

بررسی سطح سرمی ویتامین D در بیماران با تشخیص ترومبوز ورید عمقی پس از جراحی اورولوژی، بستری در بیمارستان امام رضا تبریز

دکتر محسن محمد رحیمی

استادیار جراحی کلیه و مجاری ادراری تناسلی، گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

خسرو کلاهدوزان^۱

مری بیهوشی گروه هوشبری و اتاق عمل دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Evaluation of serum vitamin D levels in information with diagnosis of deep vein thrombosis after urological surgery admitted to Imam Reza Hospital in Tabriz

Mohsen Mohammadrahimi, MD

Khosro Kolahdouzan

ABSTRACT

Introduction: Since the role of this vitamin in the complications of diseases such as deep vein thrombosis has not been properly determined and previous studies have shown the effects of deficiency of this vitamin on the prevalence of deep vein thrombosis and also considering that urological surgeries, they are the most common surgeries. We decided to perform the present study by examining the level of vitamin D in patients with a diagnosis of deep vein thrombosis after urological surgery.

Materials and methods: This descriptive cross-sectional study was performed in Imam Reza Hospital (Tabriz, Iran) in 2011 with the participation of 51 patients after urological surgery and DVT. Serum vitamin D levels were measured for all patients and its risk factors were compared using chi-square statistics.

Results: Serum levels of vitamin D in older ages ($p = 0.015$), female gender ($p = 0.012$), higher body mass index ($p = 0.026$) and diabetes mellitus ($p = 0.039$) as Significance is less than the normal range.

Conclusion: Conclusion: Low levels of vitamin D can be one of the predictors of deep vein thrombosis after urological surgery; However, it is necessary to pay attention to other variables along with vitamin D.

Keywords: Deep Vein Thrombosis, Vitamin D, Urology

^۱. نویسنده مسؤول: kkolahdouzan@yahoo.com

چکیده

مقدمه: از آنجا که نقش ویتامین D در عوارض ناشی از بیماری‌ها از جمله ترومبوز ورید عمقی به درستی تعیین نشده است و تحقیقات قبلی حاکی از اثرات کمبود این ویتامین بر شیوع ترومبوز ورید عمقی بوده‌اند و همچنین با توجه به اینکه اعمال جراحی اورولوژی از شایع‌ترین اعمال جراحی هستند بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را با بررسی سطح ویتامین D در بیماران با تشخیص ترومبوز ورید عمقی پس از جراحی اورولوژی به انجام برسانیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی بود که طی سال ۱۳۹۹ در بیمارستان امام رضا (تبریز-ایران) با مشارکت ۵۱ بیمار پس از انجام عمل جراحی اورولوژی و مبتلا به ترومبوز ورید عمقی (DVT) انجام شد. سطح سرمی ویتامین [برای تمامی بیماران اندازه‌گیری و و ریسک فاکتورهای آن با استفاده از تست آماری کای دو مقایسه شد.

نتایج: سطح سرمی ویتامین D در سنین بالا ($p=0/015$)، جنسیت زن ($p=0/012$)، شاخص توده بدنی بالا ($p=0/026$) و ابتلا به دیابت ملیتوس ($p=0/039$) به صورت معناداری کمتر از محدوده طبیعی است.

نتیجه‌گیری: سطح پایین ویتامین D می‌تواند به عنوان یکی از عوامل پیشگویی کننده ترومبوز ورید عمقی پس از جراحی‌های اورولوژی مطرح باشد؛ با این حال توجه به سایر متغیرها نیز در کنار ویتامین D ضروری است.

کلواژگان: ترومبوز ورید عمقی، ویتامین D، اورولوژی

مقدمه

در اتیولوژی این عارضه می‌توان به سن بالا، بی‌حرکتی، ابتلا به سرطان، دریافت داروهای شیمی درمانی، سابقه بیماری‌های قلبی از جمله انفارکتوس میوکارد، مشکلات سیستم تنفسی، اعمال جراحی ماژور، تروما، شاخص توده بدنی بالا، تروما و تصادفات، قطع نخاع، مصرف سیگار و مشکلات سیستم انعقادی اشاره نمود؛ و هرچه تعداد ریسک فاکتورهای گفته شده بیشتر باشد احتمال ابتلا به این عارضه نیز بالاتر می‌رود (۴-۶).

بستری در بیمارستان به دنبال اعمال جراحی و همچنین استفاده از روش بی‌حسی نخاعی که همین عامل منجر به افزایش مدت زمان بی‌حرکتی افراد پس از عمل جراحی می‌شود از ریسک فاکتورهای تقویت کننده ابتلا به ترومبوز ورید عمقی هستند (۷) و در صورتی که مدت زمان عمل جراحی و همچنین

ترومبوز ورید عمقی (DVT) به عنوان عارضه‌ای خطرناک در بیماران معرفی شده است و به عنوان معضلی برای بهداشت عمومی معرفی شده است که سالانه منجر به بستری شدن حدود دویست و پنجاه هزار نفر در ایالات متحده آمریکا می‌شود (۱). شیوع این عارضه نیز در جمعیت عمومی ایران نیز برابر ۳/۹ درصد گزارش شده است که نسبت به میانگین جهانی بالاتر است (۲). لازم به ذکر است میزان مرگ و میر به دنبال ترومبوز ورید عمقی در افرادی که به دلایل بیماری‌های خوش‌خیم و قابل علاج در بیمارستان بستری می‌شوند علت اصلی مرگ و میر در این افراد است و منجر به تحمیل هزینه‌های بسیار بالای درمانی بر سیستم‌های بهداشتی جوامع می‌شود (۳).

درستی تعیین نشده است و تحقیقات قبلی حاکی از اثرات کمبود این ویتامین بر شیوع ترومبوز ورید عمقی بوده‌اند و همچنین با توجه به اینکه اعمال جراحی اورولوژی از شایع‌ترین اعمال جراحی هستند بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را با بررسی سطح ویتامین D در بیماران با تشخیص ترومبوز ورید عمقی پس از جراحی اورولوژی به انجام برسانیم.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی است که در طی بازه زمانی ابتدا تا انتهای سال ۱۳۹۹ در بیماران مبتلا به ترومبوز ورید عمقی پس از اعمال جراحی اورولوژی در بیمارستان امام رضا (دانشگاه علوم پزشکی تبریز) به عنوان بزرگ‌ترین مرکز شمال غرب ایران انجام شد.

حجم نمونه

حجم نمونه در این مطالعه به این صورت تعیین شد که تمامی بیمارانی که ترومبوز ورید عمقی آنان تأیید شده بود وارد مطالعه شدند؛ تعداد بیمارانی که طی یک سال به این عارضه مبتلا شدند ۵۱ نفر بودند که تمامی آنان به روش نمونه‌گیری در دسترس و سرشماری وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود به مطالعه شامل کاندید جراحی‌های انتخابی اورولوژی با زمان عمل جراحی کمتر از ۴۵ دقیقه و رضایت به شرکت در مطالعه بود. معیارهای

دریافت خون حین جراحی و سن بالا باشد، ریسک ابتلا به این عارضه تا ۵ برابر افزایش می‌یابد (۸).

ابتلا به ترومبوز ورید عمقی می‌تواند در ۲۴ ساعت اول پس از جراحی منجر به عوارض بسیار گسترده و در نهایت مرگ بیمار می‌شود و از آنجا که شیوع واقعی این عارضه نسبت به معاینات کلینیکی انجام شده بسیار بیشتر است باید اقدامات تشخیصی به موقع برای تشخیص این عارضه مد نظر سیستم‌های بهداشتی قرار گیرد (۹)؛ از این رو بهتر است بررسی‌های کلینیکی و پاراکلینیکی در دستور کار پزشکان قرار گیرد تا افراد پرخطر به موقع شناسایی شوند (۱۰). در کنار بررسی‌ها و معاینات کلینیکی، تشخیص‌های پاراکلینیکی نیز می‌توانند در تشخیص زودهنگام این عارضه کمک کننده باشند (۱۱)؛ اخیراً محققان متوجه این موضوع شده‌اند که در اکثر بیماری‌ها، سطوح سرمی ویتامین D پایین است. کمبود ویتامین D به عنوان یک ریسک فاکتور در شماری از بیماری‌های خودایمنی از جمله دیابت نوع ۱ و MS (مالتیپل اسکلروزیس) ثابت شده است و محققان بر این اعتقادند که کمبود این ویتامین می‌تواند زمینه‌ساز بسیاری از دیگر بیماری‌ها و عوارض ناشی از بیماری‌ها باشد که تابحال در مورد آنان مطالعه‌ای انجام نشده است (۱۲).

در مطالعه‌ای که طی سال ۲۰۱۸ توسط وو^۲ و همکاران انجام شد، محققان چنین گزارش نمودند که سطوح پایین ویتامین D در بیماران مبتلا به ایسکمی مغزی می‌تواند زمینه‌ساز ابتلا به ترومبوز ورید عمقی باشد (۱۳)؛ از آنجا که نقش این ویتامین در عوارض ناشی از بیماری‌ها از جمله ترومبوز ورید عمقی به

². Wu

دریافت نشد و همچنین این هزینه‌ها بر سیستم‌های بیمه‌ای نیز تحمیل نشد و تمامی هزینه‌های طرح تحقیقاتی مربوطه تأمین شد.

آنالیزهای آماری

داده‌های مربوطه در نرم‌افزار آماری SPSS وارد و به کمک آزمون آماری کای دو با در نظر گرفتن میزان معناداری p کمتر از ۰/۰۵ مقایسه شدند.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سن برابر $۴۲/۰۲ \pm ۵/۵۵$ سال، شاخص توده بدنی برابر $۲۲/۸۸ \pm ۲/۱۴$ ، مدت زمان عمل جراحی برابر $۲۶/۷۴ \pm ۳/۱۱$ دقیقه، مدت زمان بی‌حسی برابر $۴۹/۱۰ \pm ۶/۳۹$ بود. (جدول ۱)

در بررسی‌های پاراکلینیکی مشخص شد که سطوح پلاکت و هماتوکریت در شرکت کنندگان مطالعه در محدوده نرمال قرار داشتند؛ اما سطوح سرمی فیبرینوژن و ویتامین D در محدوده غیر نرمال قرار داشتند. نتایج این بررسی‌ها در جدول ۲ ارائه شده است.

در بررسی‌های انجام شده برای ارزیابی ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با مشخصات دموگرافیک مشخص شد که سطح سرمی ویتامین D در سنین بالاتر ($p=۰/۰۱۵$)، جنسیت زن ($p=۰/۰۱۲$)، شاخص توده بدنی بالاتر ($p=۰/۰۲۶$) و ابتلا به دیابت ملیتوس ($p=۰/۰۳۹$) به صورت معناداری کمتر از محدوده طبیعی است؛ نتایج ارتباط مشخصات دموگرافیک و بیماری شناسی بیماران شرکت کننده در مطالعه در جدول ۳ ارائه شده است.

خروج از مطالعه نیز شامل بیماران با مشکلات تیروئیدی، بیماران با مشکلات بیماری‌های سیستمیک داخلی که در جذب یا متابولیسم ویتامین D تداخل دارند (از جمله بیماری‌های گوارشی که اختلال در جذب ویتامین D ایجاد کنند یا بیماری‌های پوستی، کلیوی، کبدی و اختلالات غدد پاراتیروئید که باعث اختلال در متابولیسم ویتامین D می‌شوند) و یا مصرف داروهایی که سبب تداخل در متابولیسم ویتامین D می‌شوند و افرادی که مصرف ویتامین D داشتند و یا از مکمل‌های کلسیم و ویتامین D استفاده کرده باشند، بود.

روش انجام مطالعه

برای تمامی بیماران چک لیستی با گویه‌های زیر تکمیل شد؛ این سؤالات شامل جنس، سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان عمل جراحی، سابقه فشار خون، سابقه مصرف سیگار، سابقه دیابت ملیتوس، سابقه هایپرلیپیدمی، سطح پلاکت، سطح هماتوکریت، سطح فیبرینوژن و سطح ویتامین D بود که برای هر فرد پس از اتمام عمل جراحی تکمیل شد. آزمایش‌های پاراکلینیکی پس از تأیید ترومبوز ورید عمقی توسط فوق تخصص جراحی عروق و انجام سونوگرافی داپلر انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است (IR.TBZMED.REC.1397.1059)؛ از تمامی شرکت کنندگان رضایت آگاهانه کتبی پس از توضیح اهداف پژوهش به آنان اخذ شد؛ هیچ هزینه‌ای از بیماران بابت آزمایش‌ها و انجام سونوگرافی

جدول ۱: مقایسه اطلاعات پایه شرکت کنندگان در افراد شرکت کننده در مطالعه پس از جراحی ارولوژی

متغیر	گروه با تشخیص ترومبوز ورید عمقی (۵۱ نفر)
سن	۴۲/۵±۰۲/۵۵
کمتر از سی سال	۵
۳۰ تا ۴۰ سال	۷
۴۰ تا ۵۰ سال	۹
۵۰ تا ۶۰ سال	۱۳
بالاتر از ۶۰ سال	۱۹
جنسیت زن	۲۳ نفر
شاخص توده بدنی	۲۲/۲±۸۸/۱۴
مدت زمان عمل جراحی	۲۶/۳±۷۴/۱۱
مدت زمان بی حسی	۴۹/۶±۱۰/۳۹
سابقه فشار خون بالا	۱۴ نفر
سابقه دیابت میلیتوس	۸ نفر
سابقه هایپرلیپیدمی	۳۱ نفر

جدول ۲: مقایسه نتایج پاراکلینیکی در افراد شرکت کننده در مطالعه پس از جراحی ارولوژی

متغیر	گروه با تشخیص ترومبوز ورید عمقی (۵۱ نفر)
پلاکت ($10^9/L \times$)	۲۵۵/۴۱±۱۱/۸۹
هماتوکریت (L/L)	۳۸/۳±۲۹/۱۴
فیبرینوژن (g/L)	۲/۰±۲۸/۱۱
ویتامین D (nmol/L)	۴۰/۴±۱۱/۲۶

جدول ۳: بررسی سطوح سرمی ویتامین D در بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب مشخصات دموگرافیک

متغیر		سطح سرمی ویتامین D
کمتر از سی سال		۵۱/۵±۲۴/۱۹
۳۰ تا ۴۰ سال		۴۶/۵±۹۱/۱۱
۴۰ تا ۵۰ سال		۴۰/۴±۸۱/۳۹
۵۰ تا ۶۰ سال		۳۷/۴±۷۱/۱۹
بالتر از ۶۰ سال		۳۳/۳±۴۹/۸۳
جنسیت	مرد	۴۵/۴±۸۲/۲۹
	زن	۳۶/۴±۶۱/۸۸
شاخص توده بدنی	نرمال	۵۴/۶±۹۸/۰۳
	اضافه وزن	۴۸/۴±۳۹/۵۵
	چاق	۳۰/۳±۲۷/۱۴
سابقه فشار خون بالا	دارد	۳۸/۴±۲۶/۱۴
	ندارد	۴۲/۴±۵۹/۴۹
مصرف سیگار	دارد	۳۹/۴±۴۴/۱۹
	ندارد	۴۱/۴±۲۹/۷۱
سابقه دیابت میلیتوس	دارد	۳۵/۳±۱۹/۸۹
	ندارد	۴۲/۵±۵۹/۱۱
سابقه هایپرلیپیدمی	دارد	۳۷/۳±۹۲/۵۵
	ندارد	۴۲/۴±۵۰/۶۸

بحث

می‌تواند منجر به مرگ و میر بیمار شود؛ ضد انعقادهای طبیعی بدن همواره با محدود کردن لخته در محل جراحی از آسیب‌های ناشی از تشکیل بی‌رویه آنها پیشگیری می‌کنند. تعادل ظریفی میان سیستم انعقاد و ضد انعقاد طبیعی در بدن وجود دارد، لذا نقص هر کدام از پروتئین‌های ضد انعقادی می‌تواند این تعادل را به نفع افزایش شانس تشکیل لخته برهم بزند. وجود نقایص پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی احتمال تبدیل ترومبوز عروقی سطحی به ترومبوز عروقی عمقی و در نهایت آمبولی

هدف از این مطالعه بررسی سطح ویتامین D در بیماران با تشخیص ترومبوز ورید عمقی پس از جراحی اورولوژی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا تبریز طی سال ۱۳۹۹ بود؛ نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که سطوح پایین ویتامین D می‌تواند به عنوان یکی از عوامل پیش‌بینی کننده ترومبوز ورید عمقی باشد؛ هر چند در کنار این عامل نیاز به بررسی سایر عوامل است. ترومبوز ورید عمقی عارضه‌ای خطرناک پس از جراحی است که گاه

سطوح پایین ویتامین D با سندرم آنتی‌فسفولیپید اولیه ارتباط دارد که این سندرم نیز یکی از دلایل اصلی ترومبوز ورید عمقی است (۱۹). چندین مطالعه کارآزمایی بالینی نیز انجام شده‌اند که اثرات مثبت ویتامین D را در پیشگیری از ابتلا به ترومبوز ورید عمقی اثبات کرده‌اند، و همگی آنان نشان از اثرات منفی کمبود ویتامین D در بروز ترومبوز ورید عمقی دارند (۱۳ و ۲۰ و ۲۱) که با نتایج مطالعه حاضر همسویی دارند.

عدم بررسی نوع عمل جراحی، عدم بررسی میزان خونریزی، عدم بررسی سطح هموگلوبین خون، عدم بررسی نوع پوزیشن بیماران در حین جراحی، عدم بررسی زمان شروع به فعالیت در بیماران از محدودیت‌های این مطالعه بودند؛ محققان مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کنند مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌های بالاتر و با رفع محدودیت‌های این مطالعه انجام شوند.

نتیجه‌گیری

سطح پایین ویتامین D می‌تواند به عنوان عامل پیشگویی کننده ترومبوز ورید عمقی پس از جراحی‌های اورولوژی تحت بی‌حسی نخاعی مطرح باشد.

ریوی را بالا می‌برد. کمبود ویتامین D یکی از عواملی است که می‌تواند در نقص پروتئین‌های ضد انعقادی نقش داشته باشد؛ لذا به نظر می‌رسد آگاهی از پایین بودن سطوح سرمی این ویتامین بتواند به عنوان یک عامل پیشگویی کننده در ابتلا به ترومبوز ورید عمقی باشد. سطح پایین ویتامین D در بیماران با تشخیص قطعی ترومبوز ورید عمقی همسو با نتایج سایر مطالعاتی است که در آنان نیز ترومبوز ورید عمقی رخ داده بود؛ در آن مطالعات نیز سطوح پایین ویتامین D توانسته بود با ابتلا به ترومبوز ورید عمقی ارتباط معناداری داشته باشد که با نتایج مطالعه حاضر همسویی دارند (۱۴ و ۱۵). همچنین در یک مطالعه بزرگ که با یک پیگیری ۳۰ ساله همراه بود مشاهده شد که سطوح پایین ویتامین D در افراد مبتلا به ترومبوآمبولی مشاهده شده و کاهش سطح ویتامین D منجر به افزایش ریسک ابتلا به ترومبوآمبولی شده بود (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر که طراحی آن مشابه با طراحی مطالعه حاضر بود نیز اثرات ریسک فاکتورهای مؤثر بر ترومبوز ورید عمقی بین دو گروه از بین رفتند و تنها به اثرات ویتامین D در بروز ترومبوز ورید عمقی پرداخته شده بود که نتایج حاکی از آن بود که کمبود ویتامین D ریسک ابتلا به ترومبوز ورید عمقی را تا ۵ برابر افزایش داده بود (۱۷). نتایج مطالعه ذکر شده با نتایج مطالعه حاضر همسو بوده و در یک راستا است. اخیراً مشخص شده است که ویتامین D نقش مهمی در پاتوژنز DVT اندام تحتانی ثانویه نسبت به سایر بیماری‌ها دارد. ارتباط بین سطح پایین ویتامین D و وجود DVT نیز در بیماران مبتلا به ضایعه نخاعی در طول مدت بستری حاد و توانبخشی دیده شده است (۱۸). مطالعات همچنین تأیید کرده‌اند که

REFERENCES

1. Banerjee A, Khemka VK. Augmentation of anticoagulant effect with vitamin D: possible therapeutic target for venous thromboembolism. *Int J Hematol Blo Dis*. 2017;2(1):1-5.
2. Ekim H. The relationship between vitamin D deficiency and deep vein thrombosis. *Van Medical Journal*. 2019;26(4):526-31.
3. Signorelli SS, Ferrante M, Gaudio A, Fiore V. Deep vein thrombosis related to environment. *Molecular medicine reports*. 2017;15(5):3445-8.
4. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649.
5. Al-Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Archives of physiology and biochemistry*. 2019:1-15.
6. Alvandfar D, Alizadeh M, Khanbabayi Gol M. Prevalence of pregnancy varicose and its effective factors in women referred to gynecology hospitals in Tabriz. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2019;22(9):1-7. doi: 10.22038/ijogi.2019.13996.
7. García-Carrasco M, Jiménez-Herrera E, Gálvez-Romero J, Mendoza-Pinto C, Mendez-Martinez S, Etchegaray-Morales I, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(14):2181-9.
8. Li R, Yuan M, Cheng J, Yu S, Wei W, Fu W, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus vitamin-K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2020.
9. Karsy M, Guan J, Eli I, Brock AA, Menacho ST, Park MS. The effect of supplementation of vitamin D in neurocritical care patients: Randomized Clinical Trial of hypovitaminosis D (RECTIFY). *Journal of neurosurgery*. 2019;133(4):1103-12.
10. Keskin Ü, Basat S. The effect of vitamin D levels on gastrointestinal bleeding in patients with warfarin therapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2019;30(7):331-6.
11. Adamczak DM. The role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases—a review. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11):2252.
12. Liu G, Hong T, Yang J. A single large dose of vitamin D could be used as a means of coronavirus disease 2019 prevention and treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:3429.
13. Wu W-X, He D-R. Low vitamin D levels are associated with the development of deep venous thromboembolic events in patients with ischemic stroke. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2018;24(9_suppl):69S-75S.
14. De Silva DA, Talabucon LP, Ng EY, Ang ESL, Tan EK, Lee WL. Vitamin D deficiency and its relation to underlying stroke etiology in ethnic Asian ischemic stroke patients. 2013.
15. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*. 2006;37(1):243-5.
16. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18 791 participants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(3):423-31.
17. Wu-Wong JR. Are vitamin D receptor activators useful for the treatment of thrombosis? *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2009;10(9):919-27.
18. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):350-3.
19. Mascitelli L, Grant W, Goldstein M. The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. *International journal of clinical practice*. 2013;67(1):97-.
20. Cooper ID, Crofts CA, DiNicolantonio JJ, Malhotra A, Elliott B, Kyriakidou Y, et al. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open heart*. 2020;7(2):e001356.
21. Brodin EE, Lerstad G, Grimnes G, Brækkan SK, Vik A, Brox J, et al. Serum levels of vitamin D are not associated with future risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;109(05):885-90.