

# Primer Baş Ağrısı Olan ve Olmayan Obez Çocuklarda Antropometrik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

## Comparison of Anthropometric and Biochemical Parametres in Obese Children with and without Primary Headache

Onur AKIN<sup>Ⓞ</sup>, Mutluay ARSLAN<sup>Ⓞ</sup>

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, primer baş ağrısı olan ve olmayan obez çocukların fizik inceleme ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmasıydı.

**Gereç ve Yöntem:** 2013-2018 yılları arasında pediatrik endokrinoloji ve pediatrik nöroloji polikliniklerine başvurmuş, primer baş ağrısı olan 8-18 yaş arası 161 obez çocuğun (90 kız, 71 erkek) dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar gerilim tipi baş ağrısı ve migren baş ağrısı olan çocuklar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Primer baş ağrısı olmayan obez çocuklar ise kontrol grubuna dâhil edildi. Gruplar arasında laboratuvar ve oksolojik tüm veriler karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Obez hastaların 29'unda migren, 35'inde gerilim tipi baş ağrısı mevcuttu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi standart sapma skoru, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri açısından da fark saptanmadı. Migreni olan obez çocuklarda düşük dansiteli lipoprotein ve total kolesterol değerleri primer baş ağrısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu.

**Sonuç:** Obez çocuklarda kolesterol yüksekliği ile migren arasında olası bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle migreni olan obez çocuklarda kan yağlarının dikkatle takip edilmesini öneriyoruz.

**Anahtar kelimeler:** gerilim baş ağrısı, lipid, migren baş ağrısı, obez

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of our study was to investigate the physical examination and laboratory findings in obese children with or without primary headaches.

**Material and Methods:** A total of 161 obese children, aged 8-18 years, (90 female and 71 male) with primary headache, admitted to pediatric endocrinology and pediatric neurology department between 2013 and 2018 were evaluated retrospectively. Participants were divided into subgroups as with tension headache and migraine headache. Obese children without primary headache were included in the control group. Laboratory and oxologic data were compared between the groups.

**Results:** Twenty-nine obese children had migraine and 35 had tension type headache. There was no statistically significant difference between the groups with respect to gender, age, body mass index, body mass index standard deviation score, waist circumference and hip circumference. Low-density lipoprotein-cholesterol and total cholesterol levels were significantly higher in obese children with migraine headache compared to group without primary headache. There was no difference between the groups in terms of other biochemical parameters.

**Conclusion:** There is a probable relationship between cholesterol elevation and migraine headache in obese children. For that reason, we recommend that blood lipids should be followed carefully in obese children with migraine headache.

**Keywords:** lipid, obese, migraine headache, tension headache

**Alındığı tarih:** 20.06.2018

**Kabul tarihi:** 03.09.2018

**Yazışma adresi:** Uz. Dr. Onur Akın, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği, Etlik, Keçiören / Ankara

**e-posta:** onur3034@hotmail.com

**Yazarların ORCID bilgileri:**

O. A. 0000-0002-8430-5519, M. A. 0000-0002-6520-1810

## GİRİŞ

Çocukluk çağı obezitesi prevalansı her geçen gün artan ve her sistemi etkileyen komplikasyonlarla anılan önemli sağlık sorunlarından biridir <sup>(1,2)</sup>. Primer baş ağrıları da çocukluk döneminde özellikle okul çağından itibaren başlayan ve yaşla birlikte prevalansı artan sık bir bulgudur <sup>(3,4)</sup>. Bu iki yaygın görülen sağlık sorunun birlikteliğinin de sık olduğu özellikle yetişkinler de ortaya konmuştur <sup>(5)</sup>. Çocuklarda yapılan çalışmalar da vücut kitle indeksi (VKİ) ile baş ağrısı arasında bir korelasyon olduğunu, obezlerde baş ağrısı sıklığının arttığını göstermektedir <sup>(6,7)</sup>.

Obezite ile baş ağrısının ilişkisinin nedenlerine yönelik çok sayıda spekülasyon olmakla birlikte, net bir neden ortaya konamamıştır. Çalışmamızda, primer baş ağrısı olan ve olmayan obez hastalarımızın fizik muayene ve laboratuvar bulgularını karşılaştırarak, obezite ve baş ağrısı arasında ilişkinin nedensel boyutu araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız kapsamında 2013-2018 yılları arasında Pediatrik Endokrinoloji veya Pediatrik Nöroloji polikliniklerimize başvurmuş, 8-18 yaş arası primer baş ağrısı olan 64 ve kontrol grubu olarak baş ağrısı olmayan 97, toplam 161 obez çocuğun (90 kız, 71 erkek) dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Dosyaları incelenen hastaların tümüne antropometrik ölçümler aynı araştırmacı tarafından uygulanmıştı ve ölçümler ayakkabısız, yalnızca iç çamaşırını giymiş olarak yapıldı. Vücut ağırlığı 100 g'a kadar hassas ölçüm yapabilen dijital tartı (SECA 841, Hamburg, Germany) kullanılarak ölçüldü. Boy uzunluğu ölçümünde ise 0.1 cm'ye kadar hassas ölçüm yapabilen duvara monte stadyometre kullanıldı. VKİ boy/ağırlık<sup>2</sup> formülüyle hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup> birimiyle belirtildi. Yaş grupları arasındaki değerlendirmeleri sağlayabilmek için yaşa ve cinsiyete göre hazırlanmış eğriler kullanılarak VKİ standart sapma skoru (VKİ-SSS) hesaplandı <sup>(8)</sup>. Vücut kitle indeksinin (VKİ) 95 persentilin üzerinde olması obezite olarak tanımlandı.

Çalışmaya pubertesi başlayan obez hastalar dâhil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; nörolojik, endokrinolojik ve depresyon başta olmak üzere psiki-

yatrik hastalıkları olan, kronik ilaç kullanımı öyküsü ve uyku apnesi bulgusu olması idi. Ayrıca hipertansiyon, enfeksiyon, kitle gibi sekonder baş ağrısı nedenleri de dışlandı.

Açlık plazma glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), serum trigliserit (TG), total kolesterol (TK) and yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol (YDL) düzeyleri enzimatik olarak otoanalizör (Beckman AU5400, Beckman Coulter Inc., A.B.D.) yardımıyla ölçüldü. Düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol (DDL) düzeyi ise Friedewald denklemi ile hesaplandı. Açlık plazma insulin düzeyi ise ELISA methodunu kullanan otomatize immunoassay analizör (E170; Roche Diagnostics, USA) ile belirlendi. ID, homeostasis model of assessment (HOMA): açlık glukoz (mg/dL) × açlık insulin (IU/mL)/405 formülü ile hesaplandı <sup>(9)</sup>.

Baş ağrısı olan hastaların klinik özelliklerine göre baş ağrısı tipleri sınıflandırıldı. Sınıflama için uluslararası baş ağrısı derneğinin baş ağrısı sınıflama komitesine ait kriterler kullanıldı <sup>(7)</sup> (ek materyal olarak ICD 3β uluslararası baş ağrısı kriterlerine göre, migren ve gerilim tipi baş ağrısı kriterleri verilmeli). Gerilim tipi baş ağrısı ve migren baş ağrısı olan çocuklar iki ayrı grup olarak ayrıldı. Baş ağrısı olmayan obez çocuklar ise kontrol grubuna dâhil edildi.

## İstatistiksel çözümleme

Tanımlayıcı istatistikte, kategorik veriler için sayı ve yüzdelere, devamlı veriler için ortalama ± standart sapma kullanıldı. Obez gruplar ve kontrol grubu, kategorik veriler için ki-kare ( $\chi^2$ ), devamlı veriler için ise Student t testi ile karşılaştırıldı. Her bir grubun ortalamaları ANOVA test ile karşılaştırıldı. Tukey's post hoc test aralarında anlamlı fark çıkan grupların değerlendirilmesinde kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon, Pearson analizi ile değerlendirildi. Windows ile uyumlu Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 15.0 versiyonu ile analizler gerçekleştirildi. Anlamlı fark değerlendirmesi için p değerinin <0.05 olması gerekli kabul edildi.

Tüm hasta ailelerinden onam formu alındı. Çalışmaya Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 13.12.2017 tarih ve

2012-KAEK-15/1556 nolu etik onay verildi. Çalışmada "Helsinki Anlaşması'nda" belirlenen ilkelere uyulmuştur.

## BULGULAR

Obez hastaların 29 (%45,3)'unda migren, 35 (%54,7)'inde gerilim tipi baş ağrısı mevcuttu. Primer baş ağrısı olan obez hastalar, kontrol grubu olarak baş ağrısı olmayan 97 obez çocuk ile karşılaştırıldı. Baş ağrısı olan çocukların %56,2'si kızdı. Kontrol grubunda bu oran %55,2 olarak saptandı. Cinsiyet açısından baş ağrısı olan ve olmayan obez çocuklar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Gruplar arasında yaş, VKİ, VKİ SSS, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri açısından da fark saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1. Baş ağrısı varlığı ve tipine göre gruplanmış hastaların oksolojik özellikleri.**

|                            | Obez                         |             |              |
|----------------------------|------------------------------|-------------|--------------|
|                            | Gerilim tipi baş ağrısı N=35 | Migren N=29 | Kontrol N=97 |
| Yaş (yıl) *                | 13.2±1.9                     | 13.1±2.4    | 12.9 ± 1.4   |
| Cinsiyet (K/E) *           | 20/15                        | 16/13       | 54/43        |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) * | 29.7±3.8                     | 30.5±2.9    | 30.6±3.1     |
| VKİ-SSS *                  | 2.0±0.2                      | 2.1±0.2     | 2.1±0.3      |
| Bel çevresi (cm)*          | 84.3±3.5                     | 84.2±3.1    | 84.5±5.7     |
| Kalça çevresi (cm) *       | 97.8±7.9                     | 98.6±8.1    | 99.5±9.2     |

\* İstatistiksel olarak anlamlı fark yok.

VKİ, vücut kitle indeksi; VKİ-SSS, vücut kitle indeksi standart sapma skoru.

Baş ağrısı varlığı ve tiplerine göre ayrılan gruplar arasında biyokimyasal değerler de karşılaştırıldı. Açlık kan şekeri, YDL, TG, HOMA-IR, açlık plazma insülini, ALT, AST, üre, kreatinin, ürik asit açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2'de kontrol grubunda trigliserit anlamlı düşük, gerilim tipi baş ağrısında ürik asit anlamlı yüksek görünüyor.). Bunun yanında migreni olan obez çocuklarda DDL ve TK değerleri baş ağrısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla p=0,02, p=0,04 post hoc analizde hangisinin bu anlamlılığı gösterdiği belirtilmesi iyi olur, tabloda olmasa bile sonuçlarda). Gerilim tipi baş ağrısı ve migreni olan hastalar arasında ise DDL ve TK açısından fark saptanmadı (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, migreni olan obez çocuklarda TK ve DDL düzeylerinin baş ağrısı olmayan obez çocuklara göre yüksek olduğu belirlendi. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ise migren ve kontrol gruplarından farklı olan bir bulgu saptanmadı. Bazı çalışmalarda da obezitenin baş ağrısı tiplerinden daha çok migren ile ilişkili olduğu, gerilim tipi baş ağrısı ile korelasyon göstermediği ortaya konmuştur <sup>(10,11)</sup>. Migren ile obezite arasındaki ilişkiye de neden olarak çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür. Hem iştah yönetimi hem de migren patogenezinde yeri olması nedeniyle hipotalamusun ortak etiyolojinin merkezinde olabileceği speküle edilmiştir <sup>(12)</sup>. Diğer bir ortak nedenin

**Tablo 2. Baş ağrısı varlığı ve tipine göre gruplanmış hastaların biyokimyasal parametreleri.**

|                                | Obez                         |             |              | p      |
|--------------------------------|------------------------------|-------------|--------------|--------|
|                                | Gerilim tipi baş ağrısı N=35 | Migren N=29 | Kontrol N=97 |        |
| Açlık Kan Şekeri (mg/dL)       | 91.7±7.9                     | 92.3±8.3    | 90.8±9.0     | 0.18   |
| Açlık Plazma İnsülini (µIU/mL) | 17.6±9.4                     | 15.1±8.3    | 16.9±7.9     | 0.21   |
| HOMA-IR                        | 3.7±3.1                      | 3.8±2.8     | 3.7±2.9      | 0.31   |
| ALT (U/L)                      | 25.6±8.3                     | 27.1±9.4    | 26.9±7.9     | 0.21   |
| AST (U/L)                      | 27.7±7.1                     | 28.8±8.8    | 29.7±8.1     | 0.31   |
| TG (mg/dL)                     | 124.9±42                     | 122.0±45.4  | 119.8±47.2   | 0.09   |
| TK (mg/dL)                     | 168.7±27.6                   | 174.6±23.9  | 166.1±21.0   | 0.04 * |
| DDL (mg/dL)                    | 104.9±26.8                   | 109.1±24.0  | 102.1±24.3   | 0.02 * |
| YDL (mg/dL)                    | 39.5±5.9                     | 41.2±6.1    | 43.1±5.8     | 0.08   |
| Üre (mg/dL)                    | 19.5±5.4                     | 21.4±5.9    | 23.2±6.8     | 0.10   |
| Kreatinin (mg/dL)              | 0.7±0.2                      | 0.7±0.3     | 0.8±0.2      | 0.36   |
| Ürik Asit (mg/dL)              | 6.1±2.1                      | 5.8±2.2     | 5.7±1.8      | 0.09   |

VKİ, vücut kitle indeksi; VKİ-SSS, vücut kitle indeksi standart sapma skoru; HOMA-IR, homeostasis model of assessment-insulin resistance; TG, trigliserit; TK, total kolesterol; DDL, düşük dansiteli lipoprotein; YDL, yüksek dansiteli lipoprotein. Veriler mean ± SD şeklinde sunulmuştur.

\*: Migren ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark.

diyet olabileceği düşünülmüştür. Obez çocukların sıkça tükettiği atıştırma malzemeleri, çikolata, dondurma gibi gıdaların migreni tetiklediğine vurgu yapılmıştır (13). Obezlerde sık görülen bir davranış olan televizyon başında fazla kalmanın da migren tetikleyicisi olduğu bildirilmiştir (14). Ancak bu ortak faktörler migreni oluşturmaktan çok atak sıklığını arttıran tetikleyici unsurlar olarak dikkat çekmektedir. Yapılan bir çalışma ise çocuklarda obezitenin migren sıklığını arttırdığı ancak şiddetini etkilemediğini göstermiştir (15).

Bazı yetişkin çalışmalarında, kan yağlarının yüksek olması migren ile ilişkili gösterilmiştir (16). Yaşı 50 ve üzerinde olan hastalar ile yapılmış bir çalışmada, total kolesterol düzeyinin migren ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (17). Genç yetişkinlerin dâhil edildiği bir çalışmada ise migreni olan hastalarda DDL ve TK kolesterol düzeyleri bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (18). Kan yağları ile baş ağrısı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek çocuk çalışmasında ailesel lipoprotein bozuklukları, özellikle DDL yüksekliği ve YDL düşüklüğü ile çocukluk çağı migreninin ilişkisi gösterilmiştir (19).

İnflamasyon, vasküler disfonksiyon ve kortikal iritabilite migren patogenezinin sorumlu tutulan başlıca mekanizmaları olarak öne sürülmektedir (20). Kan yağlarının bu patogeneze etkisini trombosit agregasyonu ve inflamasyonu artırarak gösteriyor olabileceği düşünülmektedir (21). Platelet agregasyonu sonrası plateletlerden serotonin salındığı, artan serotonin düzeyinin ise lökotrien ve prostaglandin kaskadının başlatılabileceği speküle edilmiştir. Artan prostaglandin ve lökotrienler ise vazodilatasyona neden olarak migren ağrılarının temelini oluşturabileceği düşünülmektedir (16). Kan yağlarındaki yüksekliklerin periferik damarlarda da dilatasyona neden olabileceği bildirilmiştir (22).

Kan yağlarından fakir diyetin baş ağrısı görülme sıklığını ve şiddetini düşürdüğü gösterilmiştir. Başta linoleik asit olmak üzere prostaglandin prekürsörü olan yağ asitlerinin azalmasının önemli bir etken olabileceği düşünülmüştür (23). Bunun yanında hiperlipidemi tedavisinde kullanılan niasinin migren tedavisinde yararlı olabileceği söylenmiştir (24).

Çalışmamızın retrospektif kurgusu en önemli kısıtlayıcı faktördür. Bu kurgudan dolayı kan yağları ile migren arasındaki ilişkiyi neden sonuç ilişkisi içerisinde sunmak olası olmamaktadır. Ayrıca çalışmada anlamlı sonuç çıkan migren grubunda örneklemimiz geniş değildi. Buna rağmen anlamlı bir fark ortaya konabildi. Çalışmanın kontrol gruplu tasarımı ise obez çocuklarda baş ağrısı ile ilişkili faktörleri denetlememizde kolaylık sağladı.

Sonuç olarak, çalışmamız kolesterol yüksekliğinin obez çocuklarda migren ile ilişkili olduğunu gösterebilir. Bu nedenle migreni olan özellikle obez çocuklarda kan yağlarının dikkatle takip edilmesini öneriyoruz. Bunun yanında, kan yağlarını düşürmeye yönelik müdahalelerin migren tedavisine katkı sağlama olasılığını değerlendirmek için geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalar yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Unger R, Kreeger L, Christoffel KK. Childhood obesity. Medical and familial correlates and age of onset. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990;29(7):368-73. <https://doi.org/10.1177/000992289002900701>
2. Twarog JP, Politis MD, Woods EL, Daniel LM, Sonnevile KR. Is obesity becoming the new normal? Age, gender and racial/ethnic differences in parental misperception of obesity as being 'About the Right Weight'. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(7):1051-5. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.40>
3. Brna PM, Dooley JM. Headaches in the pediatric population. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(4):222-30. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.09.003>
4. Lewis DW. Headaches in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):625-32.
5. 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(2):219-34. <https://doi.org/10.1111/head.12296>
6. Pinhas-Hamiel O, Frumin K, Gabis L, et al. Headaches in overweight children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):659-63. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.88>
7. 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(8):712-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee244>
8. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-93. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2183>

9. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*. 2004;114(6):1569-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0649-F>
10. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006;67(2):252-7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225052.35019.f9>
11. Jahromi SR, Abolhasani M, Meysamie A, Togha M. The effect of body fat mass and fat free mass on migraine headache. *Iran J Neurol*. 2013;12(1):23-7.
12. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J*. 1980;281(6241):658-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.281.6241.658>
13. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*. 2003;28(1):9-15. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00466-6)
14. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(3):360-5. <https://doi.org/10.1001/archpedi.155.3.360>
15. Kinik ST, Alehan F, Erol I, Kanra AR. Obesity and paediatric migraine. *Cephalalgia*. 2010;30(1):105-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01907.x>
16. Harel Z, Gascon G, Riggs S, Vaz R, Brown W, Exil G. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolesc Health*. 2002;31(2):154-61. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(02\)00349-X](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(02)00349-X)
17. Monastero R, Pipia C, Cefalu AB, et al. Association between plasma lipid levels and migraine in subjects aged > or =50 years: preliminary data from the Zabut Aging Project. *Neuro Sci*. 2008;29 Suppl 1:S179-81. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0919-0>
18. Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, et al. Lipid profile in normal weight migraineurs - evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):419-25. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02861.x>
19. Glueck CJ, Bates SR. Migraine in children: association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics*. 1986;77(3):316-21.
20. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.016>
21. Sener A, Ozsavci D, Oba R, Demirel GY, Uras F, Yardimci KT. Do platelet apoptosis, activation, aggregation, lipid peroxidation and platelet-leukocyte aggregate formation occur simultaneously in hyperlipidemia? *Clin Biochem*. 2005;38(12):1081-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.09.005>
22. Gokce N, Duffy SJ, Hunter LM, Keaney JF, Vita JA. Acute hypertriglyceridemia is associated with peripheral vasodilation and increased basal flow in healthy young adults. *Am J Cardiol*. 2001;88(2):153-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01610-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01610-1)
23. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med*. 1999;8(5):623-30. <https://doi.org/10.1089/jwh.1.1999.8.623>
24. Velling DA, Dodick DW, Muir JJ. Sustained-release niacin for prevention of migraine headache. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(6):770-1. <https://doi.org/10.4065/78.6.770>