

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Rola zaopatrzenia organizmu w witaminę D
i jej wpływ na bóle głowy u dzieci i młodzieży

Praca doktorska

Autor: mgr farm. Anna Potrykus

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Pilarska
Klinika Neurologii Rozwojowej Katedry Neurologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2014

Mojej Rodzinie,
za nieskończoną wiarę w moje możliwości
oraz za okazaną cierpliwość.

Składam serdeczne podziękowania
dr hab. Ewie Pilarskiej oraz dr Annie Olszewskiej
za opiekę merytoryczną oraz za okazane wsparcie.

1. Spis treści

1.	Spis treści	3
2.	Wykaz stosowanych skrótów	5
3.	Wstęp	6
3.1.	Witamina D	6
3.1.1.	Metabolizm witaminy D	7
3.1.1.	Rola witaminy D	8
3.1.2.	Niedobory oraz odpowiedni poziom witaminy D w surowicy	9
3.1.3.	Źródła witaminy D w diecie oraz suplementacja diety	10
3.2.	Bóle głowy	13
3.2.1.	Klasyfikacja bólów głowy	13
3.2.1.	Bóle głowy u dzieci i młodzieży	15
3.2.2.	Migrena u dzieci i młodzieży	16
3.2.3.	Bóle głowy typu napięciowego u dzieci i młodzieży	17
3.3.	Witamina D w bólach głowy – przegląd piśmiennictwa	18
4.	Cele badania	21
5.	Materiał i metody	22
5.1.	Materiał	22
5.2.	Metody	24
5.1.	Metody analizy statystycznej	28
6.	Wyniki badań	30
6.1.	Poziom witaminy D	30
6.2.	Poziom 25OHD oraz odpowiedź na suplementację witaminą D ₃	30
6.3.	Wpływ suplementacji na natężenie i częstość bólu głowy w grupie z bólami głowy typu napięciowego	33
6.4.	Wpływ suplementacji na natężenie i częstość bólu głowy w grupie z migreną	35
6.5.	Podwyższony poziom fosforu nieorganicznego we krwi a poziom 25OHD	37
7.	Dyskusja	38

8.	Wnioski.....	48
9.	Streszczenie.....	49
10.	Summary.....	51
11.	Bibliografia.....	53
12.	Spis tabel i rycin	62
12.1.	Tabele	62
12.2.	Ryciny	63
13.	Załączniki.....	64

2. Wykaz stosowanych skrótów

1,25(OH)₂D – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, kalcytriol

25OHD – 25-hydroksycholekalcyferol, kalcyfediol

AIDS – *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, zespół nabytego niedoboru odporności

BGTN – bóle głowy typu napięciowego

BMI – *Body Mass Index*, współczynnik masy ciała

CT – *Computed Tomography*, tomografia komputerowa

FHM – *Familial Hemiplegic Migraine*, rodzinna migrena połowicznoporażna:

IHS – *International Headache Society*, Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy

IU – *International Units*, jednostki międzynarodowe witaminy D₃

MRI – *Magnetic Resonance Imaging*, obrazowanie rezonansem magnetycznym

OPTIFORD – *Optimal Strategy for Vitamin D Fortification project*, Projekt Optymalnej Strategii dla Fortyfikacji Witaminą D

PTH – parathormon

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*, polimorfizm jednego nukleotydu

UCK – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

VDR – *Vitamin D Receptor*, receptor witaminy D

3. Wstęp

Bóle głowy u dzieci i młodzieży są powszechną dolegliwością, znacznie wpływającą na jakość życia. Wykazano, że bóle głowy zgłasza aż 40% dzieci w wieku od 6 do 19 lat [61]. Niezależnie od typu, ból głowy powoduje ograniczenie aktywności dziecka, zwiększa absencję w szkole, jest przyczyną ograniczenia wysiłku fizycznego, kluczowego w społeczeństwie o rosnącym zagrożeniu nadwagą i otyłością [50]. Pomimo szeregu badań prowadzonych od lat 60-tych XX wieku, nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny i w wielu przypadkach wdrożyć odpowiedniego leczenia farmakologicznego zapobiegającego powstawaniu bólów głowy [7,19,46,51,60].

Niedobory witaminy D są określane jako pandemia [34]. Aktywny metabolit witaminy D reguluje odpowiedź immunologiczną [11]. Ma także wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, proliferację i różnicowanie komórek [66]. Coraz większa ilość badań potwierdza, że pełni on funkcję neuroaktywnego steroidu [23]. Odpowiedni poziom witaminy D może mieć znaczenie dla prawidłowego rozwoju mózgu [16]. Od 1994 roku ukazują się doniesienia na temat powiązania niedoborów witaminy D z bólami głowy [71,72].

W literaturze brak jest doniesień na temat badań interwencyjnych z zastosowaniem suplementacji witaminą D₃ w grupie dzieci i młodzieży z bólami głowy. W niniejszej pracy podjęto próbę określenia jaki wpływ ma optymalizacja poziomu witaminy D na bóle głowy w grupie dzieci i młodzieży z wcześniej zdiagnozowanymi bólami głowy typu napięciowego oraz migrenowymi bólami głowy.

3.1. Witamina D

Poznanie oraz zrozumienie fizjologii oraz dziennego zapotrzebowania na witaminę D jest kluczowe, aby zrozumieć konieczność jej codziennego stosowania w każdej grupie wiekowej.

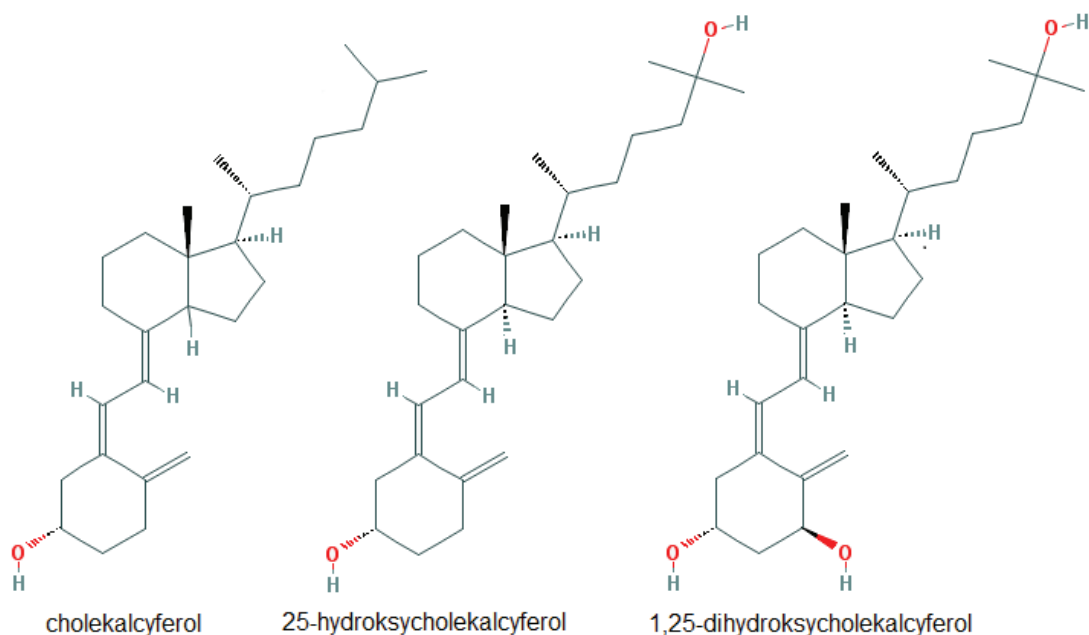
3.1.1. Metabolizm witaminy D

Witamina D₃ (cholekalcyferol) może być spożywana lub produkowana w epidermie z 7-dehydrocholesterolu [29,66]. Jednakże, skórna synteza witaminy D w Polsce jest skuteczna tylko od kwietnia do września i jedynie gdy na słońce wystawiane jest co najmniej 18% ciała (odkryte przedramiona oraz łydki), bez kremu z filtrem UV, na 15 minut pomiędzy 10 rano a 3 po południu. Synteza skórna witaminy D nie zachodzi w ogóle w Polsce od października do marca [21].

Promieniowanie UVB, o długości fali od 290 do 315 nm, powoduje nieenzymatyczną konwersję 7-dehydrocholesterolu do prewitaminy D₃, która dalej izomeryzuje do cholekalcyferolu pod wpływem temperatury ciała [4]. Powstały w obrębie błony komórkowej cholekalcyferol jest wyrzucany do przestrzeni międzykomórkowej i wiązany przez białko wiążące witaminę D w naczyniach skóry właściwej (*dermal capillary bed*) [33]. Wchłonięty z pokarmem lub powstały w skórze cholekalcyferol jest transportowany do wątroby, gdzie następuje hydroksylacja w pozycji C-25, do 25-hydroksycholekalcyferolu (25OHD, kalcyfediol), nieaktywnej biologicznie, głównej formy krążącej w ustroju, o czasie półtrwania ok. 2-3 tygodni [29,66]. 25OHD jest metabolizowany do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)₂D, kalcytriol) przez 1 α -hydroksylazę, enzym obecny w komórkach nerek [29].

Rycina 1 przedstawia strukturę cholekalcyferolu, kalcyfediolu oraz kalcytriolu [80–82].

1 α -hydroksylaza znajduje się także w komórkach prostaty, piersi, w okrężnicy, płucach, trzustce oraz w makrofagach [34]. Hydroksylacje zachodzą dzięki enzymom obecnym w cytochromie P-450 [23]. 25OHD jest katabolizowana przez 24-hydroksylazę do nieaktywnego 24,25-dihydroksycholekalcyferolu [34].



Ryc. 1. Cholekalcyferol, kalcyfediol oraz kalcytriol

3.1.1. Rola witaminy D

Klasyczna funkcja witaminy D to utrzymanie gospodarki wapniowo-fosforanowej – absorpcji w jelicie, reabsorpcji w nerkach oraz mobilizacja wapnia z kości [29]. Kalcytriol jest odpowiedzialny za utrzymanie odpowiedniego zewnątrzkomórkowego metabolizmu wapnia [66]. Nie jest to jednak jedyna rola witaminy D w organizmie, co potwierdza szereg badań z ostatnich 15 lat.

Aktywny metabolit witaminy D, kalcytriol, jest hormonem steroidowym, który wywiera swoje działanie przez receptor dla witaminy D (VDR – *Vitamin D Receptor*) [29]. Kalcytriol reguluje proliferację i różnicowanie oraz indukuje apoptozę komórek [10]. Reguluje on ekspresję ponad 200 genów [35]. Kalcytriol wpływa także na wewnątrzkomórkowy poziom wapnia przez receptor MARRS (*Membrane-Associated Rapid Response Steroid Binding Receptor*), który odpowiada nie tylko za wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia, ale także za przepuszczalność kanałów wapniowych i uwalnianie wapnia z rezerw wewnątrzkomórkowych [79]. Odpowiednia ilość kalcytriolu zależy od dostępności 25OHD [11].

Wiele badań przynosi dowody na to, że odpowiedni poziom witaminy D pełni funkcję ochronną przed rozwojem niektórych chorób autoimmunologicznych [14,35]. Witamina D wpływa także na akumulację lipidów podczas różnicowania adipocytów, produkcję adipokiny oraz procesy zapalne w tkance tłuszczowej, przez co może wpływać na powstawanie otyłości i cukrzycy typu 2 [20].

Metabolity witaminy D mogą przekraczać barierę krew-mózg. Odgrywają one rolę w funkcjonowaniu mózgu, utrzymaniu homeostazy oraz jego normalnego rozwoju i mogą być odpowiedzialne za prawidłowe wzorce snu i czuwania [23,49]. Kalcytriol jest związkiem kluczowym dla prawidłowego różnicowania komórek, także komórek mózgu. Jego niedobór zaburza prawidłowy rozwój mózgu i ma wpływ na zaburzenia nastroju [26].

VDR i 1α -hydroksylaza zostały znalezione w centralnym układzie nerwowym, w hipokampie, wzgórzu, podwzgórzu, istocie czarnej oraz korze przedczołowej [23]. Istnieje potrzeba dalszych badań nad funkcją metabolitów witaminy D w mózgu. Niezależnie od tego, wiadomo, że witamina D ma wpływ na rozwój choroby Parkinsona [16]. Niski poziom jej spożycia zwiększa ryzyko takich chorób neurologicznych, jak choroba Alzheimera oraz depresja [14,23]. Obecność VDR w podwzgórzu implikuje możliwość wpływu niedoborów witaminy D na pojawienia się pierwotnych bólów głowy [64]. Ponadto, kalcytriol obniża aktywność niektórych kanałów wapniowych w neuronach hipokampu, dzięki czemu działa neuroprotekcynie [23].

3.1.2. Niedobory oraz odpowiedni poziom witaminy D w surowicy

Właściwą metodą określania poziomu witaminy D w organizmie jest pomiar poziomu 25OHD w surowicy [37].

Poziom kalcytriolu nie jest odpowiednim wyznacznikiem odżywienia witaminą D, ponieważ poziom tego hormonu we krwi może pozostawać w normie mimo rzeczywistych niedoborów, utrzymywany przez wysoki poziom PTH [31].

Za optymalny poziom 25OHD w surowicy uważane są, w zależności od źródła, wartości 30-50 ng/mL lub 30-100 ng/mL nie wyróżniając grup wiekowych [32,35,62]. Dobrzańska i wsp. określają optymalne stężenie dla dzieci i

młodzieży na poziomie 20-60 ng/mL, a dla dorosłych 30-80 ng/mL [21]. Niedobory witaminy D (*deficiency*) to poziom poniżej 20 ng/mL. Wartości pomiędzy 20 a 29 ng/mL określane są mianem stężenia suboptymalnego (*insufficiency*) [32].

Na świecie ok. 70 % populacji ma niedobory witaminy D [62]. W Polsce sięgają one 90% populacji [38]. Mogą one powodować hiperparatyroidyzm, gdzie poziom wapnia i fosforu jest normalny, ale kosztem mobilizacji wapnia z kości i zmniejszeniem jej gęstości [32]. Znaczne niedobory witaminy D powodują krzywicę i osteomalację, a także bóle wzrostowe [15]. Bóle wzrostowe dotyczą 50% dzieci do 12. roku życia i są wskazaniem do oznaczenia poziomu 25OHD [67]. Osiągnięcie optymalnego poziomu 25OHD u dzieci z niedoborami witaminy D znacznie ogranicza lub eliminuje bóle wzrostowe. Prawdopodobnie zwiększenie mineralizacji kości zmniejsza ucisk na nerwy kostne, co prowadzi do zmniejszenia bólu [52].

Ryzykiem niedoboru obarczeni są m.in. pacjenci cierpiący na choroby nerek, niewydolność wątroby, osoby o ciemnej karnacji, otyłe (BMI>30 kg/m²) oraz, przede wszystkim osoby nie wystawiające się na słońce odpowiednio często [32]. Przyczyną niedoborów może być także używanie podczas opalania kremu z filtrem SPF 30 oraz stosowanie leków przeciwpadaczkowych, glikokortykosteroidów, ketokonazolu, cholestyraminy i leków na AIDS [32,35,62]. Leki te przyspieszają katabolizm witaminy D₃ [32].

Badania pokazują, że w krajach europejskich (Niemcy, Dania, Finlandia, Polska, Irlandia), niedobory witaminy D sięgają 90% populacji [2,5]. W przypadku całkowitego pozbawienia możliwości skórnej syntezy witaminy D poziom 25OHD gwałtownie spada, jak pokazują badania na osobach dorosłych, w ciągu zaledwie 2 miesięcy z 14 ng/mL do 8 ng/mL, a w ciągu 12 miesięcy z 20 ng/mL do 3,2 ng/mL [75].

3.1.3. Źródła witaminy D w diecie oraz suplementacja diety

Większość pożywienia jest uboga w witaminę D. Naturalnymi źródłami witaminy D₃ są przede wszystkim tłuste ryby morskie, natomiast źródłem witaminy D pochodzenia roślinnego (witamina D₂, ergokalcyferol) są rośliny i grzyby [32]. Mimo że obydwie formy są równie dobrze wchłaniane, witamina D₂

jest prawdopodobnie mniej aktywna [28]. Tabela 1 przedstawia zawartość witaminy D w różnych pokarmach.

Tab. 1. Ilości witaminy D₃ w różnych pokarmach [32]

Źródło	Ilość witaminy D₃ (IU/100g)
Dziko żyjący łosoś świeży	600-1000
Tuńczyk, łosoś, sardynki i makrela z puszki; łosoś hodowlany świeży	250-300
Margaryna (obligatoryjnie wzbogacana)	300
Jajko	20

Obróbka potraw ma wpływ na zawartość witaminy D w pokarmie. Podgrzewanie łososa w mikrofalówce czy pieczenie w piekarniku ma niewielki wpływ na spadek jej zawartości, ale już smażenie obniża zawartość nawet o połowę [13].

Jak pokazują badania spożycie witaminy D z dietą jest generalnie poniżej zalecanych poziomów. W badaniu OPTIFORD wykazano, że średnie spożycie witaminy D jest na poziomie około 148 IU/d [12].

Zalecane dzienne spożycie witaminy D jest zależne od wieku, a także od poziomu 25OHD w surowicy. Aktualnie obowiązują nowe wytyczne suplementacji witaminą D dla Polski, wydane w 2013 roku, przedstawione w tabeli 2 [62].

Tab. 2. Rekomendowane dawkowanie witaminy wg. wytycznych z 2013 roku.

Grupa	Standardowo	W przypadku niedoboru 25OHD < 20 ng/mL
Noworodki i niemowlęta do 1 r.ż.	400 - 600 IU/dobę	1000 IU/dobę
Dzieci i młodzież (1-18 r.ż.)	600-1000 IU/dobę	3000 – 5000 IU/dobę
Dorośli i seniorzy (> 18 r.ż.)	800-2000 IU/dobę	7000 – 10 000 IU/dobę

Wcześniejsze rekomendacje [32] przedstawiono w tabeli 3.

Tab. 3. Rekomendacje Endocrine Society 2010 rok [32].

Grupa	Standardowo	W przypadku niedoboru < 20 ng/mL
Noworodki i niemowlęta do 1 r.ż.	400 IU/dobę	2000 IU/dobę lub 50000 IU/tydzień
Dzieci i młodzież (1-18 r.ż.)	600 IU/dobę	2000 IU/dobę lub 50000 IU/tydzień
Dorośli i seniorzy (> 18 r.ż.)	600 IU/dobę	6000 IU/dobę lub 50000 IU/tydzień
Seniorzy (> 65 r.ż.)	800 IU/dobę	6000 IU/dobę lub 50000 IU/tydzień

W przypadku niedoborów w przedziale 20-30 ng/mL stosuje się dawkę 1000 IU/d [32]. Osoby otyłe (BMI > 30) powinny otrzymać podwojoną dawkę witaminy D, co najmniej 6000-10000 IU/dobę [32].

Doustne podawanie witaminy D₃ jest bezpieczne [6,32,75]. Toksyczność witaminy D obserwowano w przypadku stosowania dawek powyżej 40 000 IU/d [75]. Za poziom toksyczny przyjmuje się stężenie 25OHD > 200 ng/mL [21]. Stosowanie dużych dawek witaminy D jest bezpieczne także u dzieci. Jak pokazano w badaniu opublikowanym w 2014 roku, podawanie dzieciom:

- 25 000 IU doustnie raz w miesiącu, przez 3 miesiące, gdy 25OHD < 30 ng/mL
- 100 000 IU doustnie raz w miesiącu, przez 3 miesiące, gdy 25OHD < 20 ng/mL
- 100 000 IU w iniekcji raz w miesiącu, przez 3 miesiące, gdy 25OHD < 10 ng/mL

powodowało wzrost poziomu witaminy D średnio z poziomu 15,7 ng/mL do średnio 34,1 ng/mL, czyli do poziomu optymalnego [52].

W celu zapewnienia odpowiedniego poziomu witaminy D można stosować zarówno składniki żywności, jak i leki. W postaci leku dostępne są w Polsce krople lub tabletki z różnymi dawkami substancji czynnej. W lekach z witaminą D może być dostępny cholekalcyferol lub kalcyfediol, który powinien

być stosowany wyłącznie w leczeniu niedoborów u pacjentów ze schorzeniami wątroby oraz niedoborów powstałych w wyniku stosowania leków przeciwpadaczkowych i kortykosteroidów [62]. Endocrine Society zaleca wyłącznie zwiększenie dawkowania cholekalcyferolu w przypadku powikłań polekowych [32].

W segmencie żywności dostępne są m.in. suplementy diety oraz środki specjalnego przeznaczenia medycznego w postaci tabletek czy kapsułek, głównie z cholekalcyferolem ewentualnie zawierające ergokalcyferol. Witamina D jest dostępna odrębnie lub w postaci mieszanek multiwitaminowych, czy łącznie z wapniem lub długopięciowymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi.

3.2. Bóle głowy

3.2.1. Klasyfikacja bólów głowy

Dotychczas kryteria opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS) w 2003 roku były podstawą kwalifikacji bólu głowy [83]. Od 2013 roku obowiązuje nowa III Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (wersja beta), wyróżniająca, jak dotychczas, 3 podstawowe typy bólów głowy:

- I. bóle głowy pierwotne (samoistne),
- II. wtórne bóle głowy (objawowe, z przyczyn laryngologicznych, okulistycznych, lub towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu, chorobom naczyniowym mózgu lub guzom mózgu) oraz
- III. nerwobóle czaszkowe i ośrodkowe przyczyny bólu twarzy [30].

Pierwotne bóle głowy stanowią istotny problem terapeutyczny, obejmują zarówno migrenę, jak i bóle głowy typu napięciowego [61] (tabela 4).

Migrena oraz bóle głowy typu napięciowego zostaną szerzej przedstawione, gdyż stanowią temat mojej pracy.

Tab. 4. Podział pierwotnych bólów głowy [30].

• Migrena – migrena bez aury – migrena z aurą • migrena z aurą typową • typowa aura z bólem głowy • migrena z aurą z pnia mózgu • migrena połowiczoporażna – migrena przewlekła (nowo wyodrębniona) – powikłania migreny – migrena prawdopodobna – zespoły epizodyczne, które mogą być związane z migreną • nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nowo wyodrębnione) • zespół cyklicznych wymiotów • migrena brzuszna • łagodne napadowe zawroty głowy • łagodny napadowy kręcz szyi (nowo wyodrębniony) • kolki niemowlęce • naprzemienne dziecięce porażenie połowicze • migrena przedsionkowa
• bóle głowy typu napięciowego – epizodyczne • sporadyczne (nowo wyodrębnione) • częste (nowo wyodrębnione) – przewlekłe
• inne pierwotne bóle głowy – spowodowane kaszlem (nowo wyodrębnione) – spowodowane ćwiczeniami (nowo wyodrębnione) – spowodowane aktywnością seksualną (nowo wyodrębnione) – wywołane przez zimno (nowo wyodrębnione)

3.2.1. Bóle głowy u dzieci i młodzieży

W swoich pionierskich badaniach Bille w roku 1962 określił częstość bólu głowy u dzieci i młodzieży [50]. Nowsze badania potwierdzają podobną częstość występowania bólu głowy, jak w latach 60-tych XX wieku, występowanie bólów głowy ze względu na wiek i płeć przedstawiono w tabeli 5.

Bóle głowy występujące w dzieciństwie towarzyszą w późniejszym życiu ponad połowie populacji, w większości kobietom, a migrena utrzymuje się u ponad 70% kobiet i mężczyzn chorujących w dzieciństwie [25].

Tab. 5. Częstość występowania bólu głowy u dzieci i młodzieży ze względu na wiek.

Wiek	Chłopcy	Dziewczęta
7 lat	~2,9%	~2,5%
15 lat	~6,5%	~14,8 %

Ustalenie przyczyny bólu głowy opiera się przede wszystkim na dokładnym wywiadzie pochodzącym zarówno od dziecka, jak i rodziców. Powinien on obejmować przebyte choroby i urazy, występowanie bólów głowy w najbliższej rodzinie, a także czynniki stresowe w szkole i w domu [61].

Ustala się umiejscowienie, charakter, czas trwania, częstość bólu, czynniki wyzwalające, objawy poprzedzające oraz towarzyszące bólom. Ważne jest także określenie pór dnia występowania bólu oraz wpływ wysiłku fizycznego na nasilenie bólu. Badania fizykalne obejmują badania internistyczne, neurologiczne, a także laryngologiczne oraz okulistyczne, mające za zadanie wykluczenie istnienia bólu wtórnego [61]. Badania obrazowe są wykonywane w migrenie w celu wykluczenia zmian w mózgu. MRI powinno być badaniem z wyboru w populacji dzieci [25].

Dzienniczek bólów głowy jest przydatnym narzędziem oceny bólu, ponieważ dzieci często mają trudności z precyzyjnym określeniem sytuacji, która miała miejsce w przeszłości [50]. Często także rodzice nie zdają sobie sprawy z rzeczywistych odczuć bólowych ich dzieci i dopiero spojrzenie z dystansu na zapis z minionego okresu może im uświadomić częstość oraz nasilenie bólu.

3.2.2. Migrena u dzieci i młodzieży

Pierwsze napady migreny mogą wystąpić przed 10 rokiem życia. Migrena występuje u 1,5-6,8% populacji dzieci poniżej 10. roku życia oraz u 3-17% dzieci powyżej tego wieku. U mniejszych dzieci częściej występuje wśród chłopców, a w starszym wieku częstsza jest u dziewczynek, zwłaszcza w okresie pokwitania [61]. Bóle migrenowe ustępują w wieku dorosłym u około połowy populacji osób, u których początek dolegliwości miał miejsce w dzieciństwie.

Najczęstszą postacią występującą u dzieci jest migrena bez aury [19]. Charakteryzuje się, inaczej niż u dorosłych, obustronnym bólem w okolicy czołowo-skroniowej, nie zawsze pulsującym; bladością, nudnościami i/lub wymiotami, a także foto- i fonofobią. U starszych dzieci i młodzieży występuje ból jednostronny, charakterystyczny także dla osób dorosłych. Aktywność fizyczna nasila ból, bądź go inicjuje [19].

Aura może poprzedzać migrenowy ból głowy lub być jedynym objawem migreny. Charakteryzuje się ona narastaniem objawów ogniskowych o charakterze wzrokowym, czuciowym lub zaburzeń mowy typu afatycznego. Aura wzrokowa to zaburzenia pod postacią mroczków lub linii. Może pojawić się przemijające niedowidzenie połowiczne lub całkowite obuoczne zaniewidzenie, a także wrażenie powiększenia lub zmniejszenia przedmiotów. W aurze czuciowej występuje uczucie mrowienia kącika ust i ręki, rzadko objawy niedoczulicy.

Etiopatogeneza migreny nie została jeszcze wyjaśniona. Najczęściej przyjmuje się hipotezę neuronaczyniową. Wedle tej hipotezy aktywacja neuronalna przebiega z udziałem szeregu czynników biochemicznych, między innymi tlenu azotu i endoteliny, a jej następstwem jest zjawisko neuronalnej depresji korowej (*cortical spreading depression*), aktywujące układ trójdzielno-naczyniowy, co wyzwała napad bólu. Ponadto dużą rolę może odgrywać jałowe zapalenie neurogenne. W obydwu teoriach znaczenie ma aktywność receptorów serotoninowych (typu 5-HT₁ oraz 5-HT₂), w badaniach zauważono wahania poziomu serotoniny u pacjentów z migrenowymi bólami głowy [19,25,60,61].

Liczne badania wskazują na dziedziczne podłoże migreny. Przeprowadzono badania asocjacyjne całego genomu (GWAS - *Genome-Wide Association Studies*) porównujące genom chorych z migreną z aurą lub bez aury, z grupą kontrolną. Między innymi zidentyfikowano polimorfizmy (SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*) w genach związanych z homeostazą glutamatu (SNP rs1835740) czy sensor zimna i indukowanego przez zimno bólu neuropatycznego (SNP rs10166942) [17]. W rodzinnej migrenie połowiczoporażnej występują mutacje trzech genów, charakterystyczne dla trzech różnych podtypów: w podtypie FHM1 – mutacja w genie CACNA1A na chromosomie 19, w FHM2 – mutacja w genie ATP1A2 na chromosomie 1 oraz mutacja genu SCN1A na chromosomie 2 w nowo wyodrębnionym podtypie FHM3 [61]. Mutacja CACNA1A jest związana ze zmianą właściwości kanałów wapniowych [19].

Napady migreny mogą być wyzwalane przez szereg czynników, takich jak stres, głód, hałas, jazda samochodem, statkiem, zmęczeniem, spożywaniem pokarmów zawierających prekursory serotoniny (ser żółty, czekolada, owoce cytrusowe), a także czynnikami fotogennymi (kino, telewizja, gry komputerowe, dyskoteka), czy atmosferycznymi (wiatry, burze).

Migrena może współistnieć z chorobami alergicznymi, takim jak astma, wyprysk alergiczny, katar sienny czy alergie pokarmowe (na mleko krowie, gluten, białko jaja kurzego, wieprzowinę i pomidory). W przypadku alergii pokarmowych dieta eliminacyjna może przynieść redukcję częstości bólów głowy [19,77].

3.2.3. Bóle głowy typu napięciowego u dzieci i młodzieży

Etiologia ani patomechanizm napięciowych bólów głowy nie zostały do końca poznane. Przede wszystkim rolę odgrywają czynniki psychogenne, takie jak lęk, zmęczenie, depresja, stres psychospołeczny, konflikty emocjonalne, a także dysfunkcja twarzowo-żuchwowa oraz nadużywanie leków przeciwbólowych. Bóle głowy typu napięciowego są najczęściej wyzwalane przez nieregularny tryb życia (niedojadanie, brak wystarczającej ilości snu, zaburzenia właściwego rytmu dnia), hałas, przemęczenie nauką, długi kontakt z komputerem. Wysoka temperatura i duża wilgotność powietrza, a także zmiany

ciśnienia atmosferycznego mogą mieć także wpływ na bóle głowy. Dużą rolę odgrywa stres, zarówno w szkole, jak i w domu, oraz zaburzenia lękowe [58,61].

Pierwsze bóle głowy typu napięciowego pojawiają się zazwyczaj około 7. roku życia. Około 15 r.ż. na bóle głowy o charakterze napięciowym skarży się nawet 80% dzieci. Ból jest zazwyczaj średnio intensywny, nie występują nudności. Najbardziej charakterystyczny jest brak wymiotów. Ból jest umiejscowiony obustronnie i ma charakter opasujący lub ściskający. Aktywność fizyczna nie zmienia odczucia bólu [58,61].

3.3. Witamina D w bólach głowy – przegląd piśmiennictwa

Witamina D może odgrywać rolę w bólach głowy, choć dotychczas nie została ona potwierdzona. Wszystkie badania dotyczące podawania witaminy D w bólach głowy prowadzone były z udziałem osób dorosłych.

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu witaminy D pojawiły się w 1994 roku, gdy Thys-Jacobs opisała zmniejszenie częstości i czasu trwania migreny u dwóch kobiet po menopauzie, w przypadku suplementacji wapniem (>1000 mg/d) z witaminą D₂ (50 000 IU/tydzień) [71]. Ten sam efekt osiągnięto stosując preparat wapnia (>1000 mg/d) z witaminą D₃ 1200 IU/d przez 2 miesiące u młodych kobiet cierpiących na migrenę w czasie menstruacji [72].

Wheeler ocenił niedobory witaminy D u 54 pacjentów z przewlekłą migreną. 40,7% pacjentów miało niedobory witaminy D. Badanie to zostało przeprowadzone w Miami, USA, więc w mieście o dużym nasłonecznieniu [78].

W przypadku ośmiu pacjentów z bólami głowy typu napięciowego, u których zidentyfikowano niedobór witaminy D oraz podwyższony poziom PTH osiągnięto redukcję bólu głowy w ciągu 4 do 6 tygodni po zastosowaniu 1000 mg wapnia oraz 1000 lub 1500 IU witaminy D₃ na dzień [65].

W Norwegii przebadano 572 pacjentów zgłaszających się z powodu zmęczenia, bólów mięśniowych oraz bólów głowy. Stwierdzono niedobory witaminy D u 58% pacjentów. Najniższe poziomy 25OHD zaobserwowano w grupie z bólami głowy, niezależnie od płci [41].

O'Brien stwierdził, że w badanej populacji 300 pacjentów, dzieci i młodzieży z epizodyczną i przewlekłą migreną, niedobory witaminy D są częste.

Średni poziom witaminy D w grupie z epizodycznymi napadami migreny wynosił $24,19 \pm 9,14$, a w migrenie przewlekłej $23,19 \pm 10,33$ [57].

W przeglądzie literatury zaobserwowano, że częstość występowania bólów głowy migrenowego oraz bólu głowy typu napięciowego wzrasta wraz z szerokością geograficzną. Ponadto, bóle głowy częściej pojawiały się jesienią i zimą. Może to być związane z niskim poziomem witaminy D występującym zimą, który nie jest generalnie zależny od stylu życia i diety prowadzonym w różnych krajach [64].

Dane uzyskane przez Norwegów w badaniu Tromsø Study 6 pozwoliły na analizę powiązania niedoborów witaminy D z występowaniem określonych samodzielnie bólów głowy w populacji norweskiej [39]. Dane od 11614 dorosłych zostały zanalizowane biorąc pod uwagę odpowiedzi na pytania kwestionariusza dotyczące bólu głowy. Pytano o bóle głowy w ciągu roku poprzedzającego badanie – średnią częstość, czas trwania, natężenie bólu, jego rodzaj oraz nasilanie objawów przez aktywność fizyczną. Ból głowy był klasyfikowany jako migrena jeśli pacjent samodzielnie określił ból jako migrenę, ale także jeśli ból trwał średnio od 4 do 72 godzin oraz spełniał co najmniej 2 z 4 kryteriów: natężenie średnie do silnego, charakter pulsujący, jednostronny oraz pogarszający się w przypadku aktywności fizycznej. Wszystkie bóle głowy, które nie były kwalifikowane jako migrena zostały określone jako bóle głowy inne niż migrena. Nie znaleziono powiązania między 25OHD a bólami migrenowymi głowy. Częstość bólu głowy innego niż migrena była powiązana z poziomem 25OHD w najniższym kwartyle w porównaniu z najwyższym kwartylem (OR = 1,2 [1,04-1,39]) [39].

Mottaghi i wsp. badali powiązanie poziomu 25OHD w serum z migreną u 76 irańskich pacjentów, zarówno dzieci jak i dorosłych [54]. U 18,4% pacjentów zaobserwowano prawidłowe poziomy 25OHD. Nie zaobserwowano korelacji poziomu 25OHD z natężeniem bólu, natomiast zaobserwowano pozytywną korelację poziomu 25OHD z wynikami dzienniczka bólów głowy, mierzonymi jako iloczyn czasu trwania bólu z częstością bólu.

Prakash powiązał niedobór witaminy D z bólem głowy typu napięciowego oraz bólem mięśniowo-szkieletowym u osób dorosłych i podaje za możliwą przyczynę chronicznego bólu osteomalację, w tym także osteomalację czaszki jako przyczynę bólu głowy [63].

Badania receptora VDR i polimorfizmu FokI VDR nie zostały powiązane z migreną w amerykańskim badaniu populacyjnym obejmującym 25 713 kobiet, będącym częścią Women's Health Study. Bóle głowy o charakterze migreny z aurą i bez aury były zgłaszane przez samych pacjentów i dotyczyły 18,3% badanych [69]. Odmienne wyniki zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym w Iranie [53]. Przebadano 103 pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej migreną bez aury. U osób z migreną, w porównaniu do zdrowej populacji, częściej występowały heterozygoty w genotypie TaqI, jak i FokI. U członków rodziny 77% pacjentów także występowała migrena. Zaobserwowano bóle głowy o większym nasileniu (*more severe*) u heterozygot typu FokI. W badaniu nie podano jakie poziomy witaminy D mieli pacjenci.

4. Cele badania

Badania populacyjne wskazują na niedobory witaminy D₃ u większości dzieci i młodzieży w Polsce. Dzieci i młodzież cierpiące z powodu bólów głowy często unikają aktywności fizycznej, w tym także przebywania na świeżym powietrzu, a niechęć do spożywania ryb pogłębia zagrożenie niedoborami witaminy D, więc zasadne jest oznaczanie jej poziomu we krwi.

Leki stosowane u dzieci i młodzieży w przypadku bólu głowy nie są zawsze skuteczne, co wynika również z tego, że mechanizm powstawania bólów głowy nie został do końca poznany.

W piśmiennictwie polskim, a także zagranicznym, brak jest badań suplementacyjnych w populacji dzieci z migreną i bólami głowy typu napięciowego, mimo pojawiających się badań z udziałem osób dorosłych, które pozwalają podejrzewać, że witamina D ma wpływ na bóle głowy.

Celem pracy było:

- a. określenie poziomu witaminy D w populacji dzieci z migreną i napięciowymi bólami głowy oraz częstości niedoborów witaminy D u tych pacjentów
- b. ocena skuteczności, łatwości i systematyczności stosowania witaminy D w dawkach zalecanych przez międzynarodowych ekspertów
- c. ocena korelacji poziomu 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy krwi z częstością i siłą bólu migrenowego oraz bólu głowy typu napięciowego

5. Materiał i metody

5.1. Materiał

Na przeprowadzenie badania zgodę wyraziła Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 25.06.2012 (NKBBN/231/2012). Badanie uznano za poznawcze, nie stanowiące istotnego zagrożenia dla zdrowia badanych osób, a uzyskane wyniki badań jako mogące mieć znaczenie praktyczne dla pacjentów z bólami głowy.

Badanie prowadzone było w okresie od 10-2012 do 10-2013 roku. Zostało zaprojektowane jako jednoośrodkowe badanie interwencyjne prowadzone metodą otwartej próby.

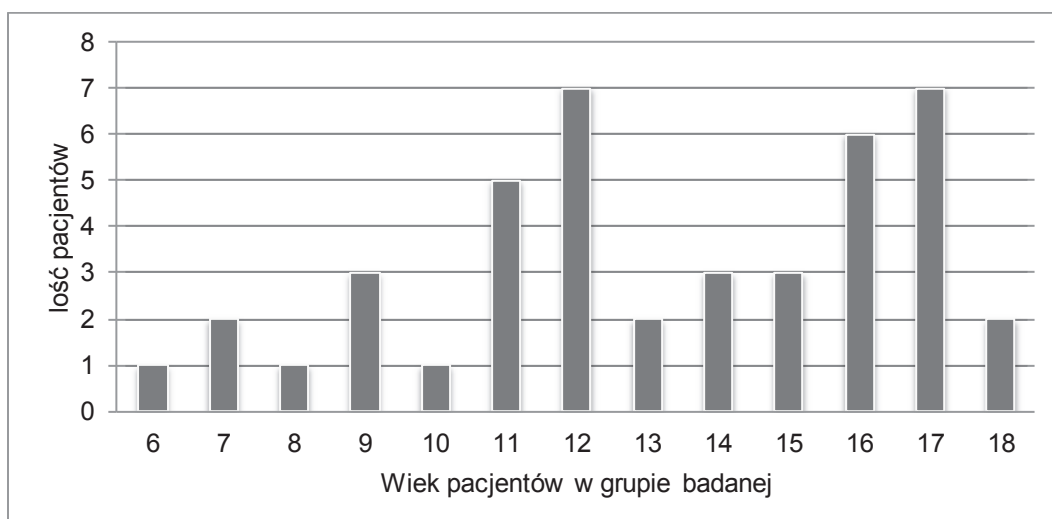
Do udziału w badaniu (grupa badana) kwalifikowano dzieci i młodzież, pacjentów Kliniki Neurologii Rozwojowej oraz Poradni Neurologicznej i Przeciwpadaczkowej dla Dzieci Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) w Gdańsku. Po wstępnej kwalifikacji przeprowadzono rozmowy z 230 rodzicami pacjentów UCK w Gdańsku z bólami głowy.

Opiekunowie badanych dzieci wyrazili świadomą zgodę na udział w pracy badawczej, po zapoznaniu się z pisemną informacją o badaniu.

Grupę badaną stanowiło 45 dzieci. 2 osoby zrezygnowały z udziału w badaniu: jedna bez podania przyczyny, druga jako przyczynę wskazującą niechęć do codziennego stosowania leku oraz nieprzyjemny smak kropli (anyżowy).

Ostatecznie badana grupa liczyła 43 osoby, w tym 26 dziewcząt i 17 chłopców. Dziewcząt z bólami głowy typu napięciowego było 20 (80%), z migreną 6 (33%). Chłopców z bólami głowy typu napięciowego było 5 (20%), z migreną 12 (67%). Charakterystykę grupy badanej ze względu na wiek przedstawia rycina 2.

Średnia wieku dla całej grupy wynosiła 13,2 ($\pm 3,3$). Dla grupy BGTN – średnia wieku to 13,2 ($\pm 3,6$), a w migrenie – 13,2 ($\pm 2,9$).



Ryc. 2. Charakterystyka pacjentów z grupy badanej ze względu na wiek.

W tabeli 6 przedstawiono rozkład wieku w grupie badanej ze względu na typ bólów głowy.

Tab. 6. Rozkład wieku w poszczególnych grupach z uwzględnieniem płci badanych osób.

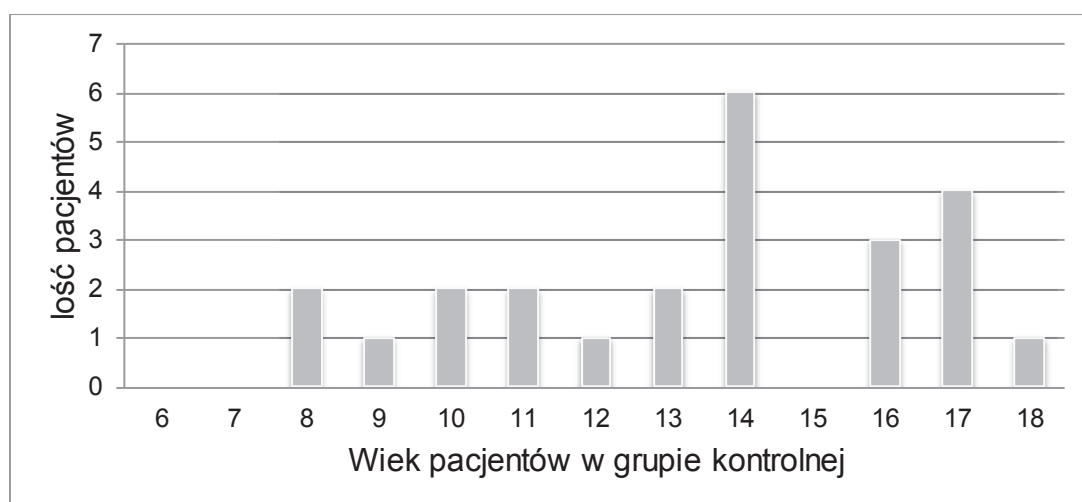
Wiek	BGTN		Migrena		Razem
	K N (%)	M N (%)	K N (%)	M N (%)	
6-12 lat	10 (91)	1 (9)	4 (44)	5 (56)	20
13-18 lat	10 (71)	4 (29)	2 (22)	7 (78)	23
Razem	20 (80)	5 (20)	6 (33)	12 (67)	43

Średnia masa ciała w grupie badanej wynosiła 50,1 kg ($\pm 14,1$), średni wzrost wynosił 157 cm ($\pm 0,15$). BMI wynosiło średnio 19,7 kg/m² ($\pm 2,9$).

U 8 (44%) dzieci z migreną stwierdzono obciążenie rodzinne migreną (u 3 matek i 5 ojców). Wśród 18 pacjentów z migreną u 17 rozpoznano migrenę bez aury, u jednej migrenę z aurą wzrokową.

U 4 z 25 (16%) pacjentów stwierdzono przewlekłe bóle głowy typu napięciowego. Częste epizodyczne bóle głowy stwierdzono u 16 (64%) pacjentów, u 5 (20%) pacjentów stwierdzono sporadyczne epizodyczne bóle głowy typu napięciowego.

Grupę kontrolną stanowiło 24 dzieci z Pomorza, u których nie występowały bóle głowy. U tych pacjentów jednokrotnie wykonano badanie poziomu 25OHD w surowicy w Centralnym Laboratorium Klinicznym UCK w Gdańsku. Średni wiek w grupie kontrolnej wynosił 13,5 ($\pm 2,9$) roku, a charakterystyka grupy kontrolnej ze względu na wiek przedstawiona jest na rycinie 3.



Ryc. 3. Charakterystyka pacjentów z grupy kontrolnej ze względu na wiek.

5.2. Metody

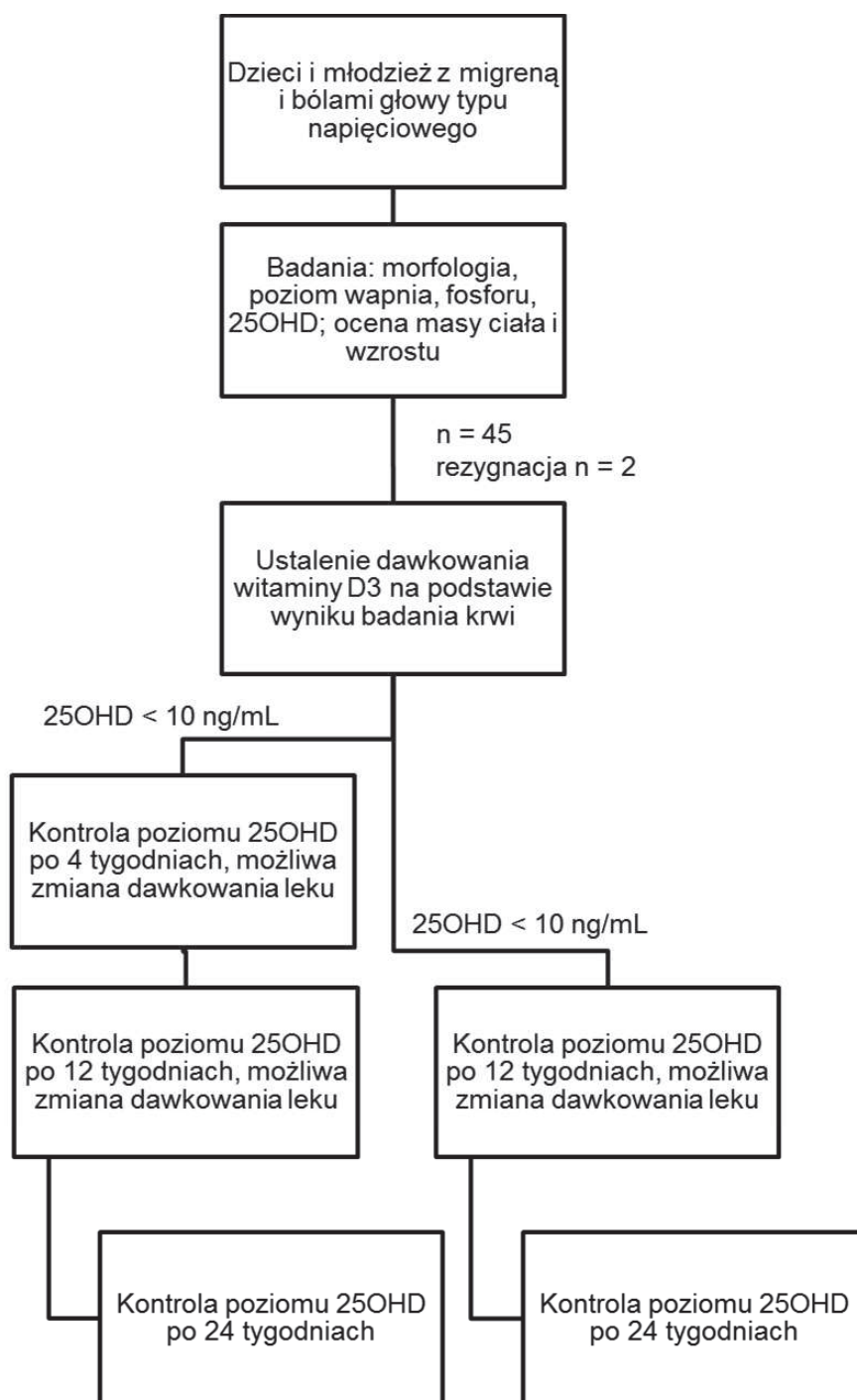
Badanie było prowadzone przez farmaceutę, a nadzorowane przez lekarza neurologa dziecięcego, który ordynował lek oraz zlecał badania krwi.

Kryteria włączenia i wyłączenia przedstawione są w tabeli 7.

Tab. 7. Kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryterium włączenia	Kryteria wyłączenia
1. Zdiagnozowane wcześniej bóle głowy typu napięciowego i/lub migreny	1. Zaburzony szlak metaboliczny witaminy D na etapie hydroksylacji w nerkach lub wątrobie oraz zaburzenia wchłaniania witaminy D (mukowiscydoza, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Whipple'a)
2. Brak istotnych zmian w rezonansie magnetycznym lub tomografii komputerowej głowy	2. Poziom 25[OH]D w surowicy powyżej 80 ng/ml podczas badania wstępnego
	3. Padaczka

Na rycinie 4 przedstawiono schemat postępowania w przypadku grupy badanej.



Ryc. 4. Schemat badania.

Przed rozpoczęciem badania (Wizyta 0) zbierano wywiad obejmujący:

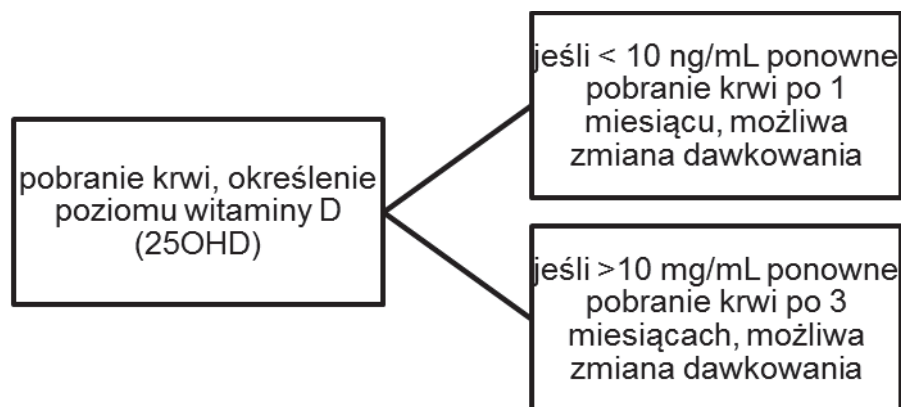
- Historię choroby: od kiedy występuje ból głowy, charakter bólu głowy, dotychczasowe nasilenie bólu głowy, dotychczasowa

częstość bólu głowy (pytanie skierowane zarówno do dziecka, jak i do rodzica).

- Występowanie bólu głowy w najbliższej rodzinie.
- Wzrost i masa ciała.
- Współistniejące choroby.
- Przyjmowane preparaty z witaminą D₃, częstość spożywania ryb.
- Leki stosowane w przypadku bólu głowy.
- Zwyczajowa dieta (pytania dodatkowe w przypadku wysokiego poziomu fosforu).

Na zakończenie wizyty lub w terminie 2 tygodni od Wizyty 0 pobierano krew do analizy (na czczo, rano). Badania laboratoryjne wykonywano w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Po określeniu poziomu 25(OH)D w surowicy krwi dzieciom z grupy badanej zalecono odpowiednie dawkowanie witaminy D₃ przez okres 1 lub 3 miesięcy (ryc. 5.).



Ryc. 5. Zależność długości suplementacji od poziomu witaminy D w organizmie.

Podawano lek dostępny na receptę, krople z witaminą D₃ (cholecalciferol) 15 000 IU/mL, 1 kropla – 500 IU. Pacjent otrzymywał receptę na lek do realizacji w aptecę ogólnodostępną (cena leku określona urzędowo 4,50 zł). Dawkowanie leku z witaminą D było zmienne, zależne od aktualnego poziomu odżywiania organizmu, jak przedstawiono w tabeli 8.

Tab. 8. Dawkowanie witaminy D w zależności od poziomu 25OHD w surowicy krwi.

Poziom 25(OD)D	Dobowe dawkowanie witaminy D ₃
<10 ng/mL	5000 IU
10-20 ng/mL	1600-2000 IU
21-30 ng/mL	800-1000 IU
>30 ng/mL	400-500 IU
>60 ng/mL	Zaprzestanie suplementacji

Założono możliwość podwojenia stosowanej dawki witaminy D w przypadku nadwagi, BMI>26 (BMI = Body Mass Index, współczynnik masy ciała, masa ciała [kg] /wzrost² [m²]), powiązanej z dużą masą ciała (> 80 kg). Prawidłowe wartości BMI mieszczą się w zakresie od 20 do 25 kg/m².

Jako poziom optymalny witaminy D na potrzeby niniejszego badania ustalono wartość 25OHD > 30 ng/mL, wszystkie wartości poniżej traktowane były jako niedobór witaminy D, o różnym nasileniu. Ustalono, że przekroczenie poziomu 60 ng/mL będzie równoważne z zaprzestaniem suplementacji (zachowanie normy dla dzieci wg. ówczesnej wiedzy).

Witaminę D oznaczano za pomocą testu firmy DiaSorin do oznaczania całkowitej 25-hydroksywitaminy D i innych hydroksylowanych metabolitów witaminy D w ludzkiej surowicy i osoczu, wykorzystującego technologię chemiluminescencyjnych testów immunologicznych (CLIA). Do testu wykorzystywano krew pobraną do probówki EDTA. Zakres testu wynosi od 4,0 do 150 ng/mL.

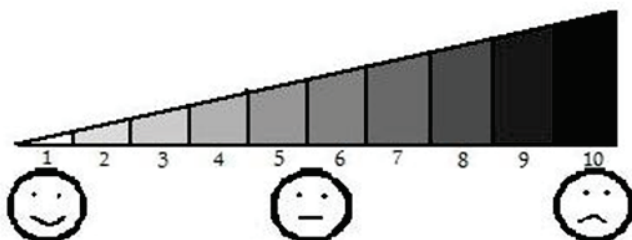
W przypadkach, gdy stosowane były najwyższe dawki witaminy D (5000 IU/d) oznaczano fosfatazę alkaliczną (ALP AP) z krwi żyłnej surowiczej.

W badaniu oznaczano wapń całkowity w surowicy oraz fosfor nieorganiczny w surowicy (Pi) z krwi żyłnej surowiczej. Norma dla poziomu wapnia 9 mg/dL – 11 mg/dL. Norma dla poziomu fosforu 2,8 mg/dL – 5 mg/dL[27]. Morfologię wykonywano z krwi żyłnej pełnej (EDTA), aby wykluczyć niedokrwistość w grupie badanej.

Dzieci i młodzież wraz z rodzicami prowadzili dzienniczek bólów głowy przez okres 24 tygodni. Wzór dzienniczka przedstawiono na rycinie 6.

	Ilość kropli witaminy D podanych w tygodniu	Ilość dawek innych preparatów z wit. D, nazwa preparatu	
Tydzień			
Data	Siła bólu głowy*	Zastosowane leki	Okoliczności wystąpienia bólu

* Skala siły bólu głowy, gdzie 1 to brak bólu, a 10 ból nie do zniesienia



Ryc. 6. Wzór dzienniczka dla pacjenta.

5.1. Metody analizy statystycznej

W analizie statystycznej materiału dokonano opisu badanych zmiennych ilościowych i jakościowych. Zmienne mające charakter ilościowych - za pomocą średniej i odchylenia standardowego. Dla zbadania normalności rozkładu tych zmiennych zastosowano test Kołmogorowa-Smirnowa. W przypadku zmiennych jakościowych dokonano oceny licznosci i opisu procentowego. Dla analizy

pomiarów powtarzanych wykorzystano ANOVA z powtarzanymi układami, poprzedzając tę analizę sprawdzeniem jednorodności wariancji testem Levene'a. Zastosowano także test post-hoc – Najmniejszych Istotnych Różnic (NIR). Siłę związku parametrów mierzalnych, zgodnych z rozkładem normalnym określano za pomocą współczynnika korelacji r-Pearsona. Poziom istotności przyjęty przy weryfikacji wszystkich hipotez: $p \leq 0,05$.

Analizy dokonano za pomocą pakietu STATISTICA 10.0.

6. Wyniki badań

6.1. Poziom witaminy D

W grupie badanej początkowo średni poziom wyniósł 15,2 ng/mL ($\pm 5,7$). Poziom <30 ng/mL zaobserwowano u 100 % grupy badanej.

Pytania o dietę ujawniły, że 1 pacjentka spożywała ryby regularnie, pozostali pacjenci spożywali ryby rzadziej niż raz w tygodniu. 3 pacjentów otrzymywało w poprzednich latach w okresie jesienno-zimowym preparaty z tranem. Dwóch pacjentów przyjmowało suplementy multiwitaminowe, nie zawierające witaminy D.

U 10 (23%) pacjentów stwierdzono początkowy znaczny niedobór – poziom 25OHD poniżej 10 ng/mL, 2 pacjentów z bólami migrenowymi, 8 pacjentów z bólami głowy typu napięciowego.

Ochotników bez bólów głowy z terenu Pomorza (grupa kontrolna) przebadano pod kątem poziomu 25OHD w surowicy krwi. W tej grupie średni poziom wyniósł 16 ng/mL ($\pm 7,8$). Poziom <30 ng/mL zaobserwowano u 96% osób (23/24 osób). Poziom < 10 ng/mL stwierdzono u 7 osób.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między poziomami 25OHD w grupie badanej i grupie kontrolnej ($p=n.s.$). Po wyłonieniu grupy z bólami głowy typu napięciowego w porównaniu z grupą kontrolną także nie uzyskano istotnych różnic ($t=0,52$, $p=0,60$), podobnie w grupie z migreną ($t=0,02$; $p=0,98$).

Pacjenci grupy badanej rozpoczynali udział w badaniu w różnych porach roku, w okresie od listopada do kwietnia. We wszystkich przypadkach poziom 25OHD był poniżej 26 ng/mL. Najniższą wartością zanotowaną w grupie badanej był poziom 4,1 ng/mL.

Pacjenci w grupie kontrolnej byli badani od sierpnia 2013 do kwietnia 2014 roku. Maksymalny zanotowany poziom to 33,6 ng/mL, zaś poziom minimalny to 6,3 ng/mL.

6.2. Poziom 25OHD oraz odpowiedź na suplementację witaminą D₃

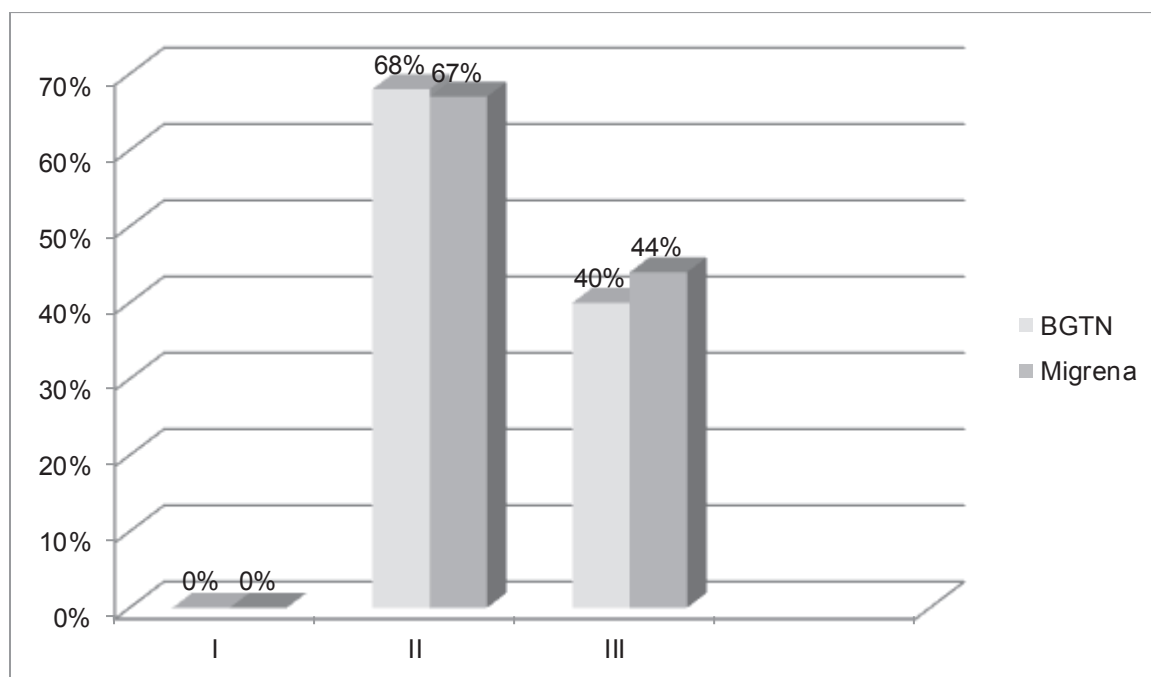
Analiza wyników badań krwi wykazała, że początkowo u wszystkich pacjentów występował niedobór witaminy D o różnym nasileniu. Ilustrację

wyników pomiarów w odstępach czasowych w tabeli 9. Pomiar I był wykonywany na początku badania, pomiar II po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania, a pomiar III po 24 tygodniach od rozpoczęcia badania

Tab. 9. Poziomy 25OHD w kolejnych pomiarach.

Kolejne pomiary	< 30 ng/mL N (%)	> 30 ng/mL N (%)
I	43 (100)	0
II	14 (33)	28 (67)
III	25 (58)	18 (42)

Kolejne pomiary ujawniły powodzenie w osiągnięciu optymalnego stężenia 25OHD u porównywalnej liczby pacjentów w grupie z bólami migrenowymi oraz typu napięciowego. Rycina 7 przedstawia porównanie wyników w podziale ze względu na typ bólu głowy.



Ryc. 7. Poziomy 25OHD odpowiadające normie w kolejnych pomiarach w obu badanych grupach.

U porównywalnej liczby pacjentów z migreną i bólami głowy typu napięciowego osiągnięto optymalny poziom 25OHD w surowicy krwi, zarówno po 12, jak i 24 tygodniach suplementacji.

Z punktu widzenia celów pracy istotne było prześledzenie różnic w liczbie bólów głowy w całej grupie badanej w okresie 24 tygodni. Porównano ze sobą okresy 8-tygodniowe, w których następowały zmiany poziomu zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Wyniki przedstawiono w tabeli 10.

Tab. 10. Średnia liczba bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD.

Liczba bólów w kolejnych przedziałach czasowych	M	SE	F(2,84)	p
I	11,25	2,07	3,56	0,03
II	8,84	1,99		
III	10,25	2,19		

Analiza statystyczna wykazała istotne różnice w liczbie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych ($p < 0,05$). Test post-hoc NIR wskazał na istotność statystyczną różnic pomiędzy pomiarem I i II ($p < 0,01$). Znaczące zmniejszenie liczby epizodów bólowych nastąpiło w czasie osiągnięcia przez badanych optymalnego poziomu 25OHD.

Przeanalizowano także wpływ poziomu 25OHD na średnie natężenie bólów w całej grupie badanej. Wyniki przedstawiono w tabeli 11.

Tab. 11. Średnie natężenie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD.

Natężenie bólów w kolejnych przedziałach czasowych	M	SE	F(2,84)	P
I	5,35	0,27	4,76	0,01
II	4,27	0,35		
III	5,04	0,31		

Analiza statystyczna wykazała istotne różnice w średnim natężeniu bólów w poszczególnych przedziałach czasowych ($p \leq 0,01$). Test post-hoc NIR

wskazał na istotność statystyczną różnic pomiędzy pomiarem I i II ($p < 0,01$) oraz drugim i trzecim ($p < 0,05$).

Zastosowanie dawki 5000 IU/d przez 3 tygodnie u jednej pacjentki spowodowało przekroczenie poziomu 25OHD uważanego za optymalny, do 75 ng/mL. U pacjentki nie wystąpiły żadne działania uboczne, poziom fosfatazy alkalicznej pozostał w normie, tak jak poziom wapnia i fosforu we krwi. Pacjentka ważyła 19 kg. Odstawienie leku spowodowało powrót do poziomu suboptymalnego w ciągu 2 miesięcy, po tym okresie kontynuowano suplementację.

6.3. Wpływ suplementacji na natężenie i częstość bólu głowy w grupie z bólami głowy typu napięciowego

W następnym etapie analizowano wpływ suplementacji witaminą D₃ na ból głowy typu napięciowego. Wyniki przedstawiono w tabeli 12.

Tab. 12. Średnia liczba bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie bólów głowy typu napięciowego.

Liczba BGTN w kolejnych przedziałach czasowych	M	SE	F(2,48)	p
I	14,84	2,61	1,26	0,29
II	12,72	2,48		
III	14,64	2,72		

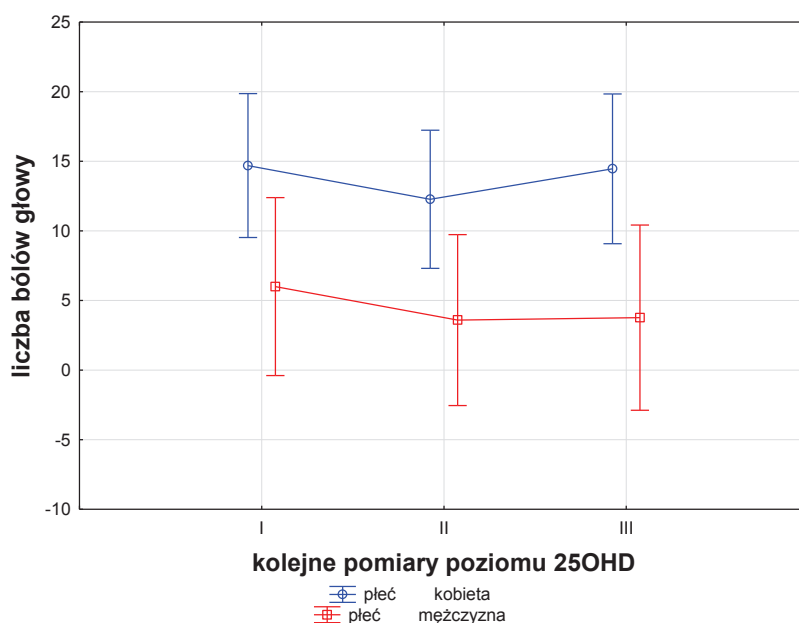
W tej grupie badanych nie uzyskano istotnego zróżnicowania w zakresie liczby bólów w zależności od poziomu 25OHD ($p = ns$),

Uzyskany wynik analizy statystycznej wskazuje natomiast na istotne zróżnicowanie w zakresie natężenia bólów w zależności od poziomu 25OHD ($p \leq 0,05$) w grupie z bólami głowy typu napięciowego, jak przedstawiono w tabeli 13. Wyniki analizy testem post hoc pozwalają na stwierdzenie, że istotnie zmniejszyło się średnie natężenie bólu przy wzroście poziomu 25OHD do optymalnego (pomiar I i II $p < 0,05$).

Tab. 13. Średnie natężenie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie BGTN.

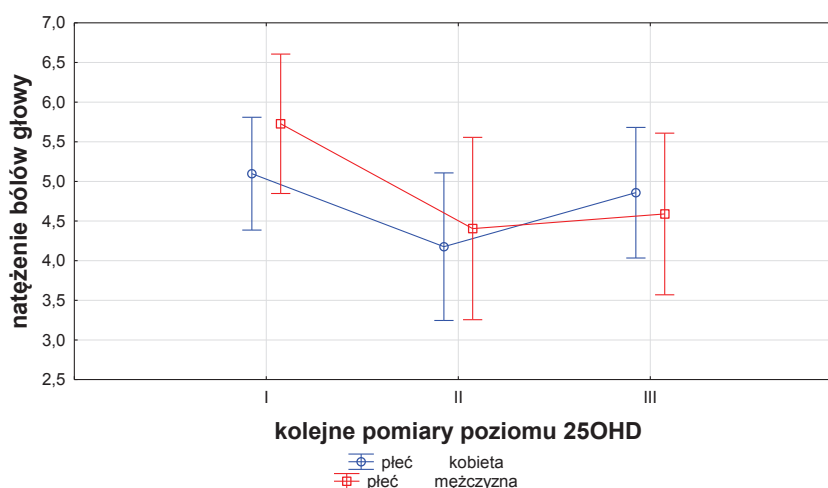
Natężenie BGTN w kolejnych przedziałach czasowych	M	SE	F(2,48)	p
I	4,97	0,26	3,18	0,05
II	4,02	0,46		
III	4,29	0,31		

Przeanalizowano także różnice jakie zachodzą pomiędzy grupą chłopców i dziewcząt doświadczających bólów głowy typu napięciowego. Nie uzyskano istotnego zróżnicowania pomiędzy płciami zarówno odnośnie średniej liczby bólów w badanych okresach czasu [$F(2,87)=0,77$; $p=0,47$]. Wyniki analizy przedstawiono na rycinie 8.



Ryc. 8. Średnia liczba bólów w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie BGTN.

Jak pokazuje rycina 9, nie uzyskano także istotnych różnic odnośnie natężenia bólu [$F(2,87)=0,73$; $p=0,49$] ze względu na płeć wśród pacjentów z bólami głowy typu napięciowego.



Ryc. 9. Średnia natężenie bólu w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie BGTN.

6.4. Wpływ suplementacji na natężenie i częstość bólu głowy w grupie z migreną

Kolejnym etapem analizy było porównanie liczby oraz natężenia bólów w grupie dzieci i młodzieży z migreną. W tej grupie zastosowana analiza statystyczna wykazała istotne zróżnicowanie liczby bólów głowy w zależności od poziomu 25OHD ($p < 0,01$), jak przedstawiono w tabeli 14.

Tab. 14. Średnia liczba bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie osób z migreną.

Liczba epizodów migreny w kolejnych przedziałach czasowych	M	SE	F(2,34)	p
I	6,28	3,07	7,62	0,0018
II	3,44	2,92		
III	4,16	3,20		

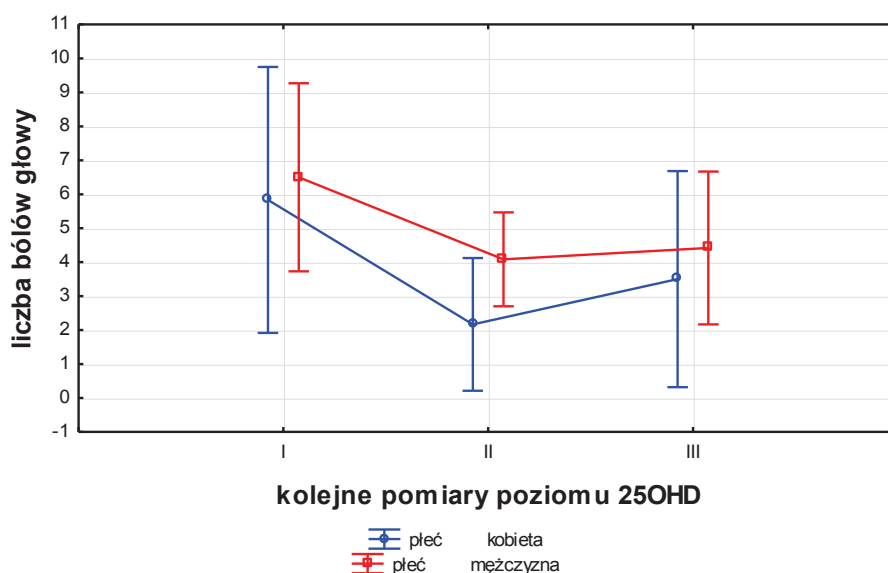
Test post hoc NIR wskazuje, że istotne różnice zachodzą między liczbą bólów głowy w I i II pomiarze ($p < 0,001$) oraz pomiędzy I i III pomiarem ($p < 0,01$).

Nie uzyskano natomiast istotności różnic pomiędzy natężeniem bólu w grupie migreny przy kolejnych pomiarach poziomów 25OHD ($p=ns$). Zależność natężenia bólu od poziomu 25OHD przedstawia tabela 15.

Tab. 15. Średnie natężenie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie z migreną.

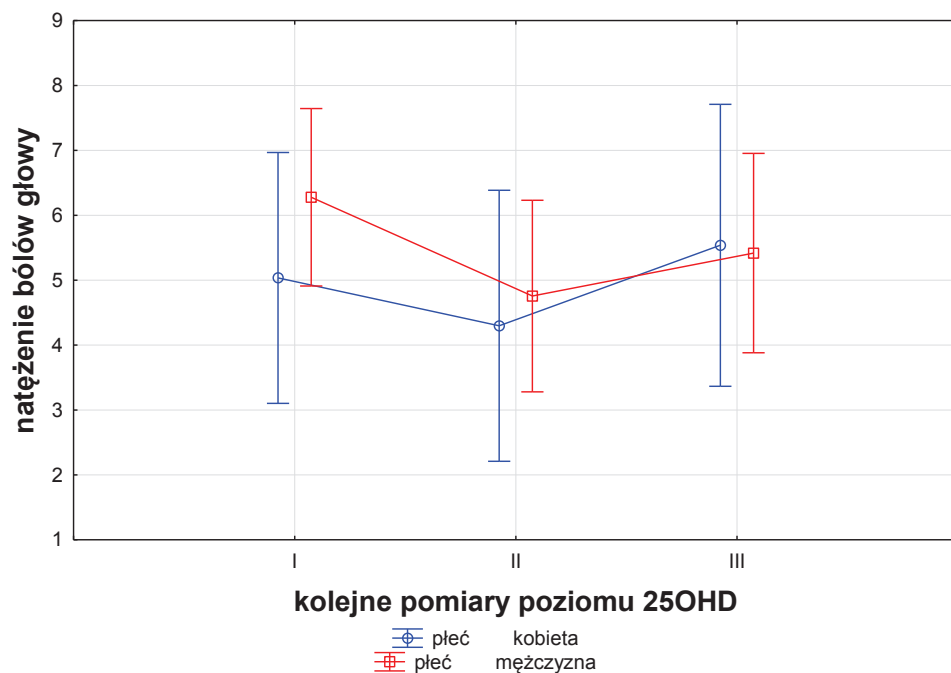
Natężenie epizodu migreny w kolejnych przedziałach czasowych	M	SE	F(2,34)	p
I	5,86	0,53	1,74	0,19
II	4,6	0,55		
III	5,45	0,57		

W grupie z migreną, podobnie jak w grupie z bólami głowy typu napięciowego, nie uzyskano istotnego zróżnicowania pomiędzy dziewczętami i chłopcami odnośnie średniej liczby bólów w badanych okresach czasu [$F(2,32)=0,32$; $p=0,73$], jak przedstawia rycina 10.



Ryc. 10. Średnia liczba bólów w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie z migreną.

Nie uzyskano także różnic w natężeniu bólu w czasie badania w zależności od płci [$F(2,32)=0,42$; $p=0,66$] (ryc.11).



Ryc. 11. Średnia natężenie bólu w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie z migreną.

6.5. Podwyższony poziom fosforu nieorganicznego we krwi a poziom 25OHD

Wśród uzyskanych wyników zanotowano 15 pomiarów, gdzie poziom fosforu nieorganicznego został przekroczony ponad normę (poziom od 5 do 6 mg/dL). Korelacja pomiędzy podwyższonym poziomem fosforu i poziomem 25OHD okazała się nieistotna statystycznie ($r=0,03$ $p=0,91$).

7. Dyskusja

Niedobór witaminy D w całej populacji jest problemem znanym od wielu lat [33]. Jego skutki nie są jednak dokładnie poznane, ze względu na bardzo szerokie działanie metabolitów witaminy D na organizm człowieka. Niedobory w Polsce dotyczą większości populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży [2,40]. Skutecznie można ograniczyć je przez cały rok wyłącznie przez suplementację diety, latem dzięki przebywaniu na słońcu [62].

Dzieci i młodzież z bólami głowy są także narażone na niedobór witaminy D i skutki z nim związane, takie jak obniżona odporność, ryzyko nieosiągnięcia odpowiedniej masy szczytowej kości (*peak bone mass*), ryzyko krzywicy czy osteomalacji [2,45]. Szczytowa masa kości jest jednym z wyznaczników ryzyka osteoporozy [2]. Częste bóle głowy skłaniają dzieci do pozostawania w domu, co ogranicza syntezę skórą witaminy D [33]. Także z tych względów ważne jest rozpoznawanie czynników ryzyka niedoboru witaminy D i zalecanie suplementacji w odpowiednich dawkach u chorych z bólami głowy.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia o możliwym wpływie suplementacji witaminy D na natężenie i częstość bólów głowy [71,72]. Ze względu na brak danych, w piśmiennictwie polskim i światowym, dotyczących wpływu normalizacji poziomu 25OHD na bóle głowy o charakterze migreny oraz typu napięciowego w populacji dzieci i młodzieży podjęto próbę oceny tego zjawiska. Częstość występowania niedoborów witaminy D oraz wpływu jej suplementacji na bóle głowy była przedmiotem niniejszej pracy.

Do oceny poziomu niedoboru witaminy D w niniejszym badaniu wykorzystano powszechnie stosowany test sprawdzający poziom krążącego metabolitu witaminy D, 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy krwi, przyjmując, zgodnie z badaniami populacyjnymi, że większość dzieci i młodzieży jest w grupie ryzyka niedoboru. Czynniki ryzyka, takie jak częste przebywanie w domu, rzadkie spożywanie ryb, brak suplementacji witaminą D, zostały dodatkowo potwierdzone w wywiadzie w czasie kwalifikacji do badania.

Wartości referencyjne dla niedoborów witaminy D są określone w rekomendacjach dla stosowania witaminy D. W niniejszej pracy posługiwano się danymi z rekomendacji Polskich Ekspertów z 2009 roku oraz American Endocrinology Society z 2010 roku [21,32]. W moim badaniu przyjąłam za

poziom optymalny wartości powyżej 30 ng/mL 25OHD. 30 ng/mL jest w rekomendacjach dolną wartością graniczną dla optymalnego poziomu dla osób dorosłych. W przypadku dzieci mówi się o wartościach >20 ng/mL. Ponieważ w badaniu uczestniczyły zarówno dzieci powyżej 6. roku życia, jak i młodzież w wieku do 18 lat, wagowo odpowiadająca osobie dorosłej, przyjęto za poziom odpowiedni wartości powyżej 30 ng/mL, wyższe niż w rekomendacjach dla dzieci, jednak mieszczące się w zalecany przedziale poziomu optymalnego dla dzieci (20-60 ng/mL).

Nie określano średniej podaży z dietą witaminy D₃ na podstawie tygodniowej ankiety żywieniowej. W wywiadzie określano spożycie suplementów z witaminą D₃ oraz spożycie ryb. Spożycie ryb było w całej grupie raportowane jako nieznaczne, rzadziej niż 1 raz w tygodniu. W momencie kwalifikacji do badania żaden z pacjentów nie stosował preparatów z tranem, kwasów omega-3 czy preparatów witaminowych z zawartością witaminy D. Troje rodziców podawało dzieciom tran zimą w latach poprzednich. Pacjenci byli powiadamiani o konieczności dodatkowej konsultacji w celu redukcji dawki leku w przypadku rozpoczęcia suplementacji innymi preparatami z witaminą D. Takie postępowanie miało za zadanie zapobieganie ewentualnej zbyt wysokiej podaży witaminy D₃, a jednocześnie stosowanie innych preparatów witaminy D nie stanowiło kryterium wykluczenia z badania. Żaden z pacjentów nie zgłosił potrzeby zmiany dawkowania ze względu na przyjmowania innych preparatów z witaminą D.

Podaż witaminy D w diecie jest niewielka ze względu na jej ograniczoną obecność w pokarmie. Potwierdza to ostatnie badanie przeprowadzone na terenie Łodzi na populacji 643 dzieci w wieku od 9 do 13 lat [68]. Stwierdzono, że dziewczęta spożywały średnio 25,5%, a chłopcy 33,3% zalecanych wartości witaminy D₃ [68]. Należy nadmienić, że zalecane dzienne spożycie z żywnością (RDA – *Recommended Daily Allowance*) jest określone na poziomie 15 mcg, czyli 600 IU [32]. Jest to wartość znacznie niższa od zalecanej w przypadku niedoborów.

Rodzice dwóch pacjentów z bólami głowy typu napięciowego odmówili podawania leku z witaminą D₃ w czasie wakacji, a powrócili do suplementacji wraz z rozpoczęciem szkoły. Mimo deklaracji, że dzieci codziennie przebywały na słońcu, u obydwu pacjentów stwierdzono poziom 25OHD < 20 ng/mL.

Światło słoneczne jest dobrym źródłem witaminy D, całociowa ekspozycja ciała w słoneczny dzień może dostarczyć aż 10 000 IU (250 µg) witaminy D [28]. Jednak aby synteza endogenna była efektywna, trzeba eksponować odpowiednią powierzchnię ciała w godzinach południowych [21]. Niemożliwe jest przedawkowanie witaminy D w czasie ekspozycji na słońce, ponieważ dochodzi wtedy do jej rozpadu w skórze [28]. Dodatkowym czynnikiem ograniczającym jej produkcję w komórkach skóry jest melanina, naturalny filtr słoneczny produkowany przez komórki skóry, a także odpowiedni poziom cholesterolu w organizmie [8,33]. Powszechne jest stosowanie filtrów UV w kremach, a także unikanie słońca w godzinach południowych w celu prewencji raka skóry, postępowanie rozpowszechnione przez International Agency for Research on Cancer (IARC) jest jedną z przyczyn szeroko rozpowszechnionych niedoborów witaminy D [43]. Jednak, jak zauważa Holick, rozsądne korzystanie ze słońca, nie doprowadzające do zaczerwienienia skóry (kilkanaście minut dziennie), nie powinno być przeciwwskazane jako źródło witaminy D [33,35].

U pacjentów nie badano poziomu PTH, mimo że jest on jednym z wyznaczników niedoboru witaminy D oraz niskiego poziomu wapnia [48]. Jak wykazał Lee w badaniu z udziałem osób chorych na cukrzycę typu 2, cierpiących na bóle neuropatyczne, niedobór witaminy D nie musi być powiązany z podwyższonym poziomem PTH [44]. Co więcej, suplementacja witaminą D₃ nie wpływa znacząco na jego wartości, co potwierdzono także w trwającym 12 miesięcy badaniu z udziałem chorych na stwardnienie rozsiane [1,44]. W badaniu z udziałem noworodków Czech-Kowalska także stwierdza, że kontrola poziomu PTH nie jest wiarygodną miarą niedoboru witaminy D [18].

U niektórych pacjentów uczestniczących w niniejszym badaniu, zarówno z migreną, jak i bólami typu napięciowego, zaobserwowano podwyższony poziom fosforu (n=11). Dodatkowe pytania o dietę tych pacjentów ujawniały wysokie spożycie żółtego sera, jogurtu, wędlin, parówek, napojów gazowanych typu cola. Są to produkty o wysokiej zawartości fosforu [56]. W takich przypadkach zalecano zmianę diety, ograniczenie ilości mięsa oraz nabiału, a zwiększenie ilości spożywanych warzyw i owoców, a także kasz. Rodzice pacjentów odnosili się do zmiany diety w większości sceptycznie. Analiza statystyczna wykazała, że wysoki poziom fosforu nie jest zależny od poziomu 25OHD. Główny wpływ wywierała tu prawdopodobnie dieta.

Jedna pacjentka (lat 16) z bólami głowy typu napięciowego raportowała częste, nierzadko codzienne drętwienia i mrowienie rąk, nie powiązane z bólami głowy. Pacjentka piła około 2 litry napoju typu cola dziennie, co ujawnił tygodniowy dzienniczek diety. Po eliminacji napojów gazowanych z diety, drętwienia ustąpiły.

Spożycie wapnia przez dzieci w Polsce jest niskie [24]. Dodatkowa jego suplementacja mogła by mieć pozytywny wpływ na zdrowie pacjentów z bólami głowy. W badaniu zdecydowałam się jednak na preparat zawierający wyłącznie witaminę D ze względu na chęć sprawdzenia izolowanego działania witaminy D w dzieci i młodzież z bólami głowy. Dotychczas nie opisano w literaturze wpływu suplementacji witaminy D w tej grupie. W badaniach z udziałem osób dorosłych z bólami głowy stosowane były preparaty wapnia z witaminą D₃ oraz D₂. Osoby dorosłe, a zwłaszcza osoby starsze, często narażone są na niedobory witaminy D₃ oraz wapnia ze względu na tryb życia oraz złe nawyki dietetyczne. W Polsce spożycie wapnia przez 80 % osób dorosłych jest zbyt niskie w stosunku do rekomendacji [76].

Preparaty witaminy D z kwasami długołańcuchowymi kwasami omega-3 DHA (kwas dokozaheksaenowy) oraz EPA (kwas eikozapentaenowy) mogły by mieć dodatkowe pozytywne działanie w grupie dzieci i młodzieży. Kwasy omega-3 EPA i DHA są elementami budulcowymi mózgu, warunkują płynność błon komórkowych [9]. Wpływ EPA i DHA na bóle głowy typu napięciowego oraz migreny nie został dotychczas poznany, więc wykluczono możliwość ich zastosowania. Badania preparatu łączącego witaminę D i kwasy omega-3 mogą być dobroczynne dla pacjentów, jednak najpierw należy ustalić mechanizm działania samej witaminy D₃ w bólach głowy.

Średni poziom 25OHD przed rozpoczęciem suplementacji był niższy niż wartości optymalne zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej i wynosił odpowiednio 15,2 ng/mL i 16 ng/mL.

Obecność niedoborów witaminy D w Europie wykazały wcześniejsze badania [2,12]. W mojej pracy niedobory występowały u 96 % grupy kontrolnej – bez bólów głowy. W całej grupie badanej, od wczesnej jesieni do wczesnej wiosny występowały niedobory przed rozpoczęciem suplementacji. Nie wykazano istotnych różnic w średnim poziomie 25OHD w obu grupach. W przeciwieństwie do tego, w badaniu norweskim z udziałem osób dorosłych

poziom 25OHD u osób z bólami głowy był znacznie niższy od poziomu u osób bez bólów głowy [41]. Wheeler i O'Brien wykazali, że pacjenci z migreną mają niedobory witaminy D, odpowiednio 40,7% pacjentów w Miami i 83% pacjentów w Cincinnati [57,78]. Skala niedoborów u dzieci z grupy badanej w Gdańsku jest większa niż w przytaczanych badaniach dotyczących bólów głowy, prawdopodobnie także ze względu na położenie geograficzne Polski.

Badania norweskie wskazują na powiązanie najniższych poziomów 25OHD z bólami głowy innymi niż migrenowe [39]. W przeglądzie badań dotyczących niedoborów witaminy D i migreny, Lippi i wsp. stwierdzają, że nie ma dowodów na to, aby były one powiązane [47]. Moje badanie, przeprowadzone z udziałem pacjentów, u których już wcześniej zdiagnozowano bóle głowy nie odpowiada na pytanie, czy niedobory witaminy D są przyczyną bólów głowy. W badaniu udowodniono jednak, że niedobory witaminy D istnieją na terenie Pomorza u pacjentów z bólami głowy, zarówno typu napięciowego, jak i z migreną. Wykazano także, że uzyskanie optymalnego stężenia 25OHD może zmniejszyć częstość migrenowego bólu głowy.

Analizując wpływ suplementacji na poziom 25OHD należy zwrócić uwagę na odpowiedź pacjentów na podawane dawki leku. W przypadku niewielkich niedoborów (poziom 20-30 ng/mL) i stosowania dawki 1000 IU/d w 6 przypadkach na 9 nie uzyskano poziomu > 30 ng/mL. W 23 przypadkach pacjentów u których poziom mieścił się w granicach 10-20 ng/mL podawanie 2000 IU/d spowodowało osiągnięcie poziomu optymalnego w 19 przypadkach. U jednego pacjenta z poziomem początkowym 17,4 ng/mL zastosowano podwojenie dawki witaminy D ze względu na dużą masę ciała i nadwagę, co spowodowało w ciągu 3 miesięcy przyrost 25OHD do poziomu > 30 ng/mL. Już w 2007 roku, kiedy dawki rekomendowane witaminy D₃ były w granicach 400 IU/d Vieth i wsp. zalecali takie ich podniesienie, aby zapewniać w populacji poziom 25OHD > 30 ng/mL [74]. Mimo, że dawki rekomendowane są aktualnie wyższe niż przed kilkoma laty, to nadal niewystarczające, aby zapewnić optymalny poziom 25OHD w całej badanej grupie dzieci i młodzieży. Jednakże jednym z powodów tego zjawiska może być niewystarczająco częste przyjmowanie leku. Rozwiązaniem mogło by być szersze wzbogacanie żywności w witaminę D₃ [62,74].

W przypadku podawania 5000 IU/d po miesiącu badano dodatkowo fosfatazę alkaliczną. Poziom fosfatazy alkalicznej pozostawał u pacjentów w normie mimo stosowania wysokich dawek witaminy D₃.

W 10 przypadkach, w których poziom początkowy był <10 ng/mL zastosowano dawkę 5000 IU/d przez miesiąc. W pięciu przypadkach osiągnięto poziom optymalny. W 4 przypadkach osiągnięto poziom w granicach 20-30 ng/mL. W jednym przypadku przekroczony został poziom optymalny, do stężenia 75,8 ng/mL. Zaprzesano stosowanie witaminy D na okres 3 miesiące. 25OHD powróciło do poziomu określanego jako niewystarczający (23,8 ng/mL), ponownie rozpoczęto suplementację dawką 1000 IU/d. Niewątpliwie niska masa ciała pacjentki miała w tym przypadku wpływ na odpowiedź na suplementację.

W większości przypadków nie udało się osiągnąć optymalnego stężenia 25OHD po 24 tygodniach suplementacji. Może to wynikać z nieprzyjmowania leku przez pacjentów, a także ze zbyt niskich dawek stosowanych w poszczególnych przypadkach, zwłaszcza pacjentów, u których poziom po 3 miesiącach suplementacji był > 20 ng/mL. Jak pokazało badanie Elnenaei i wsp. mutacje w genie kodującym VDR mogą mieć wpływ na odpowiedź na suplementację witaminą D [22]. Poznanie mutacji genu kodującego VDR w grupie pacjentów z migreną i bólami głowy typu napięciowego może stanowić dalszy etap badań na tej populacji, biorąc także pod uwagę badania irańskie [53]. Ponadto pokarm ma wpływ na wchłanianie witaminy D, rozpuszczalnej w tłuszczach.

W zaprojektowanym przeze mnie badaniu przyjął za cel określenie, czy osiągnięcie optymalnego poziomu 25OHD wpłynie na częstość i natężenie bólów głowy u dzieci i młodzieży ze wcześniej zdiagnozowanymi bólami głowy. Analiza statystyczna wykazała, że w stosunku do całej grupy badanej następuje istotne zmniejszenie liczby epizodów bólowych w czasie osiągnięcia przez większość badanych poziomu optymalnego 25OHD, czyli w czasie od 8. do 16. tygodnia trwania badania.

Prawie półroczny okres suplementacji witaminą D jest według rekomendacji czasem pozwalającym na wysycenie organizmu nieaktywnym metabolitem, 25OHD, który w tkankach docelowych przekształcany jest w aktywny hormon. Także w nowych rekomendacjach wskazano półroczny okres

suplementacji jako odpowiedni dla zaobserwowania efektów terapii [62]. Problemem jest natomiast fakt, że w aż 58% grupy w moim badaniu nie osiągnięto optymalnego poziomu 25OHD, mimo zalecenia dawek zgodnych z międzynarodowymi rekomendacjami. Rodzice otrzymali zalecenie suplementacji codziennej lub podawania łącznej dawki tygodniowej. Dwóch rodziców zadeklarowało rezygnację z suplementacji w okresie letnim, co skutkowało obniżeniem poziomu 25OHD mimo że, według deklaracji, dzieci spędzały czas aktywnie na świeżym powietrzu przez większość wakacji.

Wydłużenie okresu obserwacji do 12 miesięcy lub dłużej oraz wprowadzenie bardziej elastycznego schematu dobierania wysokości dawki lub pojedynczych dużych dawek stosowanych co miesiąc lub co trzy miesiące mogło by pozwolić na lepsze zaobserwowanie wpływu suplementacji witaminą D na bóle głowy. Systematyczne stosowanie leku z witaminą D₃ stanowiło trudność dla pacjentów i ich rodziców. Jak stwierdzono w wywiadzie przeprowadzonym na zakończenie badania, możliwość podawania zapomnianej dawki leku, a także możliwość podawania leku w dawce tygodniowej była stosowana rzadko.

Obserwując wyniki, warto zwrócić uwagę na odmienną reakcję na suplementację pacjentów z bólami głowy typu napięciowego oraz pacjentów z migreną. U pacjentów z migreną nasilenie bólu nie zmieniło się, pozostając na wysokim poziomie, natomiast u pacjentów z bólami głowy typu napięciowego bez zmian pozostała częstość bólu głowy, zaś zmniejszyło się natężenie bólu. W czasie badania nie prowadzono żadnych dodatkowych terapii, w tym psychologicznej, a więc nie było wpływu na czynniki związane ze stresem czy zaburzeniami emocjonalnymi. Wyniki te mogą wskazywać na odmienny mechanizm działania ograniczającego bóle głowy w obydwu grupach.

Zwiększona wrażliwość mięśni (*tender points*) jest powiązana z intensywnością oraz częstością bólu głowy typu napięciowego. Dodatkowo występuje stan zapalny w punktach wyzwalających ból (*trigger points*), prawdopodobnie generujących ból [3]. Także migrena może być wywoływana przez jałowy stan zapalny [73]. Możliwe, że witamina D przyczynia się do ograniczenia procesów zapalnych przebiegających w stanach bólu głowy i zmniejsza dzięki temu wrażliwość na ból. Uwrażliwienie na ból przebiega ze zwiększeniem poziomu peptydu pochodnego genu kalcytoninowego (CGRP –

Calcitonin Gene Related Peptide) [51,73]. Badania eksperymentalne wskazują na nadmierną wrażliwość sensoryczną wywołowaną przez aktywację aksonów CGRP w przypadku niedoborów witaminy D i zwiększenie uwalniania cytokin oraz czynników wzrostu oraz innych czynników mogących wywoływać nadwrażliwość nocyreceptorów [70].

Mechanizm działania witaminy D na odczuwanie bólu nie jest dokładnie poznany. Wpływ witaminy D na rozwój przewlekłego bólu jest udokumentowany [42]. Niedobór witaminy D odgrywa rolę nie tylko w bólach wzrostowych oraz osteomalacji, których występowanie powinno być wskazaniem do sprawdzenia poziomu 25OHD [67]. Hipowitaminoza D jest także przyczyną nadwrażliwości mięśni oraz nadmiernej wrażliwości sensorycznej (*sensory hyperinnervation*). Wiadomo, że bóle głowy typu napięciowego mogą mieć podłoże właśnie w nadmiernej wrażliwości mięśni, a suplementacja witaminą D może odgrywać rolę w redukcji bólu mięśni i ich nadwrażliwości.

Ograniczenie bólu wpływa na jakość życia pacjenta oraz może zmniejszyć ilość zażywanych środków przeciwbólowych, a co za tym idzie ilość efektów niepożądanych leków, a także ilość bólów głowy „z odbicia”.

Wpływ długotrwałych niedoborów witaminy D na funkcjonowanie organizmu nie jest znany. Niedobory witaminy D w Polsce pojawiają się już u noworodków, ponieważ większość ciężarnych kobiet ma jej niedobory [38]. Nie zostało określone jak szybko uzupełnienie niedoborów witaminy D przynosi skutki w poprawie funkcji organizmu. Witamina D ma szczególne znaczenie w okresie wzrostu i rozwoju, także w czasie rozwoju mózgu. Istnieje hipoteza, że mózg jest chroniony przed niedoborami kalcytriolu, chociaż mechanizm jest niejasny [23].

W niniejszym badaniu u jednej pacjentki z migrenowymi bólami głowy, w wywiadzie stwierdzono problemy z zasypianiem, które były mniejsze w okresie unormowania poziomu witaminy D₃ (w okolicach badania po 12 tygodniach), a powróciły w okresie spadku poziomu witaminy D (po 24 tygodniach). Problemy ze snem mogą się pojawiać u chorych z bólami głowy [50]. Brak snu jest częstym czynnikiem wywołującym migrenę [55]. W pilotażowym badaniu McCarthy zaobserwował niedobór witaminy D u pacjentów zgłaszających się do Kliniki w celu leczenia zaburzeń snu, zgłaszających także bóle mięśniowe [49]. Wydłużenie czasu snu oraz skrócenie czasu zasypiania stwierdzono w czasie

suplementacji osób dorosłych, u których początkowo stwierdzono niedobór witaminy D, chroniczny ból oraz problemy ze snem [36].

Witamina D była generalnie dobrze tolerowana. W jednym przypadku, w grupie z migreną, wystąpiły bóle brzucha z zastosowaniem dawki dobowej 5000 IU. Bóle brzucha ustąpiły, kiedy dawka dobowo została podana w dwóch dawkach podzielonych, rano i wieczorem. Młodzież niezbyt dobrze tolerowała anyżowy smak leku, który był lubiany przez mniejsze dzieci.

Koszty terapii witaminą D w przypadku niedoborów są niewielkie, jeśli wybierze się lek w kroplach i mieści się w granicach 10-20 zł w ciągu pół roku. Wybór preparatu w formie kapsułek lub tabletek znacznie podwyższa koszty leczenia niedoboru. Jak pokazują wyniki mojego badania, podawanie witaminy D osobom z bólami głowy może zmniejszać koszty terapii przeciwbólowej ze względu na mniejszą częstość incydentów bólowych. Problem kosztów terapii podnosi Karczmarewicz i wsp. W przeglądzie badań zauważają, iż wdrożenie witaminy D do leczenia szeregu chorób przewlekłych, takich jak żółtaczkę C, gruźlica, osteoporoza, stwardnienie rozsiane czy atopowe zapalenie skóry zwiększa efektywność terapii, a także obniża jej koszty. Autorzy wspominają także o schorzeniach neurologicznych, takich jak depresja czy chroniczny ból [38]. Wpływ witaminy D na chroniczny ból różnego pochodzenia badano wielokrotnie [36,42,59].

Nie zastosowanie grupy placebo bez wątpienia stanowi ograniczenie badania. Do czynników mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia błędu systematycznego należy niejednorodność grupy pod względem wieku badanych. Pacjenci nie prowadzili dzienniczka bezpośrednio przed suplementacją witaminy D. Wydłużenie okresu obserwacji o okres przed interwencją mogło by pomóc lepiej zrozumieć wpływ witaminy D na bóle głowy. Pomimo, że grupa badana była niezbyt liczna, udało się uzyskać istotne różnice w natężeniu lub częstości bólów głowy. Przebadanie większej grupy, zarówno pacjentów z migreną, jak i pacjentów z bólami głowy typu napięciowego mogło by mieć wpływ na wynik badania.

Uzyskane przeze mnie wyniki oraz analiza literatury są podstawą do dalszych badań. Materiał będzie wykorzystany do wykonania badań polimorfizmu genu dla receptora witaminy D w polimorficznych loci: BsmI, FokI oraz TaqI, dla grupy z migreną i bólami typu napięciowego, co pozwoli na ich

porównanie z wynikami z innych ośrodków, a także z populacją bez bólów głowy.

Podsumowanie badania:

1. Niedobory witaminy D występują w populacji dzieci i młodzieży z migreną i napięciowymi bólami głowy, zarówno latem, jak i zimą. Stwierdzono występowanie poziomu <30 ng/mL u 100% pacjentów.

2. Podawanie witaminy D₃ dzieciom i młodzieży wiąże się ze wzrostem poziomu odżywienia witaminą D. Witaminę D można bezpiecznie podawać dzieciom także latem, ograniczając podaż w dni dużej ekspozycji ciała na słońce.

3. Podawanie witaminy D₃ dzieciom i młodzieży z bólami głowy typu napięciowego wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia bólu, nie zmienia jednak jego częstości – nie wpływa na ograniczenie bodźców wywołujących ból.

4. Podawanie witaminy D₃ dzieciom i młodzieży z migreną powoduje zmniejszenie częstości pojawiania się bólu, jednak nie zmienia natężenia bólu.

5. Podawanie witaminy D₃ powinno być zalecane dzieciom i młodzieży przez cały rok i może mieć długofalowe pozytywne efekty zdrowotne ze względu na mechanizm działania kalcytriolu.

6. Stosowanie witaminy D₃ w dawce 5000 IU na dobę przez 1 miesiąc jest bezpieczne i może być stosowane u młodzieży w przypadku głębokiego niedoboru witaminy D, gdzie: 25OHD < 10 ng/mL. Miesięczne podawanie witaminy D w dawce 5000 IU/d nie jest zawsze wystarczające dla osiągnięcia optymalnego poziomu 25OHD w surowicy.

7. Pacjenci nie stosowali leku w postaci kropli doustnych wystarczająco systematycznie, zwłaszcza jeśli istniała konieczność stosowania leku w przypadku braku niedoboru. Stosowanie witaminy D₃ w celu zapobiegania niedoborom jest dla części pacjentów i ich rodziców niezrozumiałe.

8. Podawanie witaminy D₃ w formie leku może spowodować większą skuteczność zalecanego leczenia niż w formie suplementu diety, zwłaszcza jeśli pacjent jest przekonany o jej wpływie na zdrowie. Pacjenci nieprzekonani o konieczności utrzymania poziomu witaminy D w zalecanych normach szybko rezygnują z leczenia.

8. Wnioski

Dzieci i młodzież z bólami głowy typu napięciowego oraz migreną to grupa osób, u których nawet niewielkie zmniejszenie bólu przynosi odczuwalną i korzystną zmianę jakości życia.

Przeprowadzone przez mnie badania pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

- a. W populacji dzieci i młodzieży z bólami głowy występują znaczne niedobory witaminy D, średni poziom 15,2 ng/mL ($\pm 5,7$), co jest wskazaniem do suplementacji tej grupy chorych. Stwierdzono niedobór u 100% pacjentów z migreną oraz bólami głowy typu napięciowego.
- b. Zalecane w rekomendacjach dawki witaminy D₃ były skuteczne w 67% w czasie pierwszych 3 miesięcy badania, ale tylko u 42% pacjentów grupy badanej w czasie 6 miesięcy.
- c. W grupie pacjentów z bólami głowy typu napięciowego stwierdzono istotne zmniejszenie natężenia bólów wraz z ze wzrostem stężenia 25OHD do poziomu optymalnego w surowicy krwi. W grupie pacjentów z migreną stwierdzono istotne zmniejszenie liczby incydentów bólowych wraz z wzrostem stężenia 25OHD do poziomu optymalnego.

9. Streszczenie

Bóle głowy stanowią częstą dolegliwość wśród dzieci i młodzieży, ich etiologia pozostaje nie do końca poznana pomimo toczących się badań. Niedobory witaminy D stanowią poważny problem populacyjny i mogą występować, także u osób z bólami głowy. Aktywny metabolit witaminy D, kalcytriol, wpływa na przebieg procesów zapalnych, a także na rozwój mózgu. Związek niedoborów witaminy D z bólami głowy jest przedmiotem badań ostatnich kilkunastu lat. Brak jest w literaturze doniesień na temat badań interwencyjnych z suplementacją witaminy D₃ w populacji dzieci i młodzieży z bólami głowy.

Celem niniejszego badania było określenie częstości niedoborów witaminy D w populacji dzieci i młodzieży z migreną oraz bólami głowy typu napięciowego z rejonu Pomorza. Ocenie poddano także korelację poziomu 25OHD (25-hydroksycholekalcyferol) w surowicy krwi z częstością i siłą bólu głowy w czasie 24 tygodniowej suplementacji witaminą D₃. Oceniano także skuteczność zastosowanych dawek witaminy D₃.

Kryterium włączenia do grupy badanej stanowiły zdiagnozowane wcześniej bóle głowy typu napięciowego i/lub typu migreny. Do grupy badanej zakwalifikowano 45 dzieci. 43 dzieci w wieku 6-18 lat, średnia wieku 13,2 ($\pm 3,3$) ukończyło badanie. U 18 pacjentów rozpoznano migrenę, u 25 pacjentów bóle głowy typu napięciowego. U pacjentów z grupy badanej określano co najmniej trzykrotnie poziom 25OHD (na początku badania, po 12 tygodniach, po 24 tygodniach), a także poziom wapnia i fosforu we krwi. Dawki witaminy D₃ dobierano w zależności od poziomu 25OHD. Stosowano dawki od 500 IU/dobę w przypadku poziomu optymalnego 25OHD (> 30 ng/mL) do 5000 IU/dobę (w przypadku głębokiego niedoboru, < 10 ng/mL). Pacjenci prowadzili dzienniczek bólów głowy przez okres 24 tygodni.

Grupa kontrolna składała się z 24 dzieci bez bólów głowy w wywiadzie, średnia wieku 13,5 ($\pm 2,9$). W grupie kontrolnej jednokrotnie mierzono poziom 25OHD w surowicy krwi.

W grupie badanej średni poziom początkowy 25OHD wyniósł 15,2 ng/mL ($\pm 5,7$). U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano poziomu > 30 ng/mL. W grupie kontrolnej średni poziom wyniósł 16 ng/mL ($\pm 7,8$), u jednego pacjenta

zaobserwowano poziom > 30 ng/mL. Nie wykazano statystycznej różnicy między poziomami 25OHD w grupie badanej i grupie kontrolnej.

W grupie badanej udało się osiągnąć optymalny poziom 25OHD po 12 tygodniach u 67% badanych, a utrzymać go w czasie 24 tygodni od rozpoczęcia badania u 42% badanych pacjentów, porównywalnie u pacjentów z migreną, jak i bólami głowy typu napięciowego. Stosowanie witamin D było bezpieczne.

Analiza statystyczna wykazała znaczące zmniejszenie liczby epizodów bólowych w czasie osiągnięcia przez badanych optymalnego poziomu 25OHD, a także istotne różnice w średnim natężeniu bólów pomiędzy pomiarami 25OHD w całej grupie badanej.

W przypadku dzieci i młodzieży z bólami głowy typu napięciowego uzyskano istotne zmniejszenie średniego natężenia bólu przy wzroście poziomu 25OHD do optymalnego. U pacjentów z migreną wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości bólów głowy w zależności od poziomu 25OHD.

Podsumowując, niedobory witaminy D u dzieci na terenie Pomorza są powszechne. Podawanie witaminy D w odpowiednich dawkach wiąże się ze zmniejszeniem dolegliwości bólowych w grupie dzieci i młodzieży z migreną oraz bólami głowy typu napięciowego.

10. Summary

Headaches are a common complaint in children and adolescents. Their etiology remains not fully known despite ongoing research. Vitamin D deficiency is a major population problem and may also occur in patients with headaches. Vitamin D's active metabolite, calcitriol, influences the course of inflammatory processes as well as the development of brain. The relationship between vitamin D deficiency and headaches has been subject to research over the recent years. In the literature there is a lack of vitamin D supplementation studies focusing on children and adolescent with headaches.

The aim of this study was to determine the frequency of vitamin D deficiency in children and adolescents with migraine and tension type headache in Pomorze region (northern Poland). Correlation of 25OHD (25-hydroxycholecalciferol) serum level with headache frequency and severity during 24-weeks vitamin D supplementation was studied. The efficacy of used doses was also determined.

The inclusion criteria was: previously diagnosed headaches being either tension type or migraine type. 45 children were qualified to the study group. 43 children, ages 6 to 18 – on average 13,2 ($\pm 3,3$) – completed the study. 18 patients were diagnosed with migraine type headaches, 25 patients were diagnosed with tension type headaches. 25OHD serum level, calcium and phosphorus levels were established at least three times in study group patients (at the beginning of the study, after 12 weeks and after 24 weeks). Vitamin D doses given to patients were selected with respect to their current 25OHD level. Doses from 500 IU/d in case of vitamin D sufficiency (> 30 ng/mL) to 5000 IU/d (in case of severe deficiency, < 10 ng/mL) were used. Patients completed headache diaries for the duration of the 24 weeks.

The control group consisted of 24 children without headaches, mean age 13,5 ($\pm 2,9$). 25OHD serum level was only measured once in the case of the control group.

The mean 25OHD level in the beginning of the study was 15,2 ng/mL ($\pm 5,7$) in the study group. No cases with 25OHD level > 30 ng/mL were observed. In the control group the mean level was 16 ng/mL ($\pm 7,8$), in one case

level > 30 ng/mL was recorded. There was no significant difference in serum 25OHD levels between the study and control groups.

In the study group optimal 25OHD levels were obtained in 67% of cases after 12 weeks of supplementation and remained sufficient in 42% of cases after 24 weeks of intervention, the results were similar in migraine and tension type headache cases. The use of vitamin D was safe.

Statistical analysis showed significant decrease in the number of headache episodes when optimal 25OHD levels were achieved, as well as a significant decrease in the mean headache severity between the 25OHD level measurements in the whole study group.

In case of children and adolescents with tension type headaches significant decrease in mean headache pain intensity was obtained when the 25OHD levels increased to optimal. In case of patients with migraine type headaches a significant reduction of occurrences of headache frequency was recorded, dependent on the 25OHD level.

To summarize, vitamin D deficiency is common in children Pomorze region. Vitamin D supplementation in sufficient doses results in the decrease of pain in the group of children and adolescents with migraine and tension type headaches.

11. Bibliografia

- ¹ *Aivo J, Lindsröm B-M, Soilu-Hänninen M.* A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Vitamin D3 in MS: Subgroup Analysis of Patients with Baseline Disease Activity Despite Interferon Treatment. *Mult Scler Int* 2012; 2012: 802796 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3420140&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- ² *Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E, Charzewska J, Flynn a, Jakobsen J, Kärkkäinen M, Kiely M, Lamberg-Allardt C, Moreiras O, Natri a M, O'Brien M, Rogalska-Niedzwiedz M, Ovesen L.* Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 533–541 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714215>
- ³ *Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C.* The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 451–458 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735049>
- ⁴ *Biggs L, Yu C, Fedoric B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldston M a.* Evidence that vitamin D3 promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. *J Exp Med* 2010; 207: 455–463 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2839149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- ⁵ *Bischoff-Ferrari H a.* “Vitamin D - why does it matter?” - defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 3–6 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536756>
- ⁶ *Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC.* Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121–1132 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3062161&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- ⁷ *Boćkowski L, Sobaniec W.* Bóle głowy. In: Steinborn B (ed.). *Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży.* Lublin: biFolium, 2013: 127–136
- ⁸ *Bogh MKB, Schmedes A V, Philipsen P a, Thieden E, Wulf HC.* Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 546–553 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812604>
- ⁹ *Calder P.* Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr* 2012; 142: 592S–599S Available from:

[http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Mechanisms+of+Action+of+\(+n-3+\)+Fatty+Acids+1+,+2#4](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Mechanisms+of+Action+of+(+n-3+)+Fatty+Acids+1+,+2#4)

- 10 *Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP.* Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 107–118 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076342>
- 11 *Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E.* Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–1140 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870528&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 12 *Cashman K, FitzGerald A, Viljakainen H, Jakobsen J, Michaelsen K, Lamberg-Allardt C, Mølgaard C.* Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *Am J Clin Nutr* 2011; 25: 1–7 Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/93/3/549.short>
- 13 *Chen T, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J.* Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–217 Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000398610600508X>
- 14 *Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, Pittas AG, Boland R, Ferrucci L, Bikle DD.* Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1287: 45–58 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3717170&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 15 *Clarke NMP, Page JE.* Vitamin D deficiency: a paediatric orthopaedic perspective. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 46–49 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189396>
- 16 *Cui X, Pelekanos M, Liu P-Y, Burne THJ, McGrath JJ, Eyles DW.* The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience* 2013; 236: 77–87 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352937>
- 17 *Cutrer FM, Smith JH.* Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache* 2013; 53: 401–412 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278104>
- 18 *Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Grusfeld D, Żochowska A, Malinowska E, Gołkowska M, Karczarewicz E.* High prevalence of neonatal vitamin D deficiency-rationale for reevaluation of vitamin D supplementation during pregnancy. *Arch Perinat Med* 2008; 14: 18–22 Available from: <http://www.ptmp.pl/archives/apm/14-4/APM144-4-Czech.pdf>

- 19 *Dilling-Ostrowska E.* Migrena. w.: Dilling-Ostrowska E (ed.). Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005: 18–36
- 20 *Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C.* Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr* 2012; 108: 1915–1923 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046765>
- 21 *Dobrzańska A, Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A, Czech-Kowalska J, Helwich E, Imiela J, Karczmarewicz E, Książek J, Lewiński A, Lorenc R, Lukas W, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milanowski A, Milewicz A, Płudowski P, Pronicka E, Radowicki S, Ryzko J, Socha J, Szczapa J, Weker H.* Prophylaxis of vitamin D deficiency—Polish Recommendations 2009. *Pol Merkur Lek* 2010; 28: 130–133 Available from: http://www.endokrynologia.polska.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?index=36&indeks_art=534&VSID=brrmglpvgvgjw
- 22 *Elnenaei MO, Chandra R, Mangion T, Moniz C.* Genomic and metabolic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation. *Br J Nutr* 2011; 105: 71–79 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727239>
- 23 *Eyles DW, Burne THJ, 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: 47–64 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22796576>
- 24 *Flynn A, Hirvonen T, Mensink GBM, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, Szponar L, Tetens I, Turrini A, Fletcher R, Wildemann T.* Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res* 2009; 53 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2791664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 25 *Friedman G.* Advances in paediatric migraine. *Paediatr Child Health* 2002; 7: 239–244 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2794821&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 26 *Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S.* Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurol Sci* 2013; 34: 1453–1458 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250517>
- 27 *Gniatkowska-Nowakowska A.* Gospodarka wapniowo-fosforanowa u dzieci z padaczką. In: Józwiak S (ed.). Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci. Warszawa: Bamar, 2013: 49–62

- 28 *Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R.* Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6–18 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209171>
- 29 *Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler C a, Hsieh D, Hsieh J-C, Jurutka PW.* Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 77–98 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782502>
- 30 *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)., Road C.* The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771276>
- 31 *Heaney RP.* Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 912–919 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594776>
- 32 *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley D a, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368>
- 33 *Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E.* Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2: V28–33 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1359/jbmr.07s211/full>
- 34 *Holick MF.* The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 361–368 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2629072&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 35 *Holick MF.* Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 183–190 Available from: <http://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/2012DE0180.pdf>
- 36 *Huang W, Shah S, Long Q, Crankshaw AK, Tangpricha V.* Improvement of Pain, Sleep, and Quality of Life in Chronic Pain Patients with Vitamin D Supplementation. *Clin J Pain* 2013; 29: 341 – 347 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699141>
- 37 *Jones G.* Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 7–13 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536757>
- 38 *Karczmarewicz E, Czekuć-Kryśkiewicz E, Płudowski P.* Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: Impact on cost-effective

- management in medicine. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 1–6 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3897577&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 39 *Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R.* Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: the Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache* 2012; 52: 1499–1505 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22973803>
- 40 *Kmieć P, Żmijewski M, Waszak P, Sworczak K, Lizakowska-Kmieć M.* Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in northern Poland. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 105–113 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24802733>
- 41 *Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P.* Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 166–171 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3442332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 42 *Kragstrup TW.* Vitamin D supplementation for patients with chronic pain. *Scand J Prim Health Care* 2011; 29: 4–5 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3347929&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 43 *Lazovich D, Choi K, Vogel RI.* Time to get serious about skin cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1893–1901 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962407>
- 44 *Lee P, Chen R.* Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008; 168: 771–772 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413561>
- 45 *Lehtonen-Veromaa MKM, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM a, Leino AE, Viikari JS a.* Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1446–1453 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450915>
- 46 *Lewis DW.* Pediatric migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 481–501 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289227>
- 47 *Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C.* No Evidence for an Association of Vitamin D Deficiency and Migraine: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int* 2014;; 5 Available from:
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/827635>

- 48 *Lips P.* Interaction between vitamin D and calcium. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012; 243: 60–64 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536764>
- 49 *McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, Kim PY, Cohen S, Marino AA.* Nonspecific pain is a marker for hypovitaminosis D in patients undergoing evaluation for sleep disorders: a pilot study. Nat Sci Sleep 2013; 5: 37–42 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3630987&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 50 *McGrath P, Hillier LM (eds.).* The child with headache: diagnosis and treatment. Seattle: IASP Press, 2001
- 51 *Monteith TS, Sprenger T.* Tension type headache in adolescence and childhood: where are we now? Curr Pain Headache Rep 2010; 14: 424–430 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2964486&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 52 *Morandi G, Maines E, Piona C, Monti E, Sandri M, Gaudino R, Boner A, Antoniazzi F.* Significant association among growing pains, vitamin D supplementation, and bone mineral status: results from a pilot cohort study. J Bone Miner Metab 2014; 1 – 6 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633492>
- 53 *Motaghi M, Haghjooy Javanmard S, Haghdoost F, Tajadini M, Saadatnia M, Rafiee L, Zandifar A.* Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and migraine without aura in an Iranian population. Biomed Res Int 2013; 2013: 351942 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3741896&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 54 *Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, Iraj B.* The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. J Res Med Sci 2013; 18: 5 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3743325&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 55 *Neut D, Fily A, Cuvellier J-C, Vallée L.* The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. J Headache Pain 2012; 13: 61–65 Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3253155&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 56 *Noori N, Sims JJ, Kopple JD, Shah A, Colman S, Shinaberger CS, Bross R, Mehrotra R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K.* Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. Iran J Kidney Dis 2010; 4: 89–100 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404416>

- 57 *O'Brien H, Hershey A, Kabbouche M, Austin S, Frazier A, RJ W.* Prevalence of vitamin D deficiency among pediatric patients with recurrent headaches. *Headache* 2010; 50: 23, poster PO-47
- 58 *Olszewska A.* Bóle głowy typu napięciowego. w: Dilling-Ostrowska E (ed.). *Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005: 37-45
- 59 *Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, Ofori-Acquah SF, Ghosh S, Ogunbobode A, Rhodes J, Eckman JR, Dampier C, Tangpricha V.* High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol* 2012; 159: 211-215 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3460143&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 60 *Pietrobon D, Moskowitz M a.* Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 365-391 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190076>
- 61 *Pilarska E.* Bóle głowy u dzieci - wybrane zagadnienia. w: Józwiak S (ed.). *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci.* Warszawa: Bamar, 2013: 91-102
- 62 *Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lorenc RS, Łukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Rozentryt P, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałaaj M, Żmijewski MA.* Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Stand Med Pediatr* 2013; 10: 573-578
- 63 *Prakash S, Kumar M, Belani P, Susvirkar A, Ahuja S.* Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 650-658 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3841620&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 64 *Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND.* The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain* 2010; 11: 301-307 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3476351&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- 65 *Prakash S, Shah ND.* Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? *Headache* 2009; 49: 1214–1222 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619241>
- 66 *Quraishi S a, Camargo C a.* Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 625–634 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3751798&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 67 *Rokyta R, Fricová J.* Ontogeny of the pain. *Physiol Res* 2012; 61 Suppl 1: S109–22 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3971163&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 68 *Rusińska A, Michałus I, Karalus J, Golec J, Chlebna-Sokół D.* [The vitamin D and calcium consumption and bone quality in children of Łódź (Poland) at the age 9-13 years]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2011; 17: 82–87 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722513>
- 69 *Schürks M, Kurth T, Buring JJE, Zee RRYL.* A candidate gene association study of 77 polymorphisms in migraine. *J Pain* 2009; 10: 759–766 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2704575&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 70 *Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG.* Vitamin D Deficiency Promotes Skeletal Muscle Hypersensitivity and Sensory Hyperinnervation. *J Neurosci* 2011; 31: 13728–13738 Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3319727&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 71 *Thys-Jacobs S.* Alleviation of migraines with therapeutic vitamin D and calcium. *Headache* 1994; 34: 590–592 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3410590.x/full>
- 72 *Thys-Jacobs S.* Vitamin D and calcium in menstrual migraine. *Headache* 1994; 34: 544–546 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002332>
- 73 *Vecchia D, Pietrobon D.* Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci* 2012; 35: 507–520 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633369>
- 74 *Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A.* The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*

- 2007; 85: 649–650 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344484>
- 75 *Vieth R.* Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232622>
- 76 *Waśkiewicz A, Piotrowski W, Sygnowska E, Broda G, Drygas W, Zdrojewski T, Kozakiewicz K, Tykarski A, Biela U.* Quality of nutrition and health knowledge in subjects with diagnosed cardio-vascular diseases in the Polish population–National Multicentre Health Survey (WOBASZ). *Kardiologia Polska* 2008; 66: 507–13, discussion 514 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537058>
- 77 *Wendorff J.* Alergia pokarmowa a bóle głowy i migrena u dzieci i młodzieży. *Migrena* 2002; 4: 4–7
- 78 *Wheeler SD.* Vitamin D deficiency in chronic migraine. *Headache* 2008; 48: 52 poster S33
- 79 *Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G.* Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacological Reports* 2013; 65: 271–278 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744412>
- 80 National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5280453. Available from:
http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5280453&loc=ec_rcs
- 81 National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=10883523. Available from:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10883523&loc=ec_rcs
- 82 National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5283731. Available from:
http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5283731&loc=ec_rcs
- 83 *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition.* *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9–160 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14979299>

12. Spis tabel i rycin

12.1. Tabele

Tab. 1. Ilości witaminy D ₃ w różnych pokarmach [32]	11
Tab. 2. Rekomendowane dawkowanie witaminy wg. wytycznych z 2013 roku.....	11
Tab. 3. Rekomendacje Endocrine Society 2010 rok [32].....	12
Tab. 4. Podział pierwotnych bólów głowy [30].	14
Tab. 5. Częstość występowania bólu głowy u dzieci i młodzieży ze względu na wiek.	15
Tab. 6. Rozkład wieku w poszczególnych grupach z uwzględnieniem płci badanych osób.	23
Tab. 7. Kryteria włączenia i wyłączenia.	24
Tab. 8. Dawkowanie witaminy D w zależności od poziomu 25OHD w surowicy krwi.....	27
Tab. 9. Poziomy 25OHD w kolejnych pomiarach.	31
Tab. 10. Średnia liczba bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD.	32
Tab. 11. Średnie natężenie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD.	32
Tab. 12. Średnia liczba bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie bólów głowy typu napięciowego.	33
Tab. 13. Średnie natężenie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie BGTN.	34
Tab. 14. Średnia liczba bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie osób z migreną.	35
Tab. 15. Średnie natężenie bólów w poszczególnych przedziałach czasowych związanych z określonym poziomem 25OHD w grupie z migreną.	36

12.2. Ryciny

Ryc. 1. Cholekalcyferol, kalcyfediol oraz kalcytriol	8
Ryc. 2. Charakterystyka pacjentów z grupy badanej ze względu na wiek.	23
Ryc. 3. Charakterystyka pacjentów z grupy kontrolnej ze względu na wiek.....	24
Ryc. 4. Schemat badania.	25
Ryc. 5. Zależność długości suplementacji od poziomu witaminy D w organizmie.	26
Ryc. 6. Wzór dzienniczka dla pacjenta.	28
Ryc. 7. Poziomy 25OHD odpowiadające normie w kolejnych pomiarach w obu badanych grupach.	31
Ryc. 8. Średnia liczba bólów w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie BGTN.	34
Ryc. 9. Średnia natężenie bólu w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie BGTN.	35
Ryc. 10. Średnia liczba bólów w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie z migreną.	36
Ryc. 11. Średnia natężenie bólu w określonych przedziałach czasowych w zależności od płci w grupie z migreną.	37

13. Załączniki

Załącznik 1. Informacja dla pacjenta

INFORMACJA DLA PACJENTA/RODZICA

O BADANIU

Rola zaopatrzenia organizmu w witaminę D i jej wpływ na bóle głowy u dzieci i młodzieży.

Badanie zostanie przeprowadzone w Klinice Neurologii Rozwojowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku na potrzeby pracy doktorskiej mgr farm. Anny Potrykus.

Wyniki badania będą publikowane z zapewnieniem anonimowości pacjenta.

Imię i nazwisko

pacjenta.....

Wiek

pacjenta.....

Numer historii

choroby.....

Na podstawie przeprowadzonych badań rozpoznano:

A) Migrenę*

B) Bóle głowy typu napięciowego*

*niewłaściwe skreślić

Cel badania:

Celem badania jest weryfikacja hipotezy, że niedobór witaminy D₃ może powodować częstsze lub bardziej nasilone napady migreny i/lub bóle głowy typu napięciowego.

O witaminie D₃:

Jest to witamina rozpuszczalna w tłuszczach. Witamina D₃ naturalnie występuje w rybach oraz uzyskanych z ryb – olejów rybich (z całych ryb) oraz tranu (olej z wątroby ryb, zawiera witaminę A), a w mniejszych ilościach w wątróbce, jajkach, maśle, serze, mleku; ponadto obowiązkowo wzbogaca się w nią margarynę. Ludzie mają zdolność wytwarzania witaminy D w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego, jednak szacuje się, że nawet 100% populacji Polski ma niedobory witaminy D w organizmie.

Witamina D₃, a raczej jej metabolity, oddziałują na każdą komórkę ludzkiego organizmu. Szczególnie dobrze znany jest wpływ witaminy D₃ na gospodarkę fosforanowo-wapniową organizmu, czyli formowanie kości. W przypadku niedoborów witaminy D₃ występuje krzywica. Ponadto, niektóre badania pokazują, że podawanie witaminy D₃ m. in. poprawia odporność.

Spodziewane korzyści:

Podawanie preparatu z witaminą D₃ dzieciom z migreną i/lub napięciowymi bólami głowy ma na celu:

1. Uzupelnienie ewentualnych niedoborów witaminy D₃ w organizmie i/lub utrzymanie odpowiedniego poziomu witaminy D₃.
2. Utrzymanie odpowiedniego stężenia witaminy D w organizmie dzieci z migreną i/lub napadowymi bólami głowy może spowodować:
 - a. ograniczenie częstości bólów głowy
 - b. redukcję siły bólów głowy

O przebiegu badania:

1. **Kwalifikacja i wyrażeniu zgody** na udział w badaniu trwającym 6 miesięcy
 - a. Losowy podział do **grupy**
 - i. **badanej**, która otrzyma lek zawierający witaminę D₃
 - ii. **kontrolnej** – nie otrzyma leku, ale będą przeprowadzane badania krwi. Pacjenci powinni unikać leków, suplementów diety lub dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego zawierających witaminę D₃.
2. **Pobranie krwi** (na czczo)

3. Laboratorium oznaczy poziom witaminy D₃ w organizmie (poprzez pomiar poziomu metabolitu – 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy krwi)

a. Grupa badana:

- i. Wydanie recepty na lek Devikap, krople doustne. Receptę należy zrealizować w dowolnej aptece.
- ii. W zależności od poziomu witaminy D (niedobór, poziom wystarczający) zostanie indywidualnie przepisane dawkowanie leku Devikap.
- iii. Lek: Preparat Devikap należy podawać przez cały czas trwania badania, tj. 6 miesięcy. Dawkowanie preparatu może być zmieniane w czasie trwania badania, ze względu na zmieniające się potrzeby organizmu.

b. Grupa kontrolna:

- i. Brak recepty

4. **Dzienniczek:** każdy pacjent jest proszony o dokładne prowadzenie dzienniczka badania, gdzie należy notować przyjmowane leki, epizody bólu głowy, a także inne ważne zdarzenia. Ból głowy należy oceniać w załączonej na każdej stronie dzienniczka „Skali siły bólu głowy”. Od dokładności prowadzenia dzienniczka zależy, czy uda się prawidłowo ocenić działanie witaminy D₃ w migrenie i napięciowym bólu głowy. Brak wpisu w dzienniczku będzie oznaczał brak bólu, czyli 1 w podanej „Skali siły bólu głowy”.
5. **Wizyty:** W czasie każdej wizyty będzie pobierana krew (na czczo) i oznaczany poziom witaminy D. Po otrzymaniu wyniku lekarz może skorygować dawkowanie leku grupie badanej.
- a. Wizyta 0 – wizyta wstępna, w czasie której nastąpi kwalifikacja (patrz punkt 1)
 - b. Wizyta 1 – po 1 miesiącu od rozpoczęcia badania
 - c. Wizyta 2 – po 3 miesiącach od rozpoczęcia badania
 - d. Wizyta 3 – po 6 miesiącach od rozpoczęcia badania (wizyta końcowa).

Opis ryzyka związanego z badaniem:

1. W czasie badania pobierana będzie krew z żyły łokciowej (2 fiołki po 3 ml), co może wiązać się z dyskomfortem u dziecka.
2. Jak każdą substancję, witaminę D można przedawkować. Aby uniknąć przedawkowania należy stosować się do zaleconego dawkowania oraz stawiać się na wizyty kontrolne, gdzie oceniany będzie poziom witaminy D w organizmie. W razie przedawkowania witaminy D pojawią się takie objawy jak: skurcze podbrzusza, nudności, wymioty, osłabiony apetyt, zatwardzenie na zmianę z biegunką, osłabienie, utrata wagi, mrowienie w ustach, dezorientacja, zaburzenia rytmu serca. Należy mieć na uwadze te objawy i zgłosić się do lekarza jak najszybciej w razie ich wystąpienia.
3. Należy powiadomić zespół badawczy o stosowanych lekach, gdyż mogą one nasilać działanie witaminy D lub zwiększać jej toksyczność. W szczególności ważne są:
 - a. tiazydowe leki moczopędne (Hydrochlorothiazidum Polpharma),
 - b. glikozydy nasercowe (Digoxin Teva, Digoxin WZF, Bemecor®, Cardiol® C, Convafort®, Kelicardina®, Neocardina®),
 - c. środki zobojętniające na zgagę z glinem i magnezem (Alusal®, Gelatum Aluminium phosphorici, Alugastrin®, Alumag®, Maalox®, Rennie®, Malgacid®, Manti®, Gealcid),
 - d. analogi witaminy D (Alfadiol, Devisol - 25),
 - e. preparaty zawierające duże dawki wapnia i fosforu,
 - f. doustne preparaty ketokonazolu (Ketoconazole Hasco, Ketokonazol Polfarmex),
 - g. leki stosowane w hiperkalcemii – kalcytonina (Miacalcic® Nasal 200, Miacalcic®, Calcitonin Jelfa), pamidronian (Aredia®, Pamidronat medac, Pamifos, Pamisol™, Pamitor®),

O udziale w badaniu należy zawiadomić lekarza rodzinnego lub pediatrę. W sprawie badania lekarz może skontaktować się z mgr farm. Anną Potrykus, tel. 508 936 709

W dowolnym momencie można zrezygnować z udziału w badaniu, bez podania przyczyny.

Uwagi dla grupy badanej:

W czasie badania można stosować inne preparaty zawierające witaminę D₃ zamiast zalecanej dawki leku Devikap, lub razem z lekiem Devikap. Zawsze jednak należy stosować dokładnie taką dawkę dzienną/tygodniową witaminy D₃ jaką zalecił prowadzący badanie „Rola zaopatrzenia organizmu w witaminę D, jej wpływ na bóle głowy u dzieci i ryzyko udaru u dzieci z migreną”.

Przykładowo:

Co robić, gdy zalecono inny preparat z witaminą D₃?

W badaniu zalecono 800-1000 IU witaminy D₃ dziennie, czyli 2 krople preparatu Devikap. Pediatra lub lekarz rodzinny zalecił inny preparat XY z witaminą D₃ w celu podniesienia odporności. Preparat XY zawiera 400 IU w porcji dziennej i jest suplementem diety. Weź dawkę dzienną suplementu diety XY oraz jedną kroplę leku Devikap. W ten sposób przyjmiesz 900 IU witaminy D₃ dziennie. Odnotuj jednak tą zmianę dokładnie w dzienniczku. Uważaj, aby nie przekroczyć zalecanej dawki tygodniowej. Staraj się przyjmować lek codziennie w zalecanej dawce. Przestrzeganie dawkowania jest bardzo ważne dla dziecka, ale także dla wiarygodności badania.

Co zrobić, jeśli zapomnę przyjąć zaleconą dawkę leku Devikap?

W zalecanych dawkach witamina D₃ jest bezpieczna. Jeśli zapomnisz leku jednego dnia, możesz przyjąć pominiętą dawkę dnia następnego. Uważaj, aby nie przekroczyć zalecanej dawki tygodniowej. Staraj się przyjmować lek codziennie w zalecanej dawce. Przestrzeganie dawkowania jest bardzo ważne dla dziecka, ale także dla wiarygodności badania.

Co zrobić, jeśli zamiast podać 2 krople leku Devikap przyjmę 3 krople preparatu?

Nic złego się nie stało. Kolejnego dnia podaj tylko jedną kroplę leku. Uważaj, aby nie przekroczyć zalecanej dawki tygodniowej. Staraj się przyjmować lek codziennie w zalecanej dawce. Przestrzeganie dawkowania jest bardzo ważne dla dziecka, ale także dla wiarygodności badania.

Wszelkie wątpliwości dotyczące dawkowania preparatu należy konsultować z Anną Potrykus.

Uwagi dla grupy kontrolnej

Grupa kontrolna: dlaczego jest ważna? Wpływ witaminy D₃ na bóle głowy jest nieznany. Analiza badań krwi grupy kontrolnej pozwoli pokazać co się dzieje z poziomem witaminy D w organizmie dzieci z Pomorza w czasie od jesieni do wiosny i czy wpływa to na migreny oraz bóle głowy typu napięciowego. Kiedy porówna się wyniki grupy badanej z grupą kontrolną będzie można stwierdzić, czy witamina D₃ daje jakieś wymierne efekty. Bez grupy kontrolnej badanie może nie dać jasnego wyniku. Od dokładności prowadzenia dzienniczka zależy, czy uda się prawidłowo ocenić działanie witaminy D₃ w migrenie i bólu głowy typu napięciowego.

.....

Data i podpis badanego lub przedstawiciela ustawowego

Data uzyskania zgody na udział w

badaniu:.....

Załącznik 2. Formularz zgody pacjenta na udział w badaniu

ŚWIADOMA ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Ja niżej podpisany/podpisana oświadczam, że przeczytałem/przeczytałam i zrozumiałem/zrozumiałam powyższe informacje dotyczące badania na potrzeby pracy doktorskiej:

Rola zaopatrzenia organizmu w witaminę D

i jej wpływ na bóle głowy u dzieci i młodzieży.

oraz otrzymałem/otrzymałam, satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania. Wyrażam dobrowolnie zgodę na udział dziecka w tym badaniu i jestem świadomy/świadoma, iż w każdej chwili mogę wycofać zgodę na udział w dalszej części badania klinicznego bez podania przyczyny.

Ponadto wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem (Ustawa o Ochronie Danych Osobowych z 29.08.1997).

.....
Data i podpis badanego lub przedstawiciela ustawowego