, 16).

Studije povezanosti genoma (GWAS) pokazuju da su kod muškaraca izraženiji polimorfizmi koji utječu na vaskularnu i neurotransmitersku regulaciju, dok kod žena mutacije dodatno djeluju na hormonske modulatore i signalizaciju CGRP-a (15, 16). Ove razlike sugeriraju spolno specifične genetske i biološke putove u nastanku migrene.

## Patofiziologija

Spolne razlike u patofiziologiji migrene dijelom se objašnjavaju hormonskim utjecajima i razlikama u neurobiološkoj obradi boli (tablica 1.). U žena ključnu ulogu imaju oscilacije estrogena, osobito njihov perimenstrualni pad, koji povećava ekscitabilnost trigeminovaskularnog sustava (5, 11). Kod muškaraca zbog izostanka cikličkih hormonalnih promjena aktivnost tog sustava je stabilnija i manje modulirana estrogenim receptorima (17).

U žena hormonske fluktuacije pojačavaju nocicepciju putem TRPV1 (engl. *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) receptora i istodobno smanjuju endogenu analgeziju preko opioidnih receptora. Također se pretpostavlja da estrogeni osjetljivi TRPM3 (engl. *Transient Receptor Potential Melastatin 3*) kanali mogu pridonijeti većoj učestalosti i intenzitetu napadaja u žena (18).

TABLICA 1. Spolne razlike u patofiziologiji boli u migreni

ASPEKT	ŽENE	MUŠKARCI	KOMENTAR / MEHANIZAM
<b>Hormonska modulacija</b>	estrogen i progesteron povećavaju ekscitabilnost nociceptivnih puteva; fluktuacije tijekom menstrualnog ciklusa utječu na prag boli	stabilniji hormonski profil; manja oscilacija praga boli	estrogen pojačava TRPM3/CGRP signalizaciju, olakšava bolne napade
<b>Neurobiološki odgovor</b>	veća aktivacija moždanih regija odgovornih za bol (somatosenzorne kore, insula, anteriorni cingularni korteks)	manja aktivacija istih regija	razlike u moždanoj obradi boli mogu pojačati percepciju boli kod žena
<b>Receptori i kanali</b>	povećana ekspresija TRPM3, TRPV1 i modulacija opioidnih receptora	niža ekspresija ili manja osjetljivost	molekularni čimbenici utječu na intenzitet nociceptivne signalizacije
<b>Imunosni / upalni odgovor</b>	izraženija proinflatorna reakcija na bolne stimuluse	manja proinflatorna reakcija	upalni citokini i neuropeptidi (CGRP) pojačavaju bolne signale kod žena
<b>Psihosocijalni faktori</b>	učestalija verbalizacija boli i traženja medicinske pomoći	veća tolerancija i potiskivanje boli	društveno uvjetovane razlike

TRPV 1 – engl. *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, TRPM 3 – engl. *Transient Receptor Potential Melastatin 3*, CGRP – engl. *Calcitonin Gene-related Peptide*

*Neuroimaging* studije pokazale su spolne razlike u aktivaciji moždanih struktura uključenih u obradu boli. U muškaraca su izraženiji obrasci aktivacije insule i anteriornog cingulum, uz slabiju aktivaciju hipotalamusa, koji se smatra ključnim generatorom migrenskog napadaja (19, 20). Na neurokemijskoj razini žene pokazuju izraženije oscilacije u serotoninskim i CGRP-putovima, dok su u muškaraca te promjene blaže (5, 17). Ove razlike ukazuju da migrena u muškaraca ima drugačiji biološki supstrat, što može djelomično objasniti rjeđu prevalenciju, drukčiji klinički tijek i slabiju izraženost senzitivnih simptoma poput fotofobije i fonofobije.

## Klinička slika

Klinička slika migrene pokazuje određene spolne razlike (tablica 2.). Kod muškaraca su migrenski napadaji općenito kraći, a pridruženi simptomi poput fotofobije, fonofobije, mučnine i kutane alodinije manje izraženi nego u žena (5, 21). Muškarci češće opisuju jednostranu bol srednjeg do jakog intenziteta, ponekad s predominacijom okcipitalne lokalizacije, dok žene češće navode obostranu bol jakog intenziteta i veći broj pridruženih vegetativnih simptoma, osobito mučnine (2). Nema jasne spolne razlike u frekvenciji migrenskih napadaja (22). Aura je podjednako česta u oba spola, no neki radovi upućuju na to da muškarci imaju veću vjerojatnost za pojavu aure u ponovljenim napadajima nego žene (23). Zbog atipičnije i blaže prezentacije simptoma u muškaraca, migrena u njih nerijetko ostaje neprepoznata od strane liječnika, što pridonosi neadekvatnom načinu liječenja ove primarne glavobolje.

## Komorbidity i pridruženi rizici

Migrena se često javlja uz različite komorbidity koji se razlikuju između spolova. U muškaraca su češći kardiovaskularni rizici, poput arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca, kao i metabolički poremećaji poput pretilosti i dislipidemije (5, 21, 24). U žena su češći psihijatrijski komorbidity, osobito depresija i anksioznost (21, 24).

U velikoj epidemiološkoj studiji u Danskoj muškarci mlađi od 60 godina s migrenom imali su veći rizik od ishemijskoga moždanog udara od muškaraca bez migrene, dok su žene s migrenom mlađe od 60 godina imale povećan rizik i za nastanak srčanog infarkta i hemoragijskoga moždanog udara u odnosu na one bez migrene (25).

Muškarci s kroničnom migrenom i glavoboljom uslijed prekomjerne uporabe lijekova (GUPUL) imaju veći rizik za kardiovaskularne komplikacije, dok žene češće pokazuju izraženije psihijatrijske komorbidity i veću funkcionalnu onesposobljenost u kronificiranoj migreni (21, 24). Prepoznavanje spolno specifičnih komorbidity ključno je za personalizirano liječenje migrene.

## Farmakološka terapija

Odgovor na farmakološko liječenje migrene pokazuje određene spolne razlike premda su podatci djelomično neujednačeni (23). U akutnom liječenju triptanima učinkovitost je slična u oba spola, unatoč farmakokinetičkim razlikama, poput većega klirensa u muškaraca i viših vršnih koncentracija u žena (26, 27). Nuspojave su općenito rjeđe u muškaraca. U svakodnevnoj praksi muškarci češće rabe bezrecept-

TABLICA 2. Spolne razlike u kliničkoj slici migrene

KLINIČKI PARAMETAR	MUŠKARCI	ŽENE
Trajanje napadaja	kraći, često < 24 h	duži, često 24 – 72 h
Intenzitet boli	srednja do jaka, oštra bol	jaka, pulsirajuća bol
Lokalizacija boli	češće jednostrana, okcipitalna	češće bilateralna, frontalno-temporalna
Fotofobija	rjeđa, blaže izražena	češća, intenzivnija
Fonofobija	rjeđa, blaže izražena	češća, intenzivnija
Mučnina i povraćanje	manje izražena mučnina	češće i jače izražena mučnina
Alodinija	rjeđa	češća
Migrena s aurom / aura	podjednako česta dijagnoza/veća vjerojatnost ponavljanja aura	podjednako česta dijagnoza/manja vjerojatnost ponavljanja aura
Broj napadaja mjesečno	nejasna razlika	nejasna razlika
Traženje liječničke pomoći	rjeđe se javljaju liječniku, češće samoliječenje	češće traže liječničku pomoć

ne lijekove, dok žene češće rabe kombinirane analgetike i triptane. Nesteroidne antireumatike jednako rabe oba spola (28). U preventivnoj terapiji beta-blokatorima, antikonvulzivima i antidepresivima učinkovitost među spolovima je usporediva, no žene češće prekidaju terapiju zbog nuspojava, dok muškarci terapiju češće nastavljaju unatoč blažim nuspojavama (29, 30).

Podatci o gepantima u akutnoj terapiji migrene upućuju na nešto izraženiji učinak u žena iako novija *post hoc* analiza studije ubrogepanta pokazuje sličnu učinkovitost u oba spola (31, 32). U prevenciji migrene monoklonska protutijela usmjerena na CGRP ili njegov receptor te atogepant pokazuju usporedivu učinkovitost u muškaraca i žena (31). Profilaktičko liječenje botulinskim toksinom A također je učinkovito u oba spola, uz nešto bolji terapijski odgovor u žena nakon više ciklusa liječenja (33). Muškarci češće prekidaju liječenje ovim lijekom zbog slabijeg učinka, dok žene to češće čine zbog nuspojava. Ovi nalazi naglašavaju potrebu za spolno osjetljivim terapijskim pristupom.

## Nefarmakološki pristup

Nefarmakološki pristupi u liječenju migrene uključuju promjene životnog stila, kontrolu okidača, kognitivno-bihevioralnu terapiju (KBT), relaksacijske tehnike i fizioterapiju. Postoje indicije da muškarci i žene različito rabe ove strategije. Muškarci češće primjenjuju aktivne strategije samopomoći, poput regulacije tjelesne aktivnosti, izbjegavanja poznatih okidača (alkohol, fizički napor) i strategija samoliječenja, dok žene češće traže nefarmakološke intervencije stručnih osoba, poput KBT-a, *biofeedbacka* i relaksacijskih tehnika (34). Studije pokazuju da muškarci imaju nižu stopu uključenosti u strukturirane programe prevencije migrene, što može doprinijeti sporijem smanjenju učestalosti napadaja i većem riziku od kronifikacije (35). Pristupi usmjereni na prilagodbu načina života, kontrolu stresa i rutinsku tjelesnu aktivnost učinkoviti su u oba spola, ali prilagođavanje metoda i komunikacija prema spolu može djelovati na adherenciju i bolji terapijski učinak (34, 35).

## Prognoza liječenja

Prognoza liječenja migrene pokazuje umjerene spolne razlike. Akutna učinkovitost triptana i nesteroidnih antireumatika slična je u muškaraca i žena. Međutim, muškarci često kasnije započinju specifično liječenje zbog rjeđeg traženja liječničke pomoći, što može negativno utjecati na dugoročne ishode.

U preventivnom liječenju muškarci imaju bolju adherenciju zbog niže učestalosti nuspojava ili slabije percepcije nastanka nuspojava povezanih s lijekovima, dok žene češće prekidaju preventivnu terapiju zbog nuspojava ili hormonskih fluktuacija. Kronična migrena i GUPUL u muškaraca češće ostaju neprepoznate, što može produžiti trajanje bolesti i povećati rizik od komplikacija. Žene, pak, imaju češće veći stupanj funkcionalne onesposobljenosti zbog migrene (21, 24). Sveukupno, spol utječe na dugoročne ishode putem bioloških, kliničkih i socijalno-bihevioralnih čimbenika.

## Zaključak

Migrena u muškaraca, iako rjeđa nego u žena, predstavlja značajan i često podcijenjen javnozdravstveni problem. Muškarci se razlikuju od žena u epidemiologiji, kliničkoj slici, okidačima, genetskoj predispoziciji i patofiziologiji, što se odražava i na dijagnostiku, liječenje i prognozu bolesti. Napadaji su u njih kraći, s manje izraženim pridruženim simptomima, a okidači poput fizičkog napora i alkohola češće su prisutni nego hormonski okidači. Muškarci se rjeđe podvrgavaju dijagnostičkoj obradi i češće se oslanjaju na samoliječenje, dok farmakološki i nefarmakološki pristupi pokazuju sličnu učinkovitost u oba spola, uz razlike u adherenciji i percepciji nuspojava. Razumijevanje ovih spolno specifičnih obilježja ključno je za pravovremenu dijagnozu, individualizirani terapijski pristup i smanjenje rizika od kronifikacije migrene i interferencije s komorbiditetima.

## LITERATURA

1. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache--head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia*. 2000 Dec;20(10):900-6. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00145.x.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
3. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008 Jun;28(6):614-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x.
4. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys. *Headache*. 2021 Jan;61(1):60-68. doi: 10.1111/head.14024.
5. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
6. Abu-Arafah I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088-97. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x.
7. GBD 2016 Headache Collaborators. 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 Nov;17(11):954-976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00380-X.
8. Furnham A, Cheng H. Childhood onset of migraine, gender, psychological distress and locus of control as predictors of migraine in adulthood. *Psychol Health Med*. 2023 Jul-Dec;28(8):2045-2057. doi: 10.1080/13548506.2022.2129083.
9. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May;27(5):394-402. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x.
10. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1366-70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01753.x.
11. MacGregor EA. *Migraine in women*. 2nd Edition; Martin Dunitz, an imprint of Taylor & Francis Group, London, 2003.
12. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache*. 2002 May;42(5):332-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02102.x.
13. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995 Aug 26;311(7004):541-4. doi: 10.1136/bmj.311.7004.541.
14. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G i sur. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2013 Aug;45(8):912-917. doi: 10.1038/ng.2676.
15. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM i sur. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012 Jun 10;44(7):777-82. doi: 10.1038/ng.2307.
16. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM i sur. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):543-52. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81373-2.
17. Labastida-Ramírez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, Maassen-VanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia*. 2019 Mar;39(3):435-444. doi: 10.1177/0333102417739584.
18. Krivoshein G, Rivera-Mancilla E, MaassenVanDenBrink A, Ginia-tullin R, van den Maagdenberg AMJM. Sex difference in TRPM3 channel functioning in nociceptive and vascular systems: an emerging target for migraine therapy in females? *J Headache Pain*. 2025 Feb 24;26(1):40. doi: 10.1186/s10194-025-01966-9.
19. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2546-59. doi: 10.1093/brain/aww175.
20. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93. doi: 10.1093/brain/aww097.
21. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC i sur. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1456-70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x.
22. Fitzek MP, Boucherie DM, de Vries T, Handtmann C, Fathi H, Ralfaelli B i sur. Migraine in men. *J Headache Pain*. 2025 Jan 3;26(1):3. doi: 10.1186/s10194-024-01936-7.
23. Chalmer MA, Kogelman LJA, Callesen I, Christensen CG, Techlo

- TR, Møller PL i sur. Sex differences in clinical characteristics of migraine and its burden: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2023 Jun;30(6):1774-1784. doi: 10.1111/ene.15778.
24. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches)--clinical lessons. *Headache*. 2006 Oct;46 Suppl 3:S144-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00566.x.
  25. Fuglsang CH, Pedersen L, Schmidt M, Vandenbroucke JP, Bøtker HE, Sørensen HT. Migraine and risk of premature myocardial infarction and stroke among men and women: A Danish population-based cohort study. *PLoS Med*. 2023 Jun 13;20(6):e1004238. doi: 10.1371/journal.pmed.1004238. Erratum in: *PLoS Med*. 2024 Feb 13;21(2):e1004353. doi: 10.1371/journal.pmed.
  26. Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, Sternieri E. Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment. *J Headache Pain*. 2011 Feb;12(1):5-12. doi: 10.1007/s10194-010-0258-4.
  27. van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, Terwindt GM, MaassenVanDenBrink A. Sex Differences in Response to Triptans: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Jan 26;96(4):162-170. doi: 10.1212/WNL.00000000000011216.
  28. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Gender-related differences in migraine. *Neurol Sci*. 2020 Dec;41(Suppl 2):429-436. doi: 10.1007/s10072-020-04643-8.
  29. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):575-83. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124.
  30. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20.
  31. Porreca F, Navratilova E, Hirman J, van den Brink AM, Lipton RB, Dodick DW. Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. *Cephalalgia*. 2024 Mar;44(3):3331024241238153. doi: 10.1177/03331024241238153. Erratum in: *Cephalalgia*. 2024 Jun;44(6):3331024241254952. doi: 10.1177/03331024241254952.
  32. Goadsby PJ, Jürgens TP, Brand-Schieber E, Nagy K, Liu Y, Boinpally R i sur. Efficacy of ubrogepant and atogepant in males and females with migraine: A secondary analysis of randomized clinical trials. *Cephalalgia*. 2025 Feb;45(2):3331024251320610. doi: 10.1177/03331024251320610.
  33. Ornello R, Ahmed F, Negro A, Miscio AM, Santoro A, Alpuente A i sur. Is There a Gender Difference in the Response to onabotulinumtoxinA in Chronic Migraine? Insights from a Real-Life European Multicenter Study on 2879 Patients. *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):1605-1618. doi: 10.1007/s40122-021-00328-y.
  34. Vekhter D, Robbins MS, Minen M, Buse DC. Efficacy and feasibility of behavioral Treatments for migraine, headache, and pain in the acute care setting. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24:66. doi: 10.1007/s11916-020-00899-z.
  35. Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neurol Sci*. 2003 May;24 Suppl 2:S80-5. doi: 10.1007/s100720300048.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.  
 Klinika za neurologiju KBC Osijek  
 J. Huttlera 4, 31 000 Osijek  
 e-mail: davor.janculjak@kbco.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

19. studenoga 2025./November 19, 2025

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

22. prosinca 2025./December 22, 2025

