

**WORLD
VITAMIN D DAY**
NOVEMBER 2

SAGITUS



**Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija**

D VITAMĪNS UN MIGRĒNA

LINDA ZVAUNE

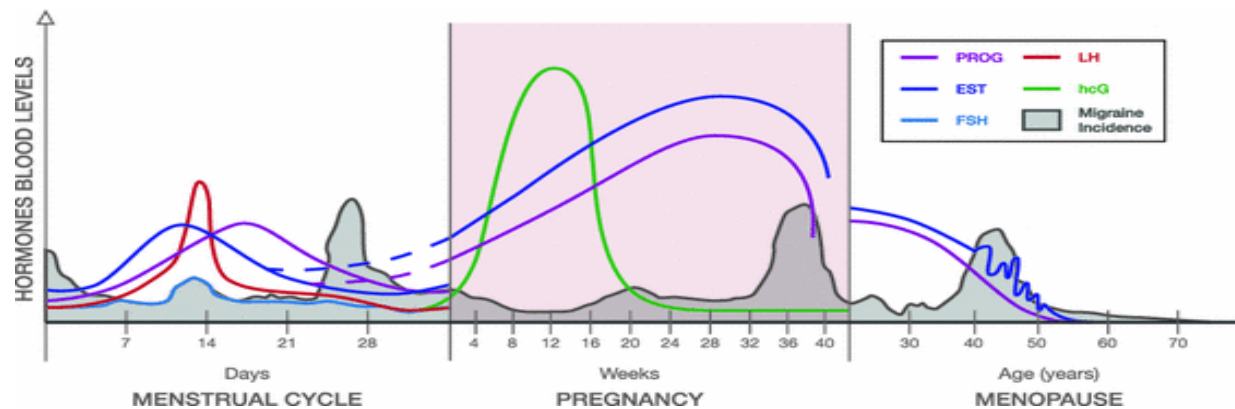
NEIROLOGS, ALGOLOGS

2.11.2023

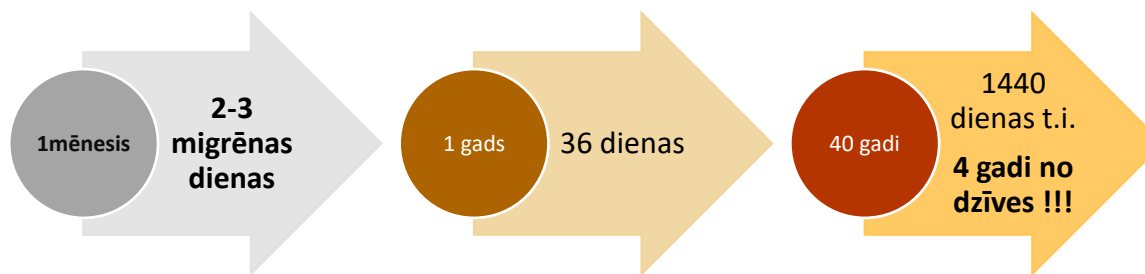
Agenda

- Īsumā par migrēnu (klīniskie simptomi, epidemioloģija, patoģenēze, slogs)
- Vai D3 vitamīnam ir nozīme migrēnas patoģenēzē un ārstēšanā?
 - atbildes no sistemātiskiem pārskatiem, randoimizētiem pētījumiem
- D3 vitamīna loma pie hroniskām sāpēm ?
- Kopsavilkums

Migrēnas slogs sievietes dzīves laikā



Anna, 55 gadi
Migrēna sākusies
kopš 15 gadu vecuma



GALVASSĀPJU STARPTAUTISKĀ KLASIFIKĀCIJA

I daļa Primāras galvassāpes

1. Migrēna

2. Saspringuma tipa galvassāpes

3. Trigemīnālas autonomas cefalģijas (TACs)

4. Citas primāras galvassāpes

- primāras klepus GS
- primāras slodzes GS
- primāras GS saistītas ar seksuālu aktivitāti
- primāras zibensveida GS
- Aukstuma izraisītas GS
- Ārēja spiediena izraisītas GS
- Primāras durošas GS
- Numulāras GS
- Hipniskas GS
- Jaunas ikdienas persistējošas GS

II daļa Sekundāras galvassāpes

5. GS saistītas ar galvas un/vai kakla traumu

6. GS saistītas ar kraniāliem vai cervikāliem vaskulāriem traucējumiem

7. GS saistītas ar ne-vaskulāriem intrakraniāliem traucējumiem

8. GS saistītas ar vielu lietošanu vai atcelšanu

9. GS saistītas infekciju

10. GS saistītas ar homeostāzes traucējumiem

11. GS un sejas sāpes saistītas galvasskausa, kakla, acu, ausu, deguna, blakusdobumu, zobu, mutes vai citu sejas vai kakla daļas struktūru

12. GS saistītas ar psihiatriskiem traucējumiem

III daļa Sāpīgas kraniālas neiropātijas un citas sejas sāpes

13. Karniālo nervu bojājumi un citas sejas sāpes

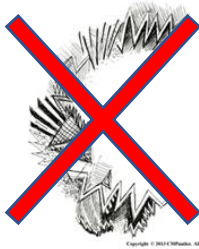
14. Citi galvassāpju traucējumi



www.ichd-3.org

#ICHD3Matters

Migrēnas diagnostiskie kritēriji



bez auras
G43.0

Migrēna bez auras

- A. **Vismaz 5 lēkmes**, kas atbilst kritērijiem B-D
- B. Galvassāpju lēkme **ilgst 4–72 h** (neārstēta)
- C. Galvassāpēm ir **vismaz 2 no sekojošām pazīmēm**:
 - 1. vienpusējas
 - 2. pulsējošas
 - 3. vidēji stipras vai stipras sāpes
 - 4. pastiprināšanās pie ikdienas fiziskām aktivitātēm vai galvassāpes ir iemesls no tām izvairīties
(piem., staigāšanas, iešanas pa kāpnēm)
- D. Galvassāpju laikā **vismaz viens no sekojošā** :
 - 1. slikta dūša un / vai vemšana
 - 2. fotofobija un fonofobija
- E. Nav labāka atbilstība citai ICHD-3 diagnozei



ar auru
G43.1

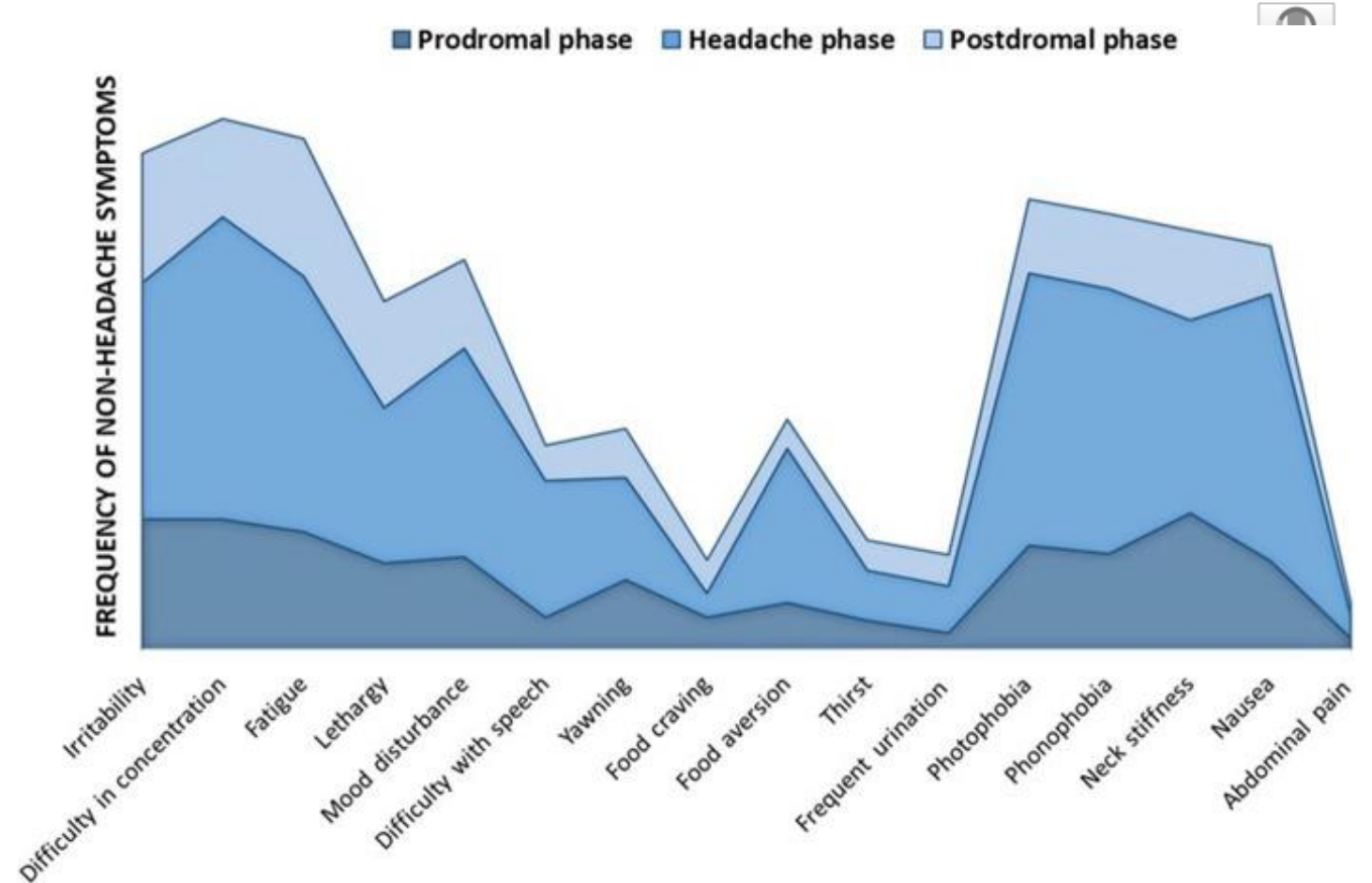
Migrēnas ar auru

- A. **Vismaz 2 lēkmes** , kas atbilst kritērijiem B un C
- B. **Viens vai vairāki** no šiem, pilnībā atgriezeniskiem auras simptomiem
 - 1. vizuāli
 - 2. sensori
 - 3. runas un/ vai valodas
 - 4. motori, smadzeņu stumbra un /vai retināli
- C. **Vismaz 3 no sekojošām 6 pazīmēm**:
 - 1. vismaz viens auras simptoms **izplatās pakāpeniski ≥5 minūšu laikā**
 - 2. divi vai vairāki auras simptomi seko viens otram
 - 3. katrs atsevišķs auras simptoms **ilgst 5-60 minūtes**
 - 4. vismaz viens auras simptoms ir vienpusējs
 - 5. vismaz viens auras simptoms ir pozitīvs
 - 6. auru **pavada vai 60 minūšu laikā seko galvassāpes**
- D. Nav labāka atbilstība citai ICHD-3 diagnozei

RESEARCH

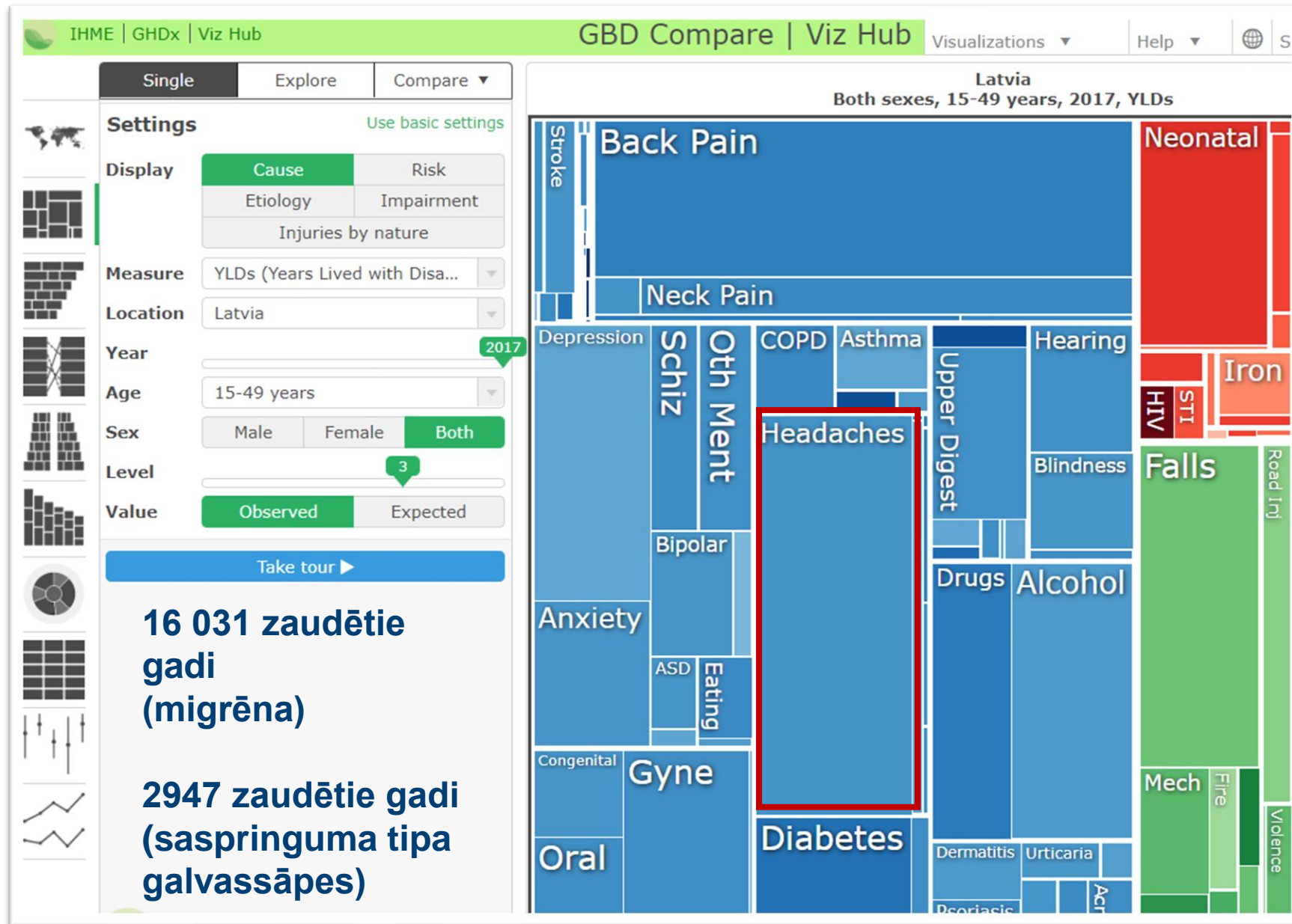
Open Access

Migrēna nav tikai galvassāpes



Occurrence of non-headache symptoms during the different phases of migraine. Frequencies of non-headache symptoms occurring during the prodromal (dark blue), headache (blue) and postdromal (light blue) phase

Galvassāpes ietekmē veselīgos mūža gadus



Ar invaliditāti (darba nespēju) nodzīvotie gadi (YLDs=Years Lived with Disability) :

Latvijā 15-49 gadu vecuma grupā galvassāpes 2.vietā (aiz muguras sāpēm !)

Avots : Global burden of Disease, The Lancet 2017, IHME

MIGRĒNAS EKONOMISKAIS SLOGS

Lublóy *BMC Public Health* (2019) 19:1242
<https://doi.org/10.1186/s12889-019-7461-2>

BMC Public Health

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: direct and indirect costs



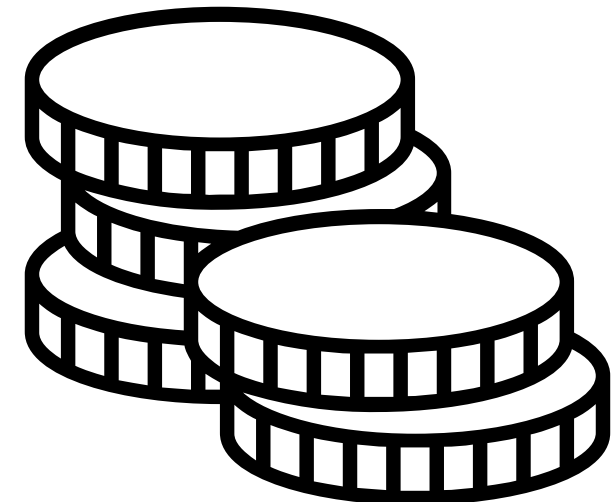
Ágnes Lublóy^{1,2}

Abstract

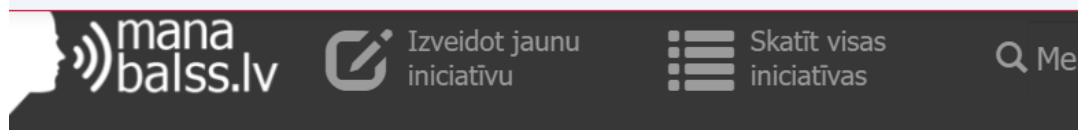
Background: Migraine is a primary headache disorder which affects all aspects of life. The financial burden of migraine imposed on the society might be substantial. This study aims at estimating the economic cost of migraine in Latvia and Lithuania, including both direct and indirect costs. Direct costs encompass the costs of migraine-related health care resource utilization. Indirect costs are related to productivity loss, the potential or expected earnings lost due to migraine.

Methods: Direct cost is assessed by using the prevalence method, a widely used cost-of-illness approach. The prevalence rate of migraine and the migraine-related health care resource utilization are proxied from the literature, whereas unit cost of medical services and procedures are retrieved from national databases and providers. For estimating the indirect cost of migraine, we follow the human capital approach. We quantify three components of indirect costs: reduced labour force participation, absence from work and reduced productivity while at work. The number of unemployed migraineurs, days missed from work and days lost due to impairment while at work are drawn from the literature. Unemployment rate and average income in Latvia and Lithuania are then inserted to assess indirect costs.

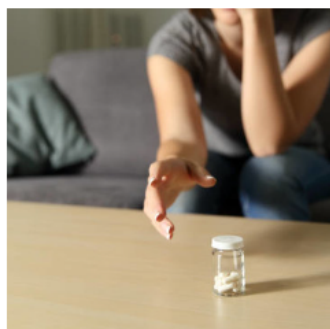
- Vidējās izmaksas migrēnas pacientam **801 EUR gadā**
- Kopējās migrēnas izmaksas **112,26 miljoni EUR**, kas ir 0,42 % no Latvijas IKP
- **70 %** netiešās izmaksas



Migrēnas diagnoze ir iekļauta kompensējamo diagnožu sarakstā



Iniciatīvas prasība ir izpildīta



PAR MIGRĒNAS IEKLAUŠANU KOMPENSĒJAMO DIĀGNOŽU SARAKSTĀ

Iniciatīva tiks iesniegta Latvijas Republikas Saeimā



JAU PARAKSTĪJUŠI 10'950

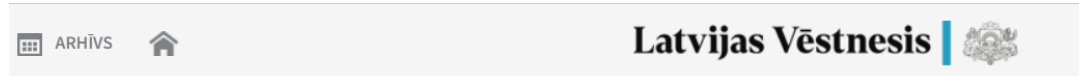
PALĪDZI SAVĀKT VĒL

Migrēna ir izplatītākā galvas smadzeņu slimība pasaulē, un ar to pamatā slimo cilvēki darbaspējīgā vecumā. Latvijā vairāk nekā desmito daļu (11,4%) iedzīvotāju skar migrēna – slimība, kas būtiski ietekmē gan cilvēku dzīves kvalitāti, gan viņu profesionālo darbību, gan iznākumā - valsts ekonomiku.

PĀRSTĀVIS: LATVIJAS GALVASSĀPJU PACIENTU BIEDRĪBA
PUBLICĒTA: 12. MAR (2021)

Medikamenti migrēnas mazināšanai ir dārgi, un valsts tos pašlaik nekompensē.

Latvijas Galvassāpju pacientu biedrība aicina iekļaut migrēnu diagnožu sarakstā, kam tiek paredzēti valsts kompensēti medikamenti, lai uzlabotu to daudzo cilvēku dzīves kvalitāti, kas sirgst ar šo slimību. Tāpat efektīva un pieejama ārstēšana mazinās Latvijas tautsaimniecības zaudējumus no migrēnas negatīvās ekonomiskās ietekmes.



Ministru kabineta noteikumi: Šajā laidienā 4 Pēdējās nedēļas laikā 27 Visi

Laidiens: 01.11.2023., Nr. 212

Oficiālās publikācijas Nr.: 2023/212.4

< Iepriekšējā publikācija Nākamā publikācija >

Ministru kabineta noteikumi Nr. 620

Rīgā 2023. gada 31. oktobrī (prot. Nr. 54 18. §)

Grozījumi Ministru kabineta 2006. gada 31. oktobra noteikumos Nr. 899 "Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība"

Izdoti saskaņā ar Farmācijas likuma 5. panta 20. punktu

Izdarīt Ministru kabineta 2006. gada 31. oktobra noteikumos Nr. 899 "Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība" (Latvijas Vēstnesis, 2006, 180. nr.; 2007, 54. nr.; 2008, 53., 150. nr.; 2009, 22., 138., 155. nr.; 2010, 18., 94., 172., 206. nr.; 2011, 35., 51., 170., 205. nr.; 2012, 79., 101., 120., 165. nr.; 2013, 179., 251. nr.; 2014, 217. nr.; 2015, 104., 245. nr.; 2016, 187. nr.; 2017, 254. nr.; 2018, 5., 158. nr.; 2019, 82., 146. nr.; 2020, 123A., 190. nr.:

MIGRĒNAS PATOĢENĒZE

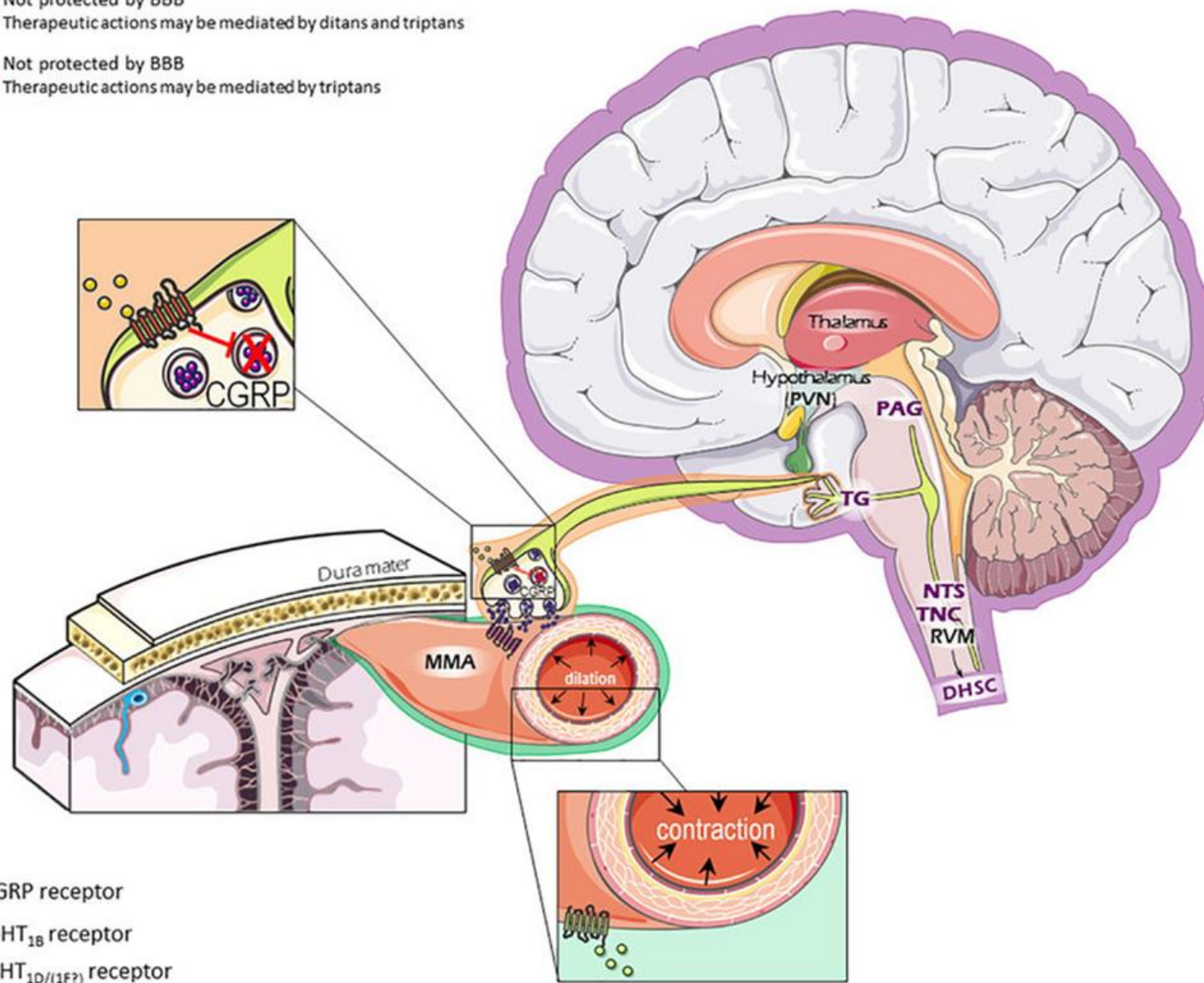
Migrēna ir NEIRO-VASKULĀRA slimība

*trigemino-vaskulārās sistēmas
aktivācija

*kortikālās depolarizācijas vilnis
(*CSD –cortical spreading
depression*)

* Smadzeņu stumbrs,
hipotalams - iespējamais
migrēnas ģenerators

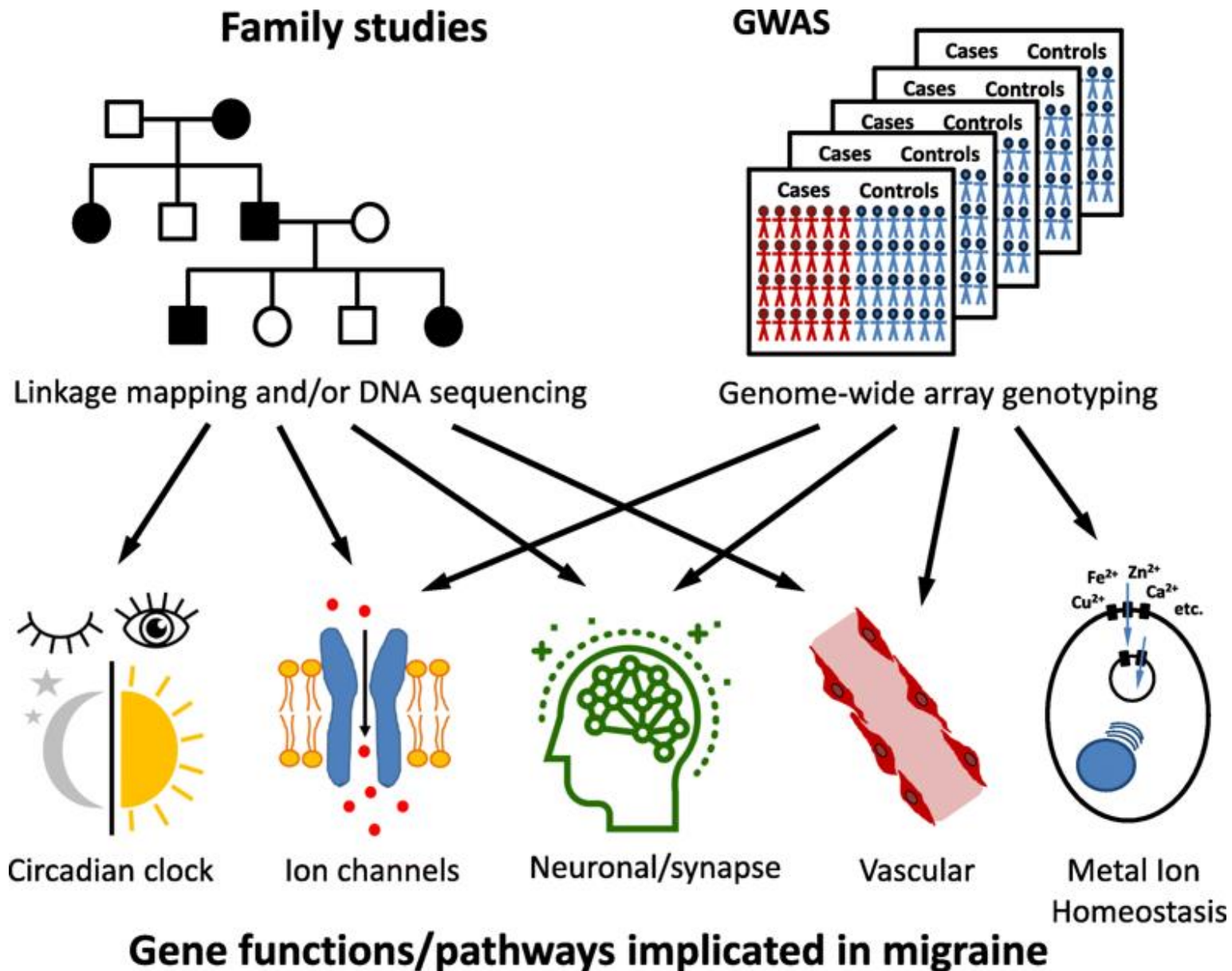
- Protected by BBB
Therapeutic actions may be mediated by ditans and lipophilic triptans
- Not protected by BBB
Therapeutic actions may be mediated by ditans and triptans
- Not protected by BBB
Therapeutic actions may be mediated by triptans

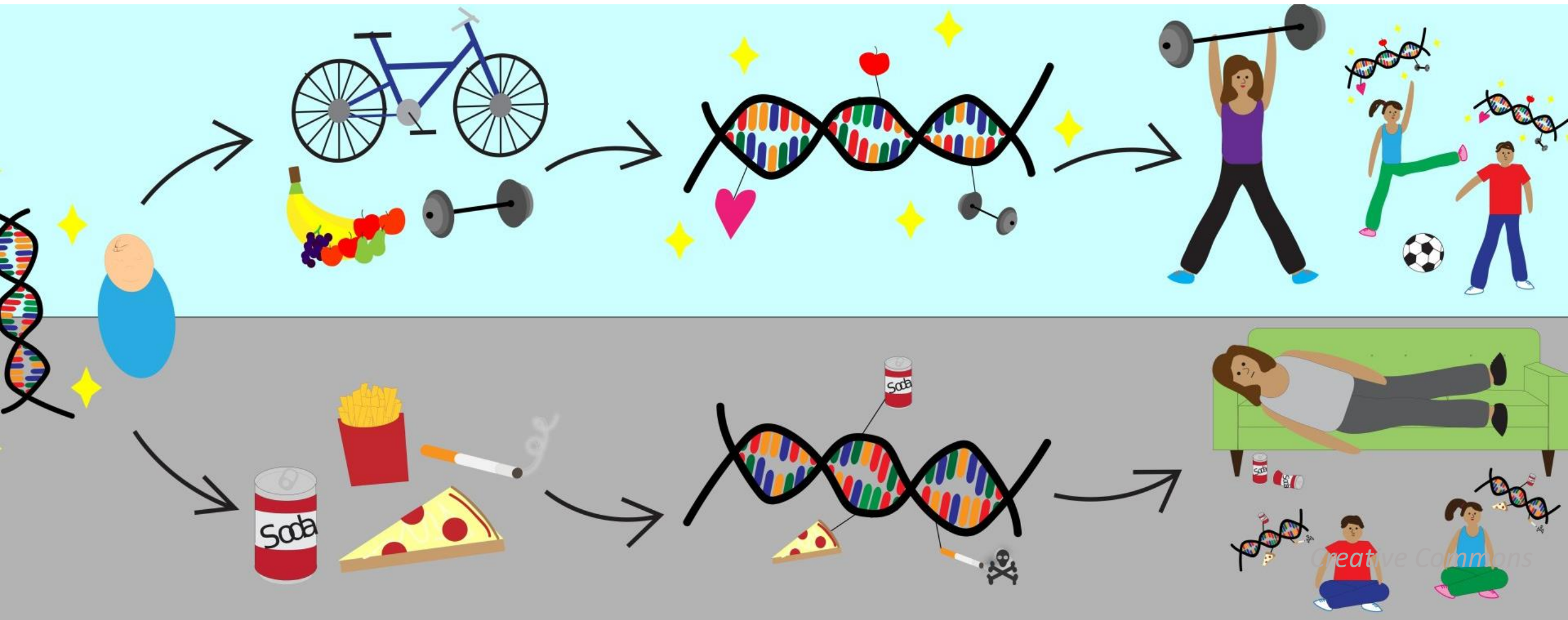


Migrēna ir poliģenētiska

Pārmantojamība

- Ja vienam no vecakiem - 50%
- Ja abiem – 75 %





EPIĢENĒTIKA

Vai ,un kāda
loma D3
vitamīnam
migrēnas
patoģenēzē?



Vitamin D serum levels in patients with migraine: A meta-analysis

14/09/20

Doi : 10.1016/j.neurol.2019.12.008

I. Liampas ^a, * , V. Siokas ^a, A. Brotis ^b, E. Dardiotis ^a

^a Department of Neurology, University Hospital of Larissa, School of Medicine, University of Thessaly, Biopolis, Mezourlo Hill, Larissa 41100, Greece

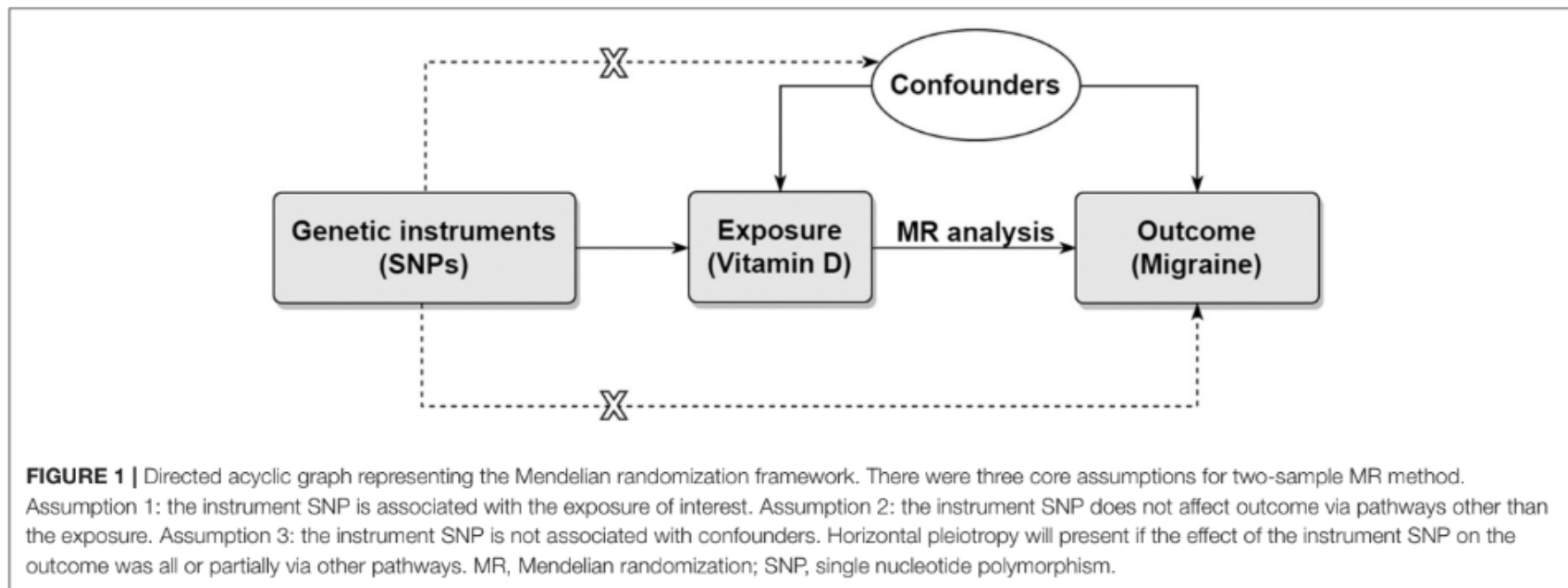
^b Department of Neurosurgery, University Hospital of Larissa, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

MEDLINE and Cochrane datubāzes ;

Iekļauti 8 pētījumi

25(OH)D seruma līmenis nozīmīgi zemāks migrēnas pacientiem (n=952) salīdzinot ar veselu cilvēku kontroles grupu (n=8013)

[eight studies, PQ<0.1, I2=94%, RE model MD=-4.11, 95% CI=(-6.48, -1.74)].



Šis pētījums parādīja, ka **ģenētiski noteikts paaugstināts cirkulējošā D vitamīna līmenis ir saistīts ar samazinātu migrēnas risku.**

Efekts ir līdzīgs pie dažādiem migrēnas apakštipiem.

- Apvienotās Karalistes biobankas pētījumā, kurā piedalījās 417 580 eiropiešu, tika atlasīti 184 neatkarīgi ģenētiskie instrumenti D vitamīna līmeņa noteikšanai serumā.
- Dati par migrēnu tika iegūti trīs pētījumos ar attiecīgi 48 975 migrēnas pacientiem, 28 852 migrēnas pacientiem un 10 536 migrēnas pacientiem.
- MR analīze parādīja, ka **cirkulējošā D vitamīna līmeņa augstāks līmenis pēc standarta novirzes bija nozīmīgi saistīts ar samazinātu migrēnas risku** (OR = 0,916, 95% TI = 0,859–0,977, $p = 0,008$).

Current Medical Research and Opinion, 2018

Pain

A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D₃ supplementation in adult patients with migraine

P. Gazerani , R. Fuglsang, J. G. Pedersen, J. Sørensen, J. L. Kjeldsen, H. Yassin & B. S. Nedergaard ...show less

Pages 715-723 | Received 30 May 2018, Accepted 31 Aug 2018, Published online: 28 Sep 2018

 Cite this article

 <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>



Randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts paralēlais pētījums
36 sievietes un 12 vīrieši vecumā no 18 līdz 65 gadiem
24 ārstēšanas nedēļas.
Dalībnieki saņēma D3-Vitamīnu (n = 24, 100 µg/dienā D3-Vitamīnu) un placebo (n = 24).

- Galvassāpju dienu skaits samazinājās no $6,14 \pm 3,60$ ārstēšanas grupā un $5,72 \pm 4,52$ placebo grupā līdz pētījuma beigām attiecīgi līdz $3,28 \pm 3,24$ un $4,93 \pm 3,24$.
- Migrēnas pacientiem, kuri lietoja D3 vitamīnu, migrēnas biežums ievērojami samazinājās ($p < 0,001$) salīdzinot ar placebo.
- Tomēr migrēnas lēkmju stiprums, sāpju sliekšņa izmeklējumi neuzrādīja būtiskas izmaiņas.

ORIGINAL ARTICLES

”
Cite

<
Share

★
Favorites

The Efficacy of Vitamin D Supplementation for Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies

Zhang, Yuan-feng MB; Xu, Zhi-qiang MD; Zhou, Hong-jie MMed; Liu, Ya-zhen MMed; Jiang, Xiao-jiang MD

Author Information 

Clinical Neuropharmacology 44(1):p 5-8, 1/2 2021. | DOI: 10.1097/WNF.0000000000000419

PubMed, EMBASE, Web of Science, EBSCO un Cochrane bibliotēku datu bāzes.



Metanalīzē iekļauti pieci randomizēti kontrolēti pētījumi.

Salīdzinot ar kontroles grupu, migrēnas pacienti ar D vitamīna terapiju parāda ievērojami **samazinātu galvassāpju dienu skaitu** (standarta vidējā atšķirība [SMD], $-0,53$; 95% ticamības intervāls [TI], $-0,83$ līdz $-0,23$; $P = 0,0006$), **galvassāpju lēkmju biežumu** (SMD, $-1,09$; 95% TI, $-1,86$ līdz $-0,32$; $P = 0,006$), **galvassāpju smagumi** (SMD, $-0,55$; 95% TI, $-0,91$ līdz $-0,19$; $P = 0,0003$) un **migrēnas darbanespējas novērtējuma samazināšanos** (SMD, $-0,76$; 95% TI, $-1,11$ līdz $-0,40$; $P < 0,0001$)



Review Article

Vitamin D supplementation for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies

Chen Hu, [Yilin Fan](#) , [Shaoping Wu](#)  , [Yu Zou](#), [Xiaosu Qu](#)

PubMed, EMBASE, Web of Science, EBSCO un Cochrane bibliotēkas datu bāzes

Metanalīzē tika iekļauti seši RCT un 301 pacients.

D vitamīna substitūcija migrēnas pacientiem salīdzinot ar kontroles grupu var ievērojami **samazināt galvassāpju lēkmes mēnesī** (MD=-2,74; 95% TI=-3,82 līdz -1,67; P<0,00001), **galvassāpju dienas mēnesī** (MD=-1,56; 95% TI = -2,44 līdz -0,68; P = 0,0005) un **MIDAS rādītājs** (MD = -5,72; 95% TI = -10,90 līdz -0,54; P = 0,03)

bet neuzrādīja ietekmi uz lēkmes ilgumu (MD = -2,20; 95% TI = -7,38 līdz 2,97; P = 0,40) vai galvassāpju smagumu (MD = -0,56; 95% TI = -1,18 līdz 0,06; P = 0,08).

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial

Zeinab Ghorbani¹, Pegah Rafiee², Akbar Fotouhi³, Samane Haghghi⁴, Reyhaneh Rasekh Magham⁵, Zeynab Sadat Ahmadi⁶, Mahmoud Djalali¹, Mahnaz Zareei¹, Soodeh Razeghi Jahromi⁷, Sahar Shahemi^{7,8}, Maryam Mahmoudi^{1,9,10*} and Mansoureh Togha^{4,11*}



D3 vitamīna loma CGRP (ar kalcitonīna gēnu saistītais proteīns) līmeņa samazināšanā ?

1 randomizēts dubultakls placebo kontrolēts pētījums
(80 pacienti , n=40 –D3 vit.- 2000 IU/d, n=40-palcebo), 16
nedēļas

- CGRP līmenis pacientiem grupā, kas saņēma D3 vitamīnu, bija ievērojami zemāks (153,26 (133,03–173,49) ng/l) nekā pacientiem placebo grupā (188,35 (167,15–209,54) ng/l) (P vērtība = 0,022)

D3 vitamīns kopā ar topiramātu bērnu migrēnas profilaktiskā terapijā ?

- Panda PK, Ramachandran A, Sharawat IK. Vitamin D3 Supplementation Along With Topiramate in Pediatric Migraine Prophylaxis: Is it Effective?. J Child Neurol. 2023;38(1-2):103-104.
- Kotb Elmala M, Suliman HA, Al-Shokary AH, et al. The Impact of Vitamin D3 Supplementation to Topiramate Therapy on Pediatric Migraine Prophylaxis. J Child Neurol. 2022;37(10-11):833-839.
- Fallah R, Sarraf Yazd S, Sohrevardi SM. Efficacy of Topiramate Alone and Topiramate Plus Vitamin D3 in the Prophylaxis of Pediatric Migraine: A Randomized Clinical Trial. Iran J Child Neurol. 2020;14(4):77-86.

- **Atsevišķi mazi pētījumi,
nav pietiekošu
pierādījumu**

Kāda varētu būt D3 vitamīna loma sāpju patoģenēzē ?



Vitamin D and Its Potential Interplay With Pain Signaling Pathways

Abdella M. Habib*, Karim Nagi, Nagendra Babu Thillaiappan, VijayaKumar Sukumaran and Saghir Akhtar*

College of Medicine, QU Health, Qatar University, Doha, Qatar

About 50 million of the U.S. adult population suffer from chronic pain. It is a complex disease in its own right for which currently available analgesics have been deemed woefully inadequate since ~20% of the sufferers derive no benefit. Vitamin D, known for its role in calcium homeostasis and bone metabolism, is thought to be of clinical benefit in treating chronic pain without the side-effects of currently available analgesics. A strong correlation between hypovitaminosis D and incidence of bone pain is known. However, the potential underlying mechanisms by which vitamin D might exert its analgesic effects are poorly understood. In this review, we discuss pathways involved in

OPEN ACCESS

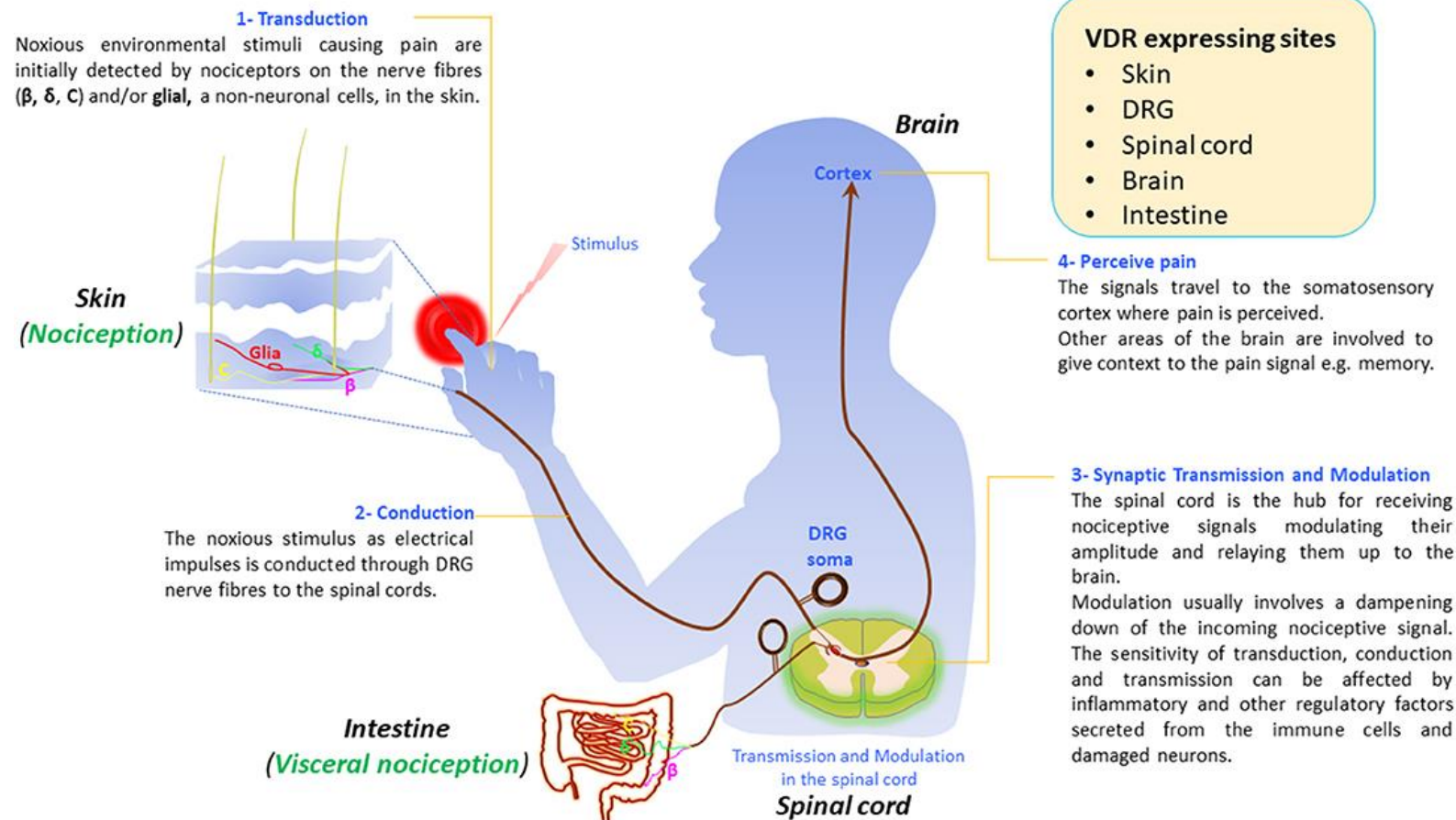
Pētīts pie dažādiem hronisku sāpju sindromiem

- Viscerālas sāpes
- Nociplastiskas sāpes (fibromialģija u.c.)
- Neiropātiskas sāpes (diabētiska neiropātija)
- Muskuļu sāpes, kaulu sāpes
- Nespecifiskas muguras sāpes
- u.c.

D3 vitamīna loma sāpju pārvades ceļos

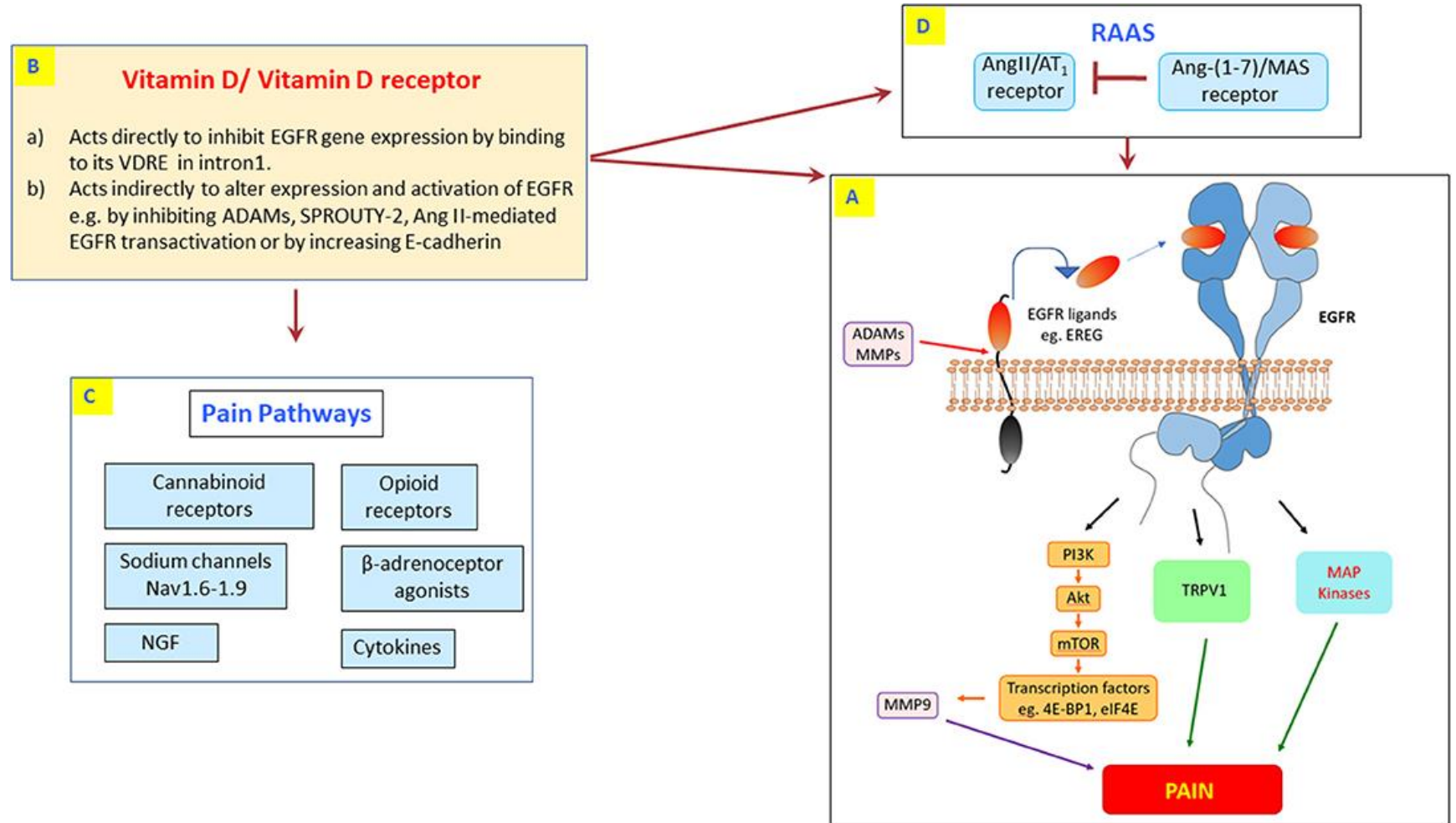
Vitamīna D receptori (VDR)

- Ādā
- Muguras smadzeņu mugurējo ragu ganglijos
- Muguras smadzenēs
- Galvas smadzenēs t.sk. hipotalāmā
- Gastrointestinālajā traktā



D3 vitamīna loma sāpju pārvades ceļos

D vitamīna pretsāpju efekts **tieši** inhibējot EGFR (epidermālā augšanas faktora receptora) mRNS ekspresiju, saistoties ar tā VDRE netieši, modulējot citas starpposma signālu kaskādes, kas izraisa EGFR inhibīciju/modulāciju.

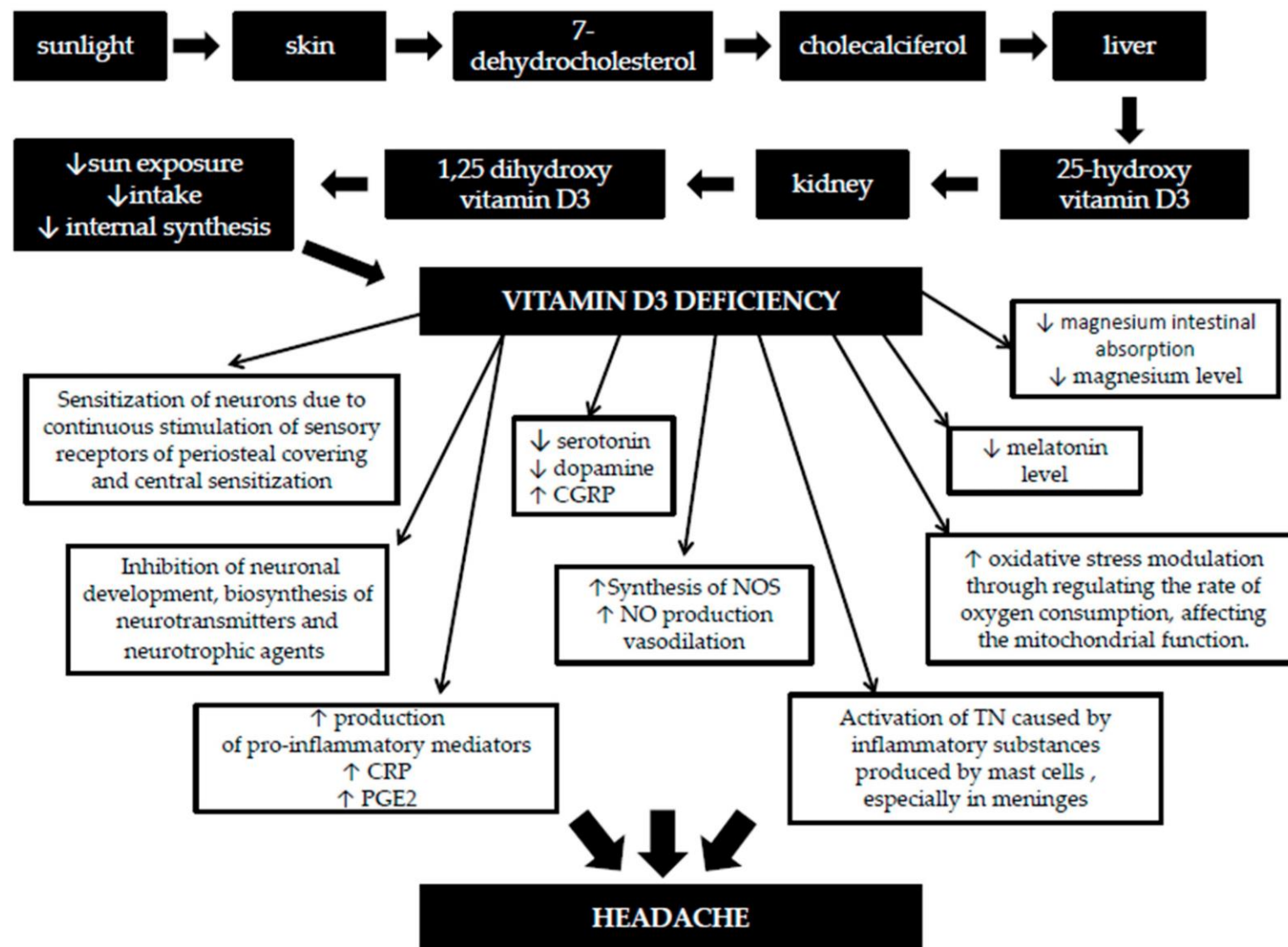


D vitamīna iespējamā loma galvassāpju patoģenēzē

Nowaczewska M, Wiciński M, Osiński S, Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache-from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020 Jan 17;12(1):243.

Saīsinājumi:

CGRP-ar kalcitonīna gēnu saistītais proteīns, NO - slāpekļa oksīds, NOS - slāpekļa oksīda sintāze, CRP - C-reaktīvais proteīns, PGE2-prostaglandīns E2, TN-trīszaru nervs





D3 vitamīns un migrēna

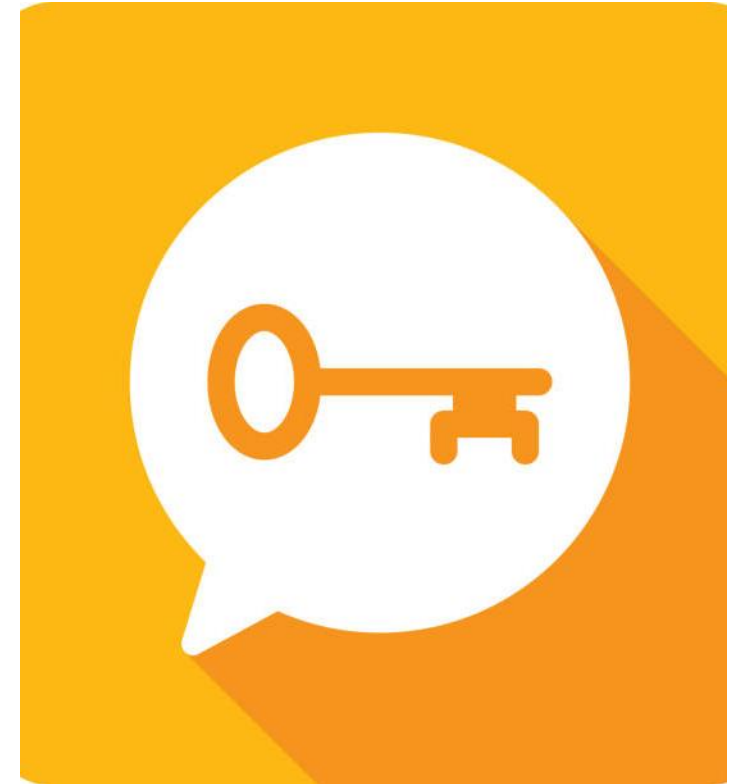
- Migrēnai bieža komorbiditāte ar depresiju, trauksmi, miega traucējumiem
~30 % migrēnas pacientu saskaras ar kādu no šīm psihiatriskajām saslimšanām
- Migrēnas pacientiem biežs lēkmju trigeris var būt saules gaisma

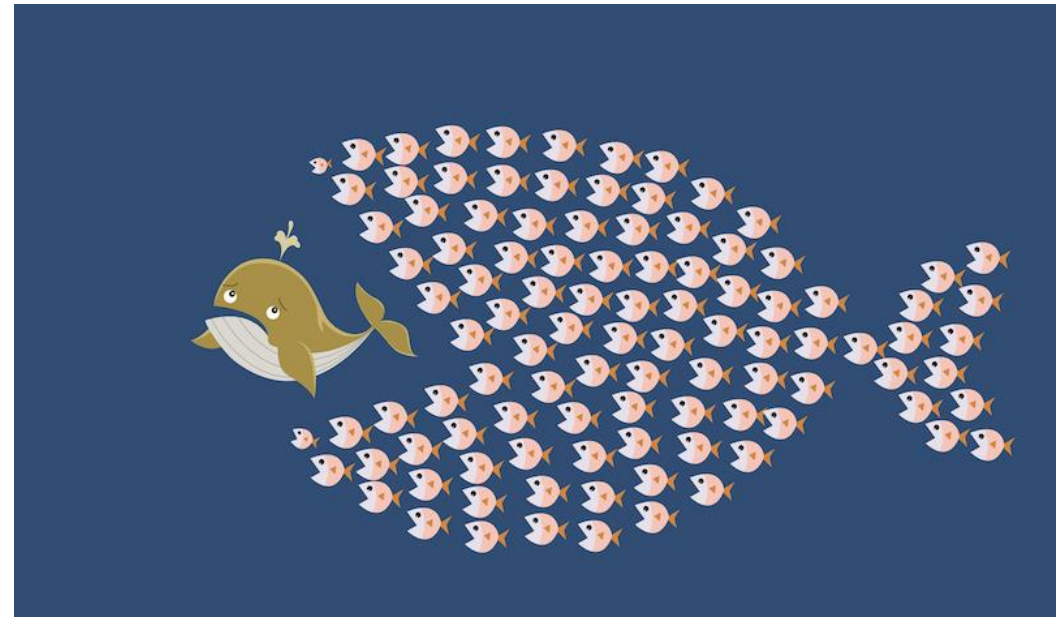
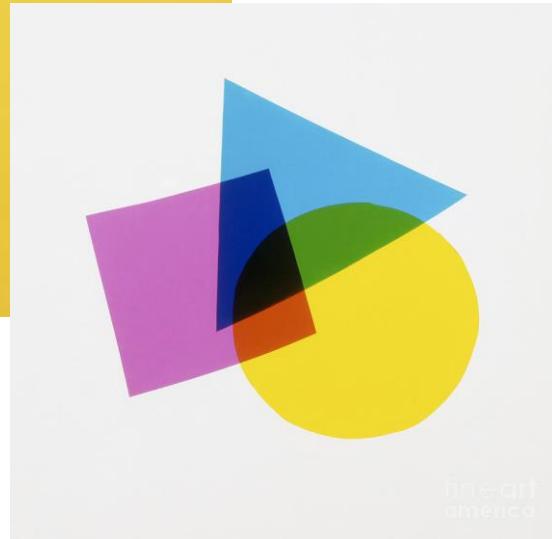
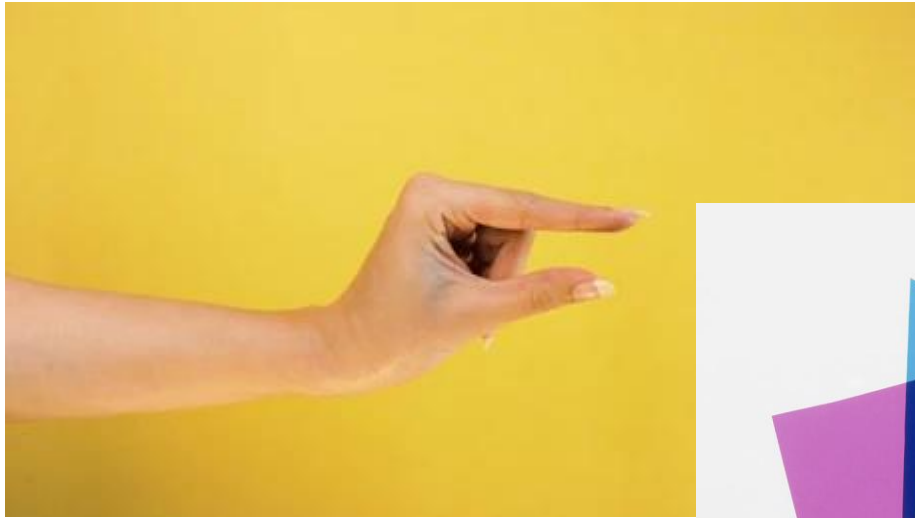
Kopsavilkums

Optimālam D vitamīna līmenim asinīs varētu būt papildus labvēlīga ietekme migrēnas aktivitātes samazināšanā

D vitamīna substitūcija varētu uzlabot arī citu hronisku sāpju terapiju

Nepieciešami plašāki, kvalitatīvi pētījumi par D3 vitamīna lomu galvassāpju un sāpju ārstēšanā





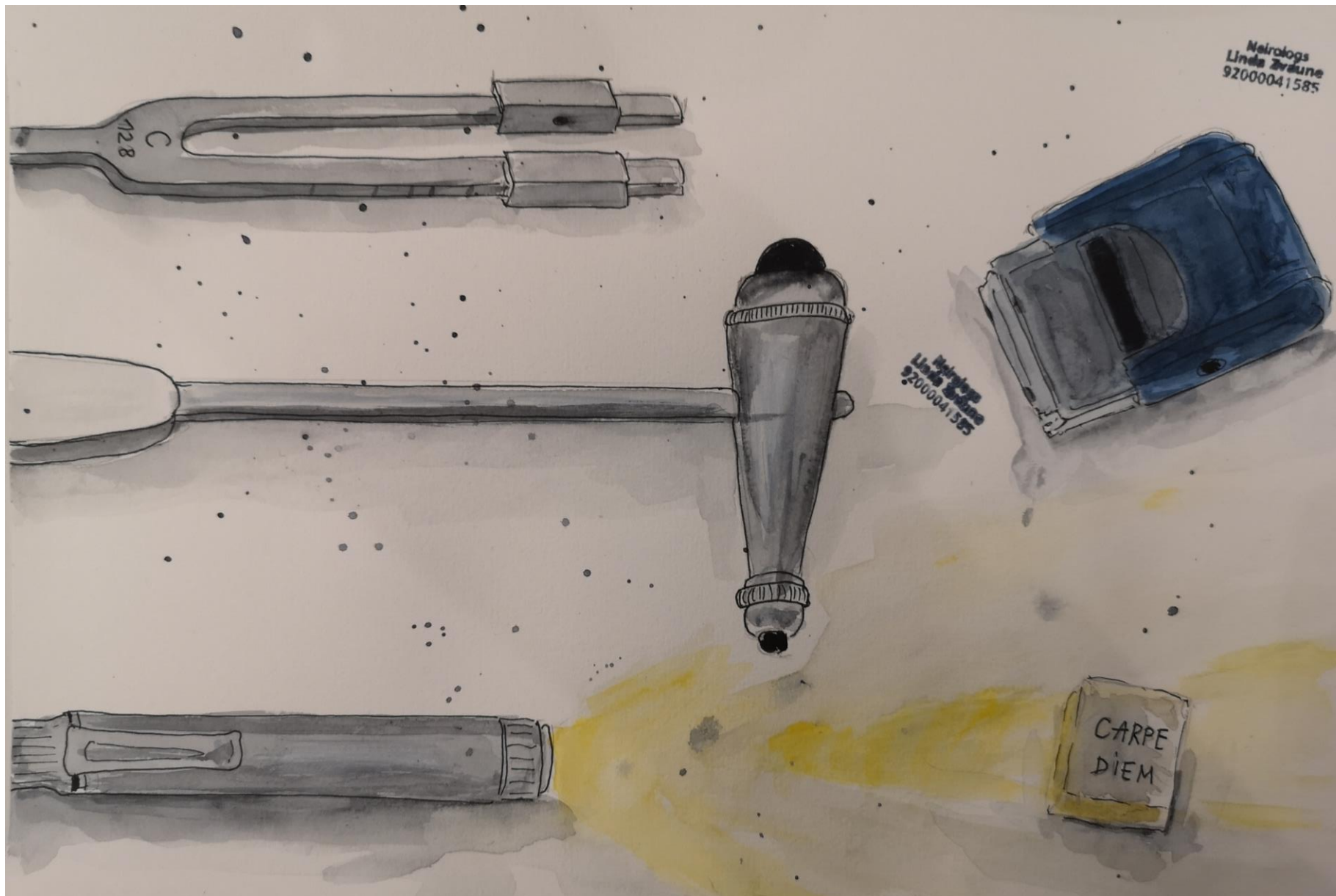
Gutta cavat lapidem



It's only a drop in the ocean - but the ocean wouldn't be the same without that drop.

— *Mother Teresa* —

AZ QUOTES



Linda Zvaune

Neiroloģe, algoloģe
galvassāpju speciāliste

- RAKUS stacionārs
Gaiļezers
Galvassāpju vienība
- Vivendi galvassāpju
centrs
- Jūrmalas slimnīca,
Sāpju aprūpes kabinets

Izvaune@gmail.com