

# MİGREN İLE SERUM VİTAMİN D DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

## Relationship Between Migraine and Serum Vitamin D Level

Sibel ÇIPLAK<sup>1</sup>, Ahmet ADIGÜZEL<sup>2</sup>, Yüksel KABLAN<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** D vitamini; immün cevabı, endotel fonksiyonu ve hücre proliferasyonu düzenlenmesi yanında anti-inflamatuar ve antioksidan fonksiyonları bulunabilen bir hormondur. Bu çalışmamızda amacımız, ülkemizde sık görülen yaşam kalitesini ve çalışma hayatını olumsuz etkileyen migrenin etyopatogenezine ışık tutmak ve gelecekte tedavisine katkı sağlayabilmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Migren tanısı alan 50 hasta ile 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunda serum vitamin D [25(OH)vit D], parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Migrenli hastalarda D vitamini düzeyi ortalama 18,51±12,05 ng/ml iken kontrol grubunda 12,82±9,06 ng/ml olup, p=0,005 saptandı. Kalsiyum ve albümin düzeyi ise migren hastalarında daha düşük bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda migren hastalarında D vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Birçok çalışmada D vitamini epizodik migrenli hastalarda düşük saptanmış olmasına rağmen çok sayıda çalışmada da bir ilişki saptanamamıştır ve az sayıda çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi D vitamini düzeyi yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak migren, kalsiyum ve D vitamini arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Bu ilişki belirlenmesi için randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra moleküler düzeyde çalışmaların da yapılması patogenezele ilgili daha net bilgiler verebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Baş Ağrısı; D Vitamini; Kalsiyum ; Migren

### ABSTRACT

**Objective:** Vitamin D is a hormone that regulates immune response, endothelial function and cell proliferation as well as carrying anti-inflammatory and antioxidant functions. The purpose of this study is to enlighten the etiopathogenesis of migraine, which is observed frequently in our country affecting life quality and working life. It is also expected to contribute to its treatment in the future.

**Material and Methods:** 50 patients with migraine and 50 healthy individuals as the control group were included in the study. Serum vitamin D [25(OH)vit D], parathormone, calcium, phosphorus and albumin levels were studied in the patient and control groups.

**Results:** The mean level of vitamin D was 18.51 ± 12.05 ng/ml in the patients with migraine and 12.82 ± 9.06 ng/ml in the control group, and the statistical difference between them was p=0.005. Calcium and albumin levels were lower in the patients with migraine.

**Conclusion:** Vitamin D levels were detected to be higher in migraine patients. Although many studies found out that vitamin D was low in patients with episodic migraine, no relationship was found in many studies, and a small number of studies found a high level of vitamin D as in our study. In conclusion, the relationship between migraine, calcium and vitamin D is still not fully known. For the determination of this relationship, randomized controlled studies, as well as studies at the molecular level, may provide more clear information about the pathogenesis.

**Keywords:** Headache; Vitamin D; Calcium; Migraine

<sup>1</sup>Nöroloji Kliniği,  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Malatya

<sup>2</sup>Nöroloji Kliniği, Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi,  
Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
Diyarbakır

<sup>3</sup>Nöroloji Anabilim Dalı,  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Malatya

Sibel ÇIPLAK, Uzman Dr.  
(0000-0002-2304-8125)

Ahmet ADIGÜZEL, Uzman Dr.  
(0000-0001-5197-7063)

Yüksel KABLAN, Prof. Dr.  
(0000-0002-5581-2968)

### İletişim:

Dr. Ahmet ADIGÜZEL  
Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Diyarbakır

**Telefon:** +90 412 258 0060-2304

**e-mail:** dr.aadiguzel@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 26.05.2020

Kabul tarihi/Accepted: 30.09.2020

**DOI:** 10.16919/bozoktip.738761

Bozok Tıp Derg 2020;10(4):1-6

Bozok Med J 2020;10(4):1-6

## Giriş

Migren, santral sinir sisteminin (SSS) artmış eksitabilitesine bağlı gelişen, sık rastlanılan ve işlevsellikte ciddi kısıtlılığa yol açan multifaktöriyel, nörovasküler primer baş ağrısı bozukluğudur (1). Migren patogenezi karmaşık ve çok yönlü olmakla birlikte, temel olarak; merkezi ağrı yollarının hipersensitizasyonu ile birlikte reaktif vazodilatasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu ve steril enflamasyon nedeniyle serebral kan akışının azalması rol oynamaktadır (2). D vitamini [25-OH vitamin D3=depo formu, 1.25(OH)2D3=aktif formu]; karaciğerde ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayan ve vücutta birçok fonksiyonu olan endojen, sekosteroid yapılı, hidrofobik bir hormondur. İnsan vücudunda birçok düzenleyici ve fonksiyonel görevleri vardır (3). Vitamin D; kemik, böbrek, bağırsak ve paratiroid bezler üzerine fizyolojik etkiler göstererek kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenlemektedir (4). Vitamin D; sinir sisteminde hücre proliferasyonu, diferansiyonu, nöroplastisite ve nörotransmisyonunda çeşitli roller almakta olup nöroprotektif, immünomodülatör ve nörotrofik etkiye sahiptir (5). Literatürde migren ile D vitamini ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkili olup az sayıda yapılan çalışmada; migren ile D vitamini arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmişken iken bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada migren tanısı alan hastaların serum D vitamini düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı sonuç olarak anti-enflamatuvar ve anti-oksidan olduğu bilinen D vitamini düzeyindeki değişikliklerin migren etyopatogenezinde etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve albumin düzeyleri ile D vitamini arasındaki fizyolojik ilişki nedeniyle bu parametrelerin de her iki grup arasında karşılaştırılması planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Çalışma yöntemi

Bu çalışma prospektif, olgu-kontrol araştırması olarak planlanmıştır. Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu protokol kodu 2016/118 ile etik onayı alınmıştır.

### Çalışma grubu

Bu çalışmaya Mart 2016-Nisan 2017 arasında baş ağrısı

polikliniğinde migren tanısı almış, 50 hasta ve 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalarda bilinen ek kronik nörolojik hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, guatr gibi sistemik hastalık öyküsü yoktu. Çalışmaya dahil edilen bireylerin hastalık öyküsü, laboratuvar sonuçları ve hastane kayıtlarına göz önünde bulundurulurak karar verildi. Hasta grubuna migren tanısı Uluslararası Başağrısı Derneği tarafından yapılan 2013 tanı kriterlerine dayanmaktadır.

### Laboratuvar testi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kan alınarak vitamin D (serum 25(OH) vit D), parathormon, kalsiyum, fosfor ve albumin düzeyleri incelendi. Kalsiyum, fosfor, albümin; Abbott® Arcitech C 16000 model cihaz ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. D vitamini; Roche® 411 model cihaz ile çalışıldı. Migrenli hastalarda D vitamini için kan tanı koyulduğu zaman alındı. Parathormon; Bechman® Dxl model hormon cihazı ile çalışıldı.

Vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında ise D vitamini eksikliği, 20-32 ng/ml ise D vitamini yetersizliği, 32-100 ng/ml ise normal şeklinde değerlendirildi. Parathormon: 10-75 pg/ml, Kalsiyum: 8.8-10 mg/dl, Fosfor: 2.7-4.3 mg/dl, Albümin: 3.5-5 mg/dl arasında normal kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri de analiz edildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde; verilerimizi SPSS® 17.0 paket programı kullanarak analiz ettik. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde Student t ve ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile analiz yapılmıştır. Kalsiyum, fosfor, albümin; Student T-Test ile parathormon ve vitamin D ise Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. p değeri 0.05'den düşük olanların istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

## BULGULAR

Migren hastalarında ve kontrol grubunda D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor ve albümin değerleri incelendiğinde; migren hastalarının 35'inde (%70)

D vitamini seviyesi 20 ng/ml'nin altında idi (D vitamini eksikliği). Hastaların 7'sinde (%14) 20-32 ng/ml arasında (D vitamini yetersizliği) ve 8'inde (%16) ise 32 ng/ml'den fazla bulundu. Hastaların D vitamini ortalaması  $18.51 \pm 12.05$  ng/ml şeklinde tespit edildi. Kontrol grubuna baktığımızda 44'ünde (%88) D vitamini 20 ng/ml'nin altında (D vitamini eksikliği), 5'inde (%10) 20-32 ng/ml arasında (D vitamini yetersizliği) ve 1'inde (%2) 32 ng/ml'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Kontrol grubunun D vitamini ortalaması  $12.82 \pm 9.06$  ng/ml idi. Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada migrenli hastalarda D vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $18.51$ 'e karşılık  $12.82$ ) ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.005$ ) (Tablo 1-2).

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırma sonucunda kalsiyum ( $p=0.001$ ) ve albumin ( $p=0.03$ ) değerlerinde hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu buna karşılık fosfor düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p=0.544$ ). Parathormon düzeyleri açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.639$ ).

Çalışmamızın migren ve kontrol grubunun karşılaştırılan D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor ve albumin düzeyleri de incelenmiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulgusu; migrenli hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vitamin D düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, serum kalsiyum düzeylerinin ise anlamlı derecede düşük saptanmasıdır. Mottaghi ve ark. yaptığı bir çalışmada serum 25(OH)D3'ün

yüksek seviyesi, günlük baş ağrısı oranı ile daha fazla ilişkili görülürken serum D vitamini düzeyi ve migren şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine moleküler düzeyde yaptıkları başka bir çalışmada; D vitamini reseptör polimorfizmlerinin, aurasız migren ve aynı zamanda baş ağrısı şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Wheeler tarafından yapılan bir çalışmada, migren hastalarının %40'ının, D vitamini eksikliğine sahip olduğu bildirilmiştir (7). İki vaka raporu sunulan başka bir çalışmada da; migrenli olan hastalarda D vitamini ve kalsiyum tedavisi verilmesinin, migren şiddeti ve sıklığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (8). Çayır ve ark. yaptığı çalışmada 8-16 yaş migren tanılı, 53 çocuk hastada amitriptiline ek olarak D vitamini tedavisi verilmesinin migren ataklarının sıklığına etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak anti migren tedaviye ek olarak D vitamini tedavisi verilmesinin migren ataklarının sayısını azaltmada rolü olabileceği belirtilmiştir (9). Yine benzer şekilde Thys-Jacobs ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da küçük bir çalışma grubu olarak 2 premenapozal ve 2 postmenapozal kadın alınmıştır. Bu hasta grubunda plazma 25(OH)D3 düzeyleri ile baş ağrısı ve menstruasyon ilişkisine bakıldığında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Bu hastalara D vitamini verilmesinden sonra baş ağrısı sıklığı ve süresinde belirgin azalma olduğu kaydedilmiştir. D vitaminin terapötik etkisinin yüksek magnezyum absorpsiyonuna ve kalsiyum takviyesine bağlı olabileceği düşünülmüş olup hem D vitamini hem de kalsiyum veya her ikisinin sinerjik etkisine atfedilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyinin kontrol

**Tablo 1.** Kontrol grubu ve migren hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
Cinsiyet E/K	12(%24)/38(%76)	15(%30)/35(%70)	0,120
Yaş ortalaması/yıl Min-max. yaş/yıl	$36,38 \pm 6,04$ 24 - 46	$34,78 \pm 4,59$ 23 - 45	0,140

E:Erkek, K:Kadın

**Tablo 2.** Medeni durum, meslek ve eğitim açısından hasta ve kontrol grubunun dağılımı

		Hasta n(%)	Kontrol n(%)	p
Medeni durum	Evli	37(%74)	39(%78)	0,889
	Bekar	12(%24)	10(%20)	
	Dul	1(%2)	1(%2)	
Meslek	Ev hanımı	24(%48)	21(%42)	0,897
	Öğrenci	2(%4)	4(%8)	
	Memur	18(%36)	20(%40)	
	Çiftçi	1(%2)	1(%2)	
	Esnaf	5(%10)	4(%8)	
Eğitim	Okur-yazar değil	6(%12)	3(%6)	0,895
	İlkokul	13(%26)	7(%14)	
	Ortaokul	5(%10)	3(%6)	
	Lise	11(% 22 )	18(%36)	
	Üniversite	15(% 30 )	19(%38)	

grubuna göre yüksek olması ve kalsiyumun anlamlı derecede düşük saptanmış olması bu çalışmalar ile örtüşmektedir. Migrenin hiperekstabiliteyle giden bir hastalık olması ve bu nedenle moleküler düzeyde kalsiyum kullanılması nedeniyle kalsiyumun düşüklüğü ve buna cevaben D vitamini yükselmiş olması beklenen bir sonuçtur. Sonuç olarak kalsiyum ve D vitamini takviyesi bu hastalarda baş ağrısı sıklığını azaltabilir.

Yapılan başka bir çalışmada; 2007-2008 yılları arasında genel popülasyonda serum 25(OH)D3 ve baş ağrısı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış; migren dışı baş ağrısı ile 25(OH)D3 arasında ilişki görülmüş, ancak migren ve serum 25(OH)D3 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(10).

Zandifar ve ark. yaptığı çalışmada; İran-İsfahan kentinde yeni tanı almış, 15-63 yaş arası 73 migrenli hasta çalışmaya alınmış olup hasta ve kontrol grubu, kadın ve erkekler arasında 25(OH)D3 plazma düzeyi ile baş ağrısı şiddeti açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11). Yine aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada 105 migrenli 110 sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel bir çalışma planlanmıştır. Hastalar ve kontrol grubu arasında toplam serum D vitamini konsantrasyonu

bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca D vitamini konsantrasyonu ile migren ataklarının sıklığı, migren ataklarının süresi ve pozitif migren aile öyküsü arasında da ilişki bulunmamıştır (12).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında yapılan vitamin D, parathormon, kalsiyum, fosfor, albümin düzeylerinin karşılaştırmasında kalsiyum ve albümin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular kalsiyum ve dolaşımında kalsiyumun % 90'ının taşınmasında görev alan aminoasit olan albüminin düşüklüğü ile migren arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Fosfor ve parathormon düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Farklı gruplar tarafından yapılan iki randomize kontrollü çalışmada tedaviye ek olarak D vitamini eklenmesi epizodik migren hastalarında atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir (13,14). Wu ve ark. yaptığı çalışmada ise D vitamini konsantrasyonu artrit, kas ağrısı ve kronik yaygın ağrılarda anlamlı olarak düşük saptanmışken migrende bu anlamlılık gözlenmemiştir (15).

Bizim çalışmamızda yapılan diğer birçok çalışmadan farklı olarak, D vitamini düzeylerinin ortalamasının

migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular bize vitamin D eksikliğinin patogeneze ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmaların tersine yüksek vitamin D düzeylerinin de migren patogenezinde rolü olabileceğini ya da bu hasta grubunda D vitamin düzeylerinin daha çok kalsiyuma sekonder yüksek, normal ya da düşük saptanabileceğini düşündürmektedir. Bu da bazı çalışmalarda D vitamininin ilişkili bazılarında ilişkisiz bulunmasını açıklayabilir. Yapılan tedavi çalışmalarında D vitamini verilenlerde atak sıklığının anlamlı azalması ise D vitamininin nöroprotektif ve immünmodülatör özellikleri ile ilişkilendirilmiştir

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmada değerlendirdiğimiz vitamin D düzeyini etkileyebilecek olan hasta ve kontrol grubunun kırsal veya kentsel yaşam biçimi, giyinme tarzı, güneşe maruziyet oranları, fiziksel aktivite, alkol tüketimi çevresel koşulları ve ikamet alanı açısından verilerimiz yetersizdir. Ancak hastalar aynı iklime ait coğrafi bölgede yaşamaktadırlar. Bir diğer kısıtlılık ise migrenli hastalarda kan tanı koyulduğu zaman alınmıştır dolayısıyla atak ya da kronik migrenin vitamin D üzerine etkileri incelenmemiştir. Ancak D vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğundan kan düzeyinin anlık değişimlerden çok etkilenmeyeceğini düşündük. Çalışmamızın küçük bir örneklem grubunda incelenmiş olması nedeniyle daha büyük örneklemli, randomize çift kör klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## SONUÇ

Birçok çalışmada D vitamini epizodik migrenli hastalarda düşük saptanmış olmasına rağmen çok sayıda çalışmada da bir ilişki saptanamamıştır ve az sayıda çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi D vitamin düzeyi yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak migren, kalsiyum ve D vitamini arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Bu ilişki belirlenmesi için randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra moleküler düzeyde çalışmaların da yapılması patogeneze ilgili daha net bilgiler verebilir. Bizim çalışmamızın migren, D vitamini ve kalsiyum arasındaki ilişkiye farklı bir bakış açısı getirmesinden dolayı değerli olduğunu düşünmekteyiz.

## Tasdik ve Teşekkür

Bu çalışma "İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu" tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry. 1938;39(4):737-63.
2. Goadsby PJ. Cortical spreading depression—better understanding and more questions. Focus on "distinct vascular conduction with cortical spreading depression". J Neurophysiol. 2007;97(6):3827.
3. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6):1678S-88S.
4. Barrera D, Díaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin D-endocrine system. Rev Invest Clin. 2007;59(4):306-17.

**Tablo 3.** Migren hastalarında ve kontrol grubunda D vitamini, paratiroid hormonu, kalsiyum, fosfor ve albümin değerleri

	Hasta	Kontrol	p
D Vitamini	18,51±12,05ng/ml	12,82±9,06ng/ml	0,005*
Paratiroid	47,76±23,96pg/ml	44,6±18,42pg/ml	0,639
Kalsiyum	9,08±0,42mg/dl	9,36±0,38mg/dl	0,001*
Fosfor	3,53±0,53mg/dl	3,59±0,51mg/dl	0,544
Albumin	3,97±0,28)mg/dl	4,14±0,27mg/dl	0,003*

Numerik veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

5. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(1):47-64.
6. Motaghi M, Haghjooy Javanmard S, Haghdoost F, Tajadini M, Saadatnia M, Rafiee L, et al. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and migraine without aura in an Iranian population. *BioMed research international.* 2013;2013: 351942
7. Wheeler S. Vitamin D Deficiency in Chronic Migraine: S33. *Headache.* 2008;48.
8. Thys-Jacobs S. Vitamin D and calcium in menstrual migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1994;34(9):544-6.
9. Cayir A, Turan M, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(4):349-54.
10. Kjærgaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D; the Tromsø study: Tromsø 6. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2012;52(10):1499-505.
11. Society HCSot. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia.* 2004;24(1):9-160.
12. Zandifar A, Banihashemi M, Asgari F, Manouchehri N, Ebrahimi H, Haghdoost F, et al. Vitamin D status in migraine patients: a case-control study. *BioMed research international.* 2014;2014:514782.
13. Gazerani P, Fuglsang R, Pedersen J, Sørensen J, Kjeldsen J, Yassin H, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(4):715-23.
14. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: a randomized, controlled trial. *Ann Neurol.* 2015;78(6):970-81.
15. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2018;21(11):2022-37