



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος της βιταμίνης D στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

Αντωνία Αστερίου

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μάλλη Φωτεινή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Φραδέλος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

The role of vitamin D in venous thromboembolism

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	19
Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΚΑΙ COVID-19	
ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	19
ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ	
ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	23
ΣΚΟΠΟΣ.....	23
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	24
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	42
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	64

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

<i>Εικόνα 1:Απεικόνιση των πηγών βιταμίνης D(1)</i>	8
<i>Εικόνα 2:Μεταβολισμός βιταμίνης D(1)</i>	9
<i>Εικόνα 3:Επισκόπηση των ενδοκρινικών δράσεων του βιομορίου 1,25(OH)2D με τη μεσολάβηση του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR).(3)</i>	10
<i>Εικόνα 4:Τα στάδια ως τη δημιουργία φλεβικής θρομβοεμβολής(4)</i>	13
<i>Εικόνα 5:Παράγοντες επίδρασης στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων(5)</i>	14
<i>Εικόνα 6: Θρομβογένεση κατά τη νόσηση απο COVID-19(6)</i>	19
<i>Εικόνα 7:Άμεσοι μηχανισμοί εμπλεκόμενοι στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.(6)</i>	21
<i>Εικόνα 8:Έμμεσοι μηχανισμοί εμπλεκόμενοι στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.(6)</i>	21

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την υλοποίηση αυτής της διπλωματικής και συνεπώς και την ολοκλήρωση αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος θα ήθελα να αποδώσω τις μέγιστες ευχαριστίες μου κυρίως στην οικογένεια μου, που πάντα ήταν αρωγός σε κάθε βήμα μου. Συγκεκριμένα τη μητέρα μου που είναι η κινητήρια δύναμη μου, καθώς η υλική και ψυχολογική στήριξη της αποτέλεσαν το βασικότερο εφόδιο μου για την ολοκλήρωση κι αυτού του κύκλου των σπουδών μου. Αποτελεί το πρότυπο μου ώστε να επιδιώκω τη συνεχή μόρφωση και πρόοδο μου και να μην επαναπαύομαι.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμη τη δεύτερη οικογένεια μου, τους φίλους μου που πάντα πιστεύουν σε μένα και στις ικανότητες μου και έδειξαν άλλη μια φορά την στήριξη τους. Επιπλέον στο σύντροφο μου θα ήθελα να αποδώσω την αμέριστη ευγνωμοσύνη μου για την υπομονή, την ανοχή και τη βοήθεια του κατά την διάρκεια συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας..

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια πνευμονολογίας κυρία Φωτεινή Μάλλη που με καθοδήγησε στην επιλογή θέματος της τρέχουσας εργασίας και με τις επισημάνσεις της προέκυψε ένα άρτιο επιστημονικό αποτέλεσμα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη με κύριο ρόλο τη σωστή απορρόφηση ασβεστίου συμβάλλοντας στην προστασία των οστών και του σκελετού και συγκεκριμένα στην πρόληψη της ραχίτιδας στην παιδική ηλικία και στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και της οστεομαλακίας στην τρίτη ηλικία. Οι κύριες μορφές που εντοπίζεται είναι η D2(εργοκαλσιφερόλη) και η D3(χοληκαλσιφερόλη). Η D2 προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής από τροφές όπως τα λιπαρά ψάρια, τα αυγά και εμπλουτισμένα τρόφιμα καθώς και συμπληρώματα, ενώ η D3 προσλαμβάνεται μέσω της υπεριώδους ακτινοβολίας του ήλιου στο δέρμα και είναι η μόνη μορφή της βιταμίνης D, που μπορεί να συνθέσει ο οργανισμός. Είναι σύνηθες φαινόμενο να παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα βιταμίνης στον ορό των ανθρώπων , με σχεδόν το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού να εμφανίζει ανεπάρκεια. Η συμβολή της βιταμίνης D δεν περιορίζεται μόνο στη σωστή σκελετική λειτουργία, αλλά έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες και η σημασία της σε καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, κακοήθειες, δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και θρομβώσεις. Στη φλεβική θρόμβωση δημιουργούνται θρόμβοι μέσα στις φλέβες λόγω περιορισμού της ροής του αίματος, βλάβης του ενδοθηλίου ή υπερπηκτικότητας. Θρόμβοι μπορούν να δημιουργηθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Τα κυριότερα σημεία που μπορεί να εντοπιστεί VTE είναι στα πόδια με αποτέλεσμα την εν τω βαθεί φλεβική θρόμβωση(DVT) και στους πνεύμονες προκαλώντας πνευμονική εμβολή(PE). Τα αίτια εμφάνισης αυτών των θρόμβων είναι πολυπαραγοντικά, καθώς μπορεί να είναι γενετικά αλλά και επίκτητα, λόγω μεταβολικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων. Η βιταμίνη D φαίνεται από πολλές μελέτες να παίζει ρόλο στους παράγοντες πήξης, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα φλεγμονώδη κύτταρα, αλλά και σε ιστούς που συμμετέχουν στη δημιουργία θρόμβων. Συγκεκριμένα ανεπάρκεια αυτής της βιταμίνης μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια ή να επιδεινώσει τα ήδη υπάρχοντα. Ωστόσο όμως έχει αποδειχθεί από τις περισσότερες μελέτες ευεργετική δράση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D₃ στην αποτροπή εμφάνισης θρομβώσεων ή βελτίωση της κλινικής έκβασης της VTE.

Λέξεις-κλειδιά: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, θρόμβωση, εν τω βαθεί φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, βιταμίνη D, πήξη

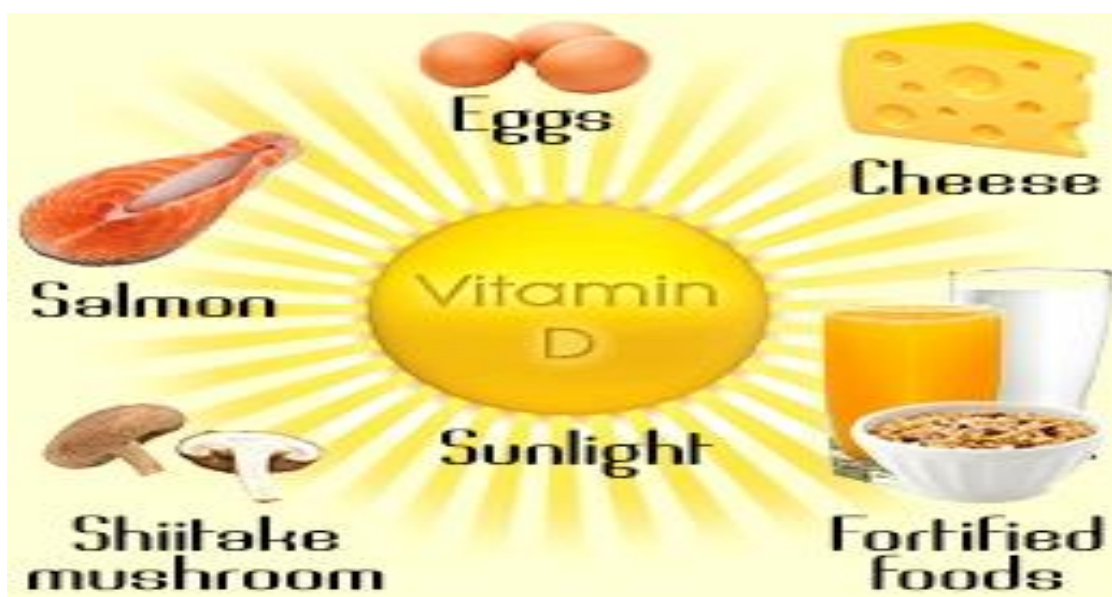
ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with a main role in the proper absorption of calcium, contributing to the protection of bones and the skeleton and specifically in the prevention of rickets in childhood and in the prevention of osteoporosis and osteomalacia in old age. The main forms identified are D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol). D2 is taken in through the diet from foods such as oily fish, eggs and fortified foods and supplements, while D3 is taken in through the ultraviolet radiation of the sun on the skin and is the only form of vitamin D that the body can synthesise. It is common for people to have low serum vitamin levels in their serum, with almost half of the world's population being deficient. The contribution of vitamin D is not only limited to proper skeletal function, but its importance in cardiovascular diseases, hypertension, malignancies, immune system dysfunctions and thrombosis has been proven by many studies. In venous thrombosis, clots form in the veins due to blood flow restriction, endothelial damage or hypercoagulability. Clots can form anywhere in the body. The main sites where VTE can be detected are in the legs resulting in deep vein thrombosis (DVT) and in the lungs causing pulmonary embolism (PE). The causes of these clots are multifactorial, as they can be both genetic and acquired, due to metabolic and environmental interactions. Vitamin D appears from many studies to play a role in coagulation factors, endothelial cells and inflammatory cells, but also in tissues involved in clot formation. In particular, a deficiency of this vitamin can lead to thromboembolic events or worsen existing ones. However, most studies have shown a beneficial effect of vitamin D3 supplementation in preventing thrombosis or improving the clinical outcome of VTE.

Keywords: VTE, thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, VitD, coagulation

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

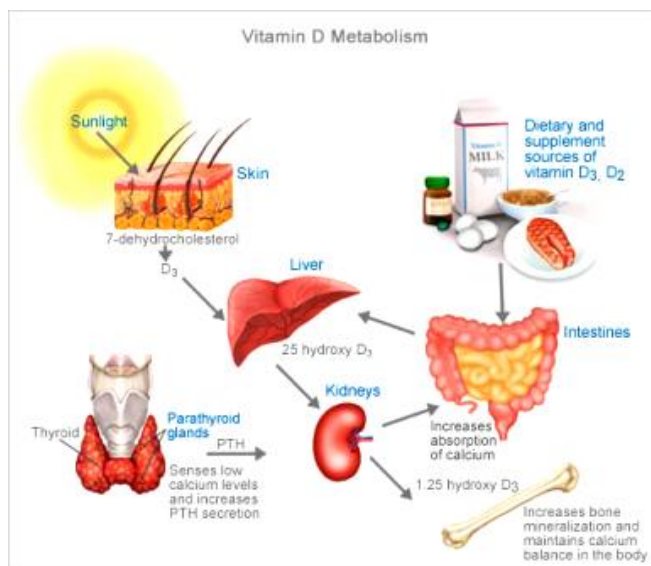
Η βιταμίνη D κατατάσσεται στην ομάδα των λιποδιαλυτών βιταμινών, αποτελεί ,μια δευτεροστεροειδή ορμόνη, η οποία διακρίνεται κυρίως σε 2 μορφές τη βιταμίνη D₂ ή αλλιώς εργοκαλσιφερόλη και τη βιταμίνη D₃ ή αλλιώς χοληκαλσιφερόλη. Η μορφή της D₂ δεν μπορεί να παραχθεί μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό και ο άνθρωπος μπορεί να τη λάβει μόνο μέσω της διατροφής. Έτσι η εργοκαλσιφερόλη καταλήγει στην κυκλοφορία του αίματος μέσω τροφών όπως τα λιπαρά ψάρια(π.χ σολομός), τα μανιτάρια, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και γενικά προϊόντα εμπλουτισμένα σε αυτή τη μορφή βιταμίνης ή απλά συμπληρώματα διατροφής.



Εικόνα 1:Απεικόνιση των πηγών βιταμίνης D(1)

Ωστόσο η άλλη μορφή της βιταμίνης D, η χοληκαλσιφερόλη έχει την μοναδική ιδιότητα να συντίθεται στον οργανισμό του ανθρώπου και συγκεκριμένα στην επιδερμίδα δεσμεύοντας την υπεριώδη ακτινοβολία του ηλίου.[1] Έτσι στα θηλαστικά όντα προκύπτει μια αρκετά μη σταθερή προβιταμίνη D₃ μέσω της διάσπασης του δακτυλίου B της 7-δεϋδροχοληστερόλη μετά την έκθεση σε ακτινοβολία με μήκος κύματος 290 έως 315nm. Στη συνέχεια η προβιταμίνη μετά από αυθόρμητο ισομερισμό καταλήγει σε ένα πρόδρομο μόριο την προβιταμίνη D₃. [2,3,4] Στην πορεία στο ήπαρ δρα το ένζυμο 25-υδροξυλάση και έτσι προκύπτει η 25-υδροξυ-βιταμίνη D₃ (25(OH)D₃). [5] Μια ανάλογη μετατροπή δέχεται και η βιταμίνη D₂ στο όργανο του ήπατος μέσω της 25-υδροξυλίωσης δημιουργώντας την 25-υδροξυ-βιταμίνη-D₂ (25(OH)D₂). Αυτές οι δύο ενώσεις οι 25(OH)D₂ και 25(OH)D₃ επιδέχονται επιπλέον υδροξυλίωση στα νεφρά και αποδίδουν τις 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₂ (1,25(OH)₂D₂) και 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ (1,25(OH)₂D₃) αντίστοιχα. [6]

Αυτό συμβαίνει με την προσκόλληση τους στην πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D(DBP)και συνεπώς τη μεταφορά τους σε όλα τα ζωτικά μέρη-όργανα, ώστε να επιτελεί η βιταμίνη D τις βιολογικές διαδικασίες της.[7] Η βιταμίνη D₃ φαίνεται πως έχει μεγαλύτερη συγγένεια με την πρωτεΐνη που προσδένονται και με τον υποδοχέα της βιταμίνης D(VDR) και προτιμάται σε σχέση με την D₂ ως υπόστρωμα για την υδροξυλάση που δρα στο ήπαρ.[8] Επιπλέον η D₃ είναι πιο σταθερή μορφή από την D₂. Για τους λόγους αυτούς θεωρείται πως η μορφή της D₃ συμβάλλει αποτελεσματικότερα στην αύξηση συγκεντρώσεων της 25(OH)D στον ορό συγκριτικά με την D₂ [9,10] Η βιταμίνη D θεωρείται αναγκαία για την εύρυθμη και υγιή λειτουργία ενός οργανισμού.[11] Το βιομόριο 25(OH)D αποτελεί έναν βιοχημικό δείκτη, ο οποίος δείχνει τη συγκέντρωση της βιταμίνης D στο αίμα και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ολικής βιταμίνης D στην κλινική πράξη. Ο χρόνος

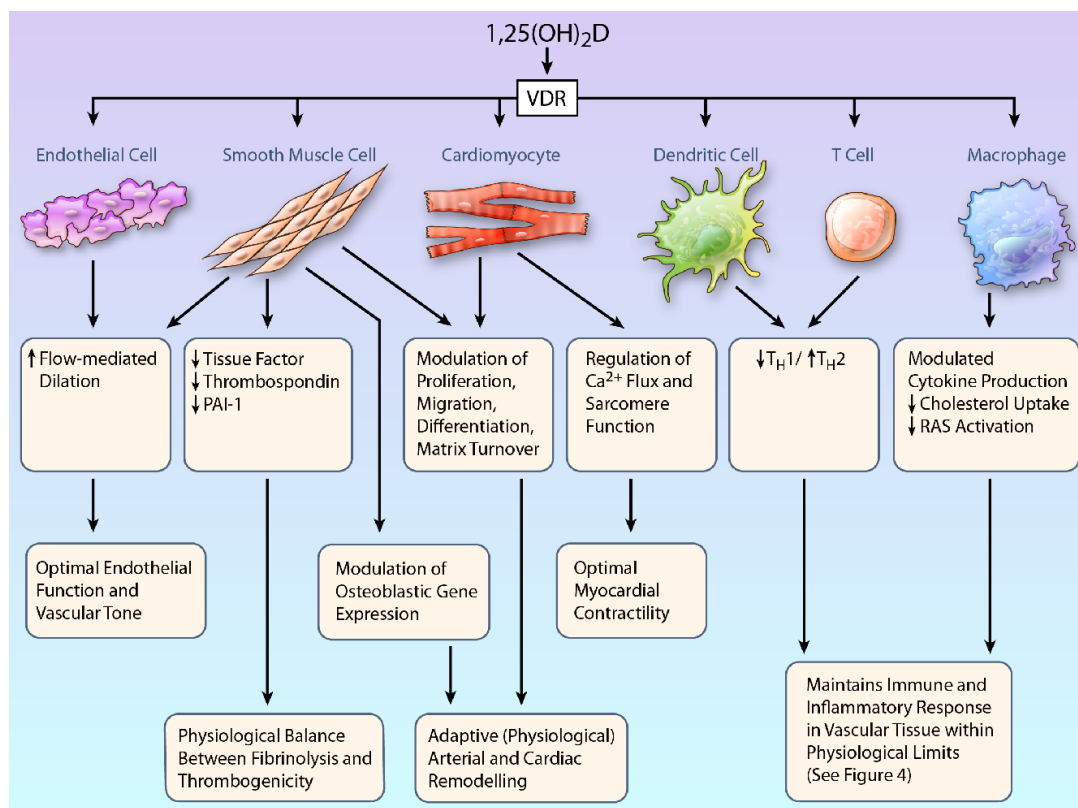


Εικόνα 2:Μεταβολισμός βιταμίνης D(1)

ημιζωής του στον οργανισμό

υπολογίζεται στις 2-3 εβδομάδες.[12] Ο βασικός ρόλος της βιταμίνης D είναι η σωστή απορρόφηση ασβεστίου συμβάλλοντας στην προστασία των οστών και του σκελετού και συγκεκριμένα στην πρόληψη της ραχίτιδας στην παιδική ηλικία και της οστεοπόρωσης και της οστεομαλακίας στην τρίτη ηλικία. Η συμβολή αυτής της ορμόνης δεν περιορίζεται μόνο στη σωστή σκελετική λειτουργία, αλλά έχουν αποδειχθεί από πολλές μελέτες η επιρροή στην ίνωση και οι αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις στον εγκέφαλο, την καρδιά και άλλα όργανα.[13,14] Η πρώτη πρόταση πως η υπεριώδης ακτινοβολία του ηλίου μέσω ενός παράγοντα που διαθέτει η βιταμίνη D θεωρείται ότι προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων(CVD), έγινε το 1981.[15] Επίσης η βιβλιογραφία έχει δείξει πολλαπλώς τη συσχέτιση της βιταμίνης D με τις χρόνιες παθήσεις όπως διαβήτη, τα αυτοάνοσα και μολυσματικά νοσήματα, τη δυσλειτουργία του μεταβολισμού των λιπιδίων, την αύξηση μεγέθους του έσω χιτώνα και την κοιλιακή υπερτροφία.[16,17,18,19,20,335] Έχει τονιστεί δηλαδή η σημασία της σε καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, κακοήθειες, δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και θρομβώσεις αλλά οι λόγοι συσχέτισής τους σε διαφορετικούς πληθυσμούς δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη.[21] Επιπλέον, η συγκέντρωση της 25-(OH)D συνδέεται αντιστρόφως με τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1,και με το αντιγόνο του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστικού τύπου, επίσης συμβάλλει στη ρύθμιση της παραγωγής νιτρικού οξειδίου(NO) και αναστέλλει την έκφραση των ενδοθηλιακών πρωτεϊνών με σκοπό την προσκόλληση

των λευκοκυττάρων.[22,23] Συγκεκριμένα, η βιταμίνη D μέσω του υποδοχέα της VDR, ενός μεταγραφικού παράγοντα, ελέγχει την έκφραση περισσότερων από 200 διαφορετικά γονίδια όπως ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, η φωσφολιπάση C, το γάμμα 1(G-1), ο αυξητικός παράγοντας δέσμωσης της πρωτεΐνης 3 που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, διαφοροποίηση, την απόπτωση και την αγγειογένεση.[24] Ο υποδοχέας VDR βρίσκεται σε κύτταρα και ιστούς του σώματος, όπως τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού και του παχέος εντέρου, του άνω σωληναρίου των νεφρών, των παραθυρεοειδών, των βρόγχων, του θύμου, του προστάτη, του μαστικού αδένος, και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των οστεοβλαστών και στα οστά.[25-27] Ακόμη έχει ανευρεθεί στα περισσότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ιδίως στα μακροφάγα των δενδριτικών κυττάρων και λεμφοκυττάρων και έχει φανεί πως συμβάλλει στη ρύθμιση των φλεγμονωδών και ανοσολογικών αντιδράσεων.[28-31] Ειδικότερα, έχει αναφερθεί η ιδιότητα της vitD να αυξάνει την αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη ιντερλευκίνη(IL-10).[32,33] Επιπλέον έχει αποδειχθεί και η εμπλοκή της βιταμίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στην αυξημένη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου, στους παράγοντες πήξης, σε ιστούς που συμμετέχουν στη δημιουργία θρόμβων αλλά και στην αποτροπή δημιουργίας αθηροκληρωτικών επιπλοκών.[22,34,35]



Εικόνα 3:Επισκόπηση των ενδοκρινικών δράσεων του βιομορίου 1,25(OH)₂D με τη μεσολάβηση του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR).(3)

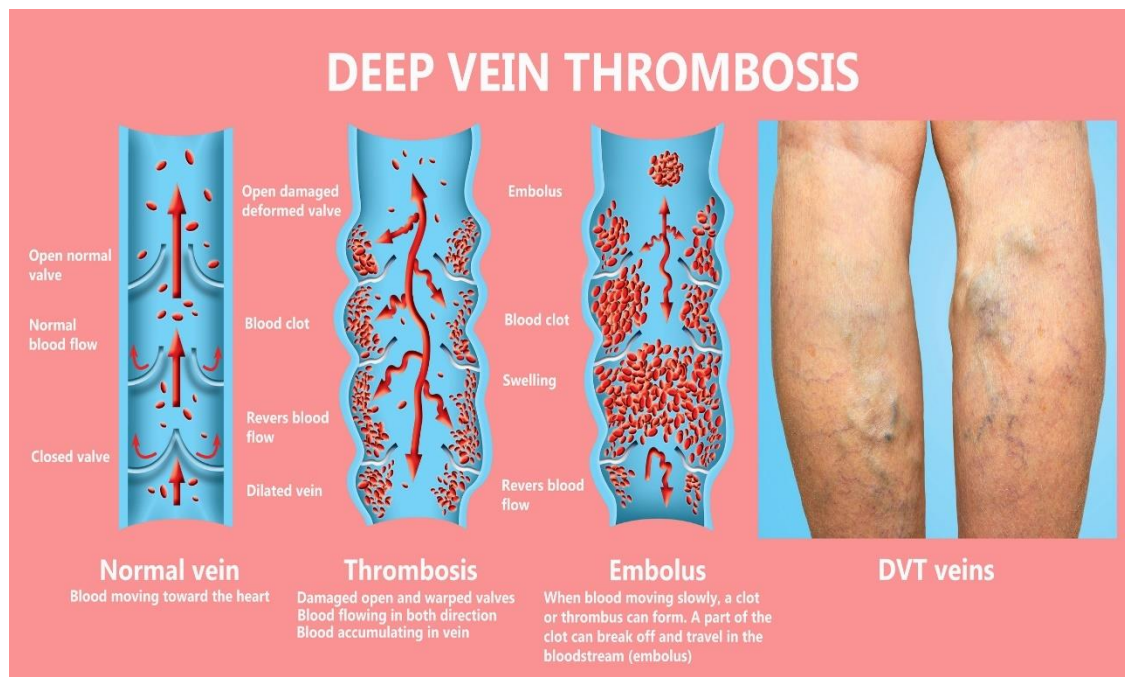
Η θρόμβωση είναι η δημιουργία ενός θρόμβου αίματος, ονομαζόμενος γενικά και ως θρόμβος. Ο Virchow επισήμανε τις τρεις βασικές αιτίες θρόμβωσης: τη στάση του αίματος, αλλαγή στο τοίχωμα του αγγείου και αλλαγή στη σύνθεση του αίματος. Θρομβογένεση μπορεί να εντοπιστεί είτε στο αρτηριακό είτε στο φλεβικό σύστημα.[36,37] Τα ερυθρά αιμοσφαίρια και οι ινώδεις ουσίες είναι οι υπαίτιοι του "κόκκινου θρόμβου" και εντοπίζονται στο φλεβικό σύστημα, ενώ τα συσσωρευμένα αιμοπετάλια ευθύνονται για το "λευκό θρόμβο" που εμφανίζεται στο αρτηριακό σύστημα.[38] Συγκεκριμένα η θρόμβωση στις φλέβες προκύπτει από υπερπηκτικότητα (δηλαδή αλλαγή στη σύνθεση) και μειωμένη ροή αίματος(στάση), ενώ η θρόμβωση στις αρτηρίες έχει συσχετιστεί με τη διάλυση του ενδοθηλίου(αλλαγή στο τοίχωμα του αγγείου) και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.[39] Ωστόσο, ο διαχωρισμός της φλεβικής και της αρτηριακής θρόμβωσης ως διαφορετικές περιπτώσεις έχει δεχθεί αμφισβητήσεις πρόσφατα, αφού ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση εγκυμονούν εξίσου κίνδυνο για εμφάνιση και φλεβικής θρόμβωσης. Μάλιστα, κοινοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να εμφανίζονται και στα δύο είδη θρομβώσεων.[40] Εκτός αυτών, έχει αναφερθεί πως η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση εξαιτίας μιας σειράς ανεπιθύμητων θρομβωτικών διαταχών συμπεριλαμβανομένης και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.[41]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

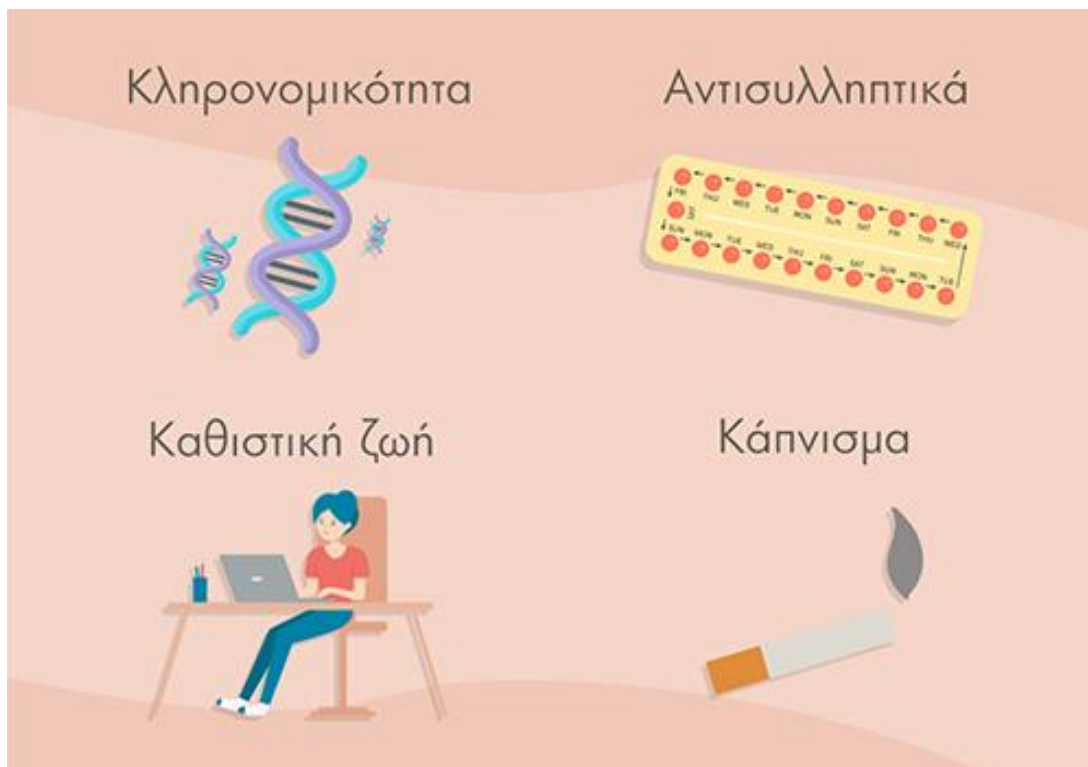
Η φλεγμονή και η αιμόσταση αποτελούν δύο διεργασίες, που συνδέονται μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα της μίας διεγείρουν την έναρξη της άλλης διαδικασίας και αντίστροφα. Αυτή η αλληλοσύνδεση διαθέτει προπηκτικούς παράγοντες, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, χημειοκίνες, προσκόλληση μορίων, την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF), τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.[42] Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων που προκύπτει από έκθεση σε φλεγμονώδεις καταστάσεις ή σε περιβάλλον υποξίας οδηγεί στην επιφανειακή έκφραση των μορίων προσκόλλησης. Τα μόρια αυτά δεσμεύουν τα λευκοκύτταρα ή τα μικροκυστίδια που κυκλοφορούν. Με τη σειρά τους αυτά τα λευκοκύτταρα μόλις ενεργοποιηθούν, οδηγούν σε αποδέσμευση του ισχυρού προπηκτικού ιστικού παράγοντα, που έχει ως αποτέλεσμα τη θρομβογένεση. Ο παράγοντας TF είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται σε περιοχές όπως ο υποενδοθηλιακός ιστός, τα λευκοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και έχει την ιδιότητα να παρακινεί τη δημιουργία της θρομβίνης καθιστώντας την ένα προπηκτικό ένζυμο και συμβάλλει στην πήξη. Η αλληλουχία της πήξης ενεργοποιείται με το συνδυασμό των παραγόντων VII και TF. Αντίθετος είναι ο ρόλος μιας γλυκοπρωτεΐνης της θρομβομοντουλίνης (TM), δηλαδή μετατρέπει την θρομβίνη σε ένα αντιπηκτικό ένζυμο με συνέπεια την αναστολή της πήξης του αίματος.[43] Η P-σελεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη κυτταρικής προσκόλλησης, η οποία εντοπίζεται στους κόκκους των αιμοπεταλίων και στα σώματα Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αφού ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια, η διαλυτή μορφή της P-σελεκτίνης (sP-σελεκτίνη) αφήνεται στην κυκλοφορία και προσδένεται με τον υποδοχέα ειδικού συνδέτη της P-σελεκτίνης. Έτσι αυξάνεται ο

παράγοντας TF και η ιντερλευκίνη(IL-8) και τότε αρχίζει η αλληλουχία πήξης.[44,45] Έχοντας ληφθεί υπόψην όλα τα παραπάνω, τονίστηκαν οι αντιπηκτικές ιδιότητες της μορφής 1,25 διυδροξυβιταμίνης D (καλσιτριόλης), οι οποίες βασίζονται στον ενεργό μεταβολίτη της βιταμίνης D. Ο ρόλος του οποίου είναι η συμβολή στη δημιουργία και στην ανοδική ρύθμιση της αντιπηκτικής θρομβομοντουλίνης και στην καθοδική του παράγοντα (TF) σε μονοκυτταρικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπινων περιφερειακών μονοκυττάρων. Επίσης απέτρεπε την παθολογική πήξη του αίματος εμποδίζοντας τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) και την οξειδωμένη LDL να δρουν προπηκτικά.[46-48] Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν τις θρομβωτικές δραστηριότητες μέσω της αύξηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, της συμβολής στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, της ενεργοποίησης της αλληλουχίας πήξης και της καταστολής των φυσικών αντιπηκτικών οδών, καθώς και των ινωδολυτικών δράσεων.[49] Έχουν επισημανθεί λοιπόν αρκετοί παράγοντες και οι αλληλεπιδράσεις αυτών, οι οποίοι προκαλούν μεταβολές στην κυκλοφορία και πήξη του αίματος καθώς και στην εύρυθμη λειτουργία του ενδοθελίου. Παρόλα αυτά δεν έχουν διευκρινιστεί οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στη φλεβική πήξη.[9] Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ) είναι μία πολυπαραγοντική παθολογία καθώς δημιουργείται από το συνδυασμό πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.[50,51] Η ΦΘΕ διαχωρίζεται στην εν τω βαθεί φλεβική θρόμβωση(DVT-ΕΒΦΘ) και στην πνευμονική εμβολή (PE-ΠΕ) και μπορεί να καταταχθεί στις καρδιαγγειακές παθήσεις εξαιτίας της σύνδεσης της με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Όπως έχει προαναφερθεί θρόμβοι μπορούν να δημιουργηθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Τα κυριότερα σημεία που μπορεί να εντοπιστεί VTE είναι στα πόδια με αποτέλεσμα την εν τω βαθεί φλεβική θρόμβωση(DVT) και στους πνεύμονες προκαλώντας πνευμονική εμβολή(PE).



Εικόνα 4: Τα στάδια ως τη δημιουργία φλεβικής θρομβοεμβολής(4)

Σε όλες τις παθήσεις που έχουν πολυπαραγοντικά αίτια, οι παράγοντες διακρίνονται στους τροποποιήσιμους και μη, δηλαδή στον περιβαλλοντικούς και τους γενετικούς αντίστοιχα.[51] Περιβαλλοντικοί και κοινωνικοί παράγοντες όπως η γήρανση, η περιορισμένη κινητικότητα, το κάπνισμα, το χειρουργείο, η κατανάλωση αντισυλληπτικών χαπιών, ο καρκίνος κ.λπ. μπορεί να επηρεάσουν την κυκλοφορία του αίματος και να έχουν θρομβωτικές επιπτώσεις.



Εικόνα 5: Παράγοντες επίδρασης στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων(5)

Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να οδηγήσουν σε στασιμότητα στην κυκλοφορία του αίματος(στάση αίματος), αύξηση των πηκτικών παραγόντων, δυσλειτουργία των φλεβικών βαλβίδων, περιορισμένη δραστηριότητα των φυσικών αντιπηκτικών και υψηλή επικινδυνότητα για ακινητοποίηση και σοβαρή μόλυνση.[21] Εκτός των άλλων, έχει φανεί πως οι παράγοντες κινδύνου για φλεβικές παθήσεις επηρεάζονται από το κλίμα και την εποχή. Χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D έχουν συσχετιστεί με αύξηση φλεγμονής και της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με συνέπεια να προκαλούνται αθηροσκληρωτικές, καρδιαγγειακές, εγκεφαλοαγγειακές επιπλοκές ακόμη και θνησιμότητα.[52-56,330] Συγκεκριμένα μία μετά-ανάλυση βασισμένη σε 19 προοπτικές μελέτες έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ βιταμίνης D και ύπαρξη καρδιαγγειακών παθήσεων.[57] Ομοίως, υπογραμμίστηκε πως για κάθε 10 ng/ml μείωσης της συγκέντρωσης της βιταμίνης D αυξάνεται ακόμη περισσότερο ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Στη μελέτη Framingham Offspring σε διάρκεια παρατήρησης 5,4 έτη φάνηκε πως υπήρχε πιο σημαντική συσχέτιση μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της βιταμίνης όταν βρισκόταν σε επίπεδα <15 ng/mL απ' ότι όταν εντοπιζόταν σε επίπεδα >15 ng/mL.[55] Ανάλογο αποτέλεσμα έδειξε και μια μεγάλη έρευνα που διεξήχθη μεταξύ 2001-2004, όπου απέδειξε μεγαλύτερη συσχέτιση για κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε επίπεδα βιταμίνης D <20 ng/mL συγκριτικά με συγκεντρώσεις >30 ng/mL.[56,57] Επίσης, συγκεντρώσεις <25 ng/mL στο αίμα συνδέονται με

αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης.[58-62] Επιπλέον, η μειωμένη έκθεση στον ήλιο και συνεπώς η χαμηλή συγκέντρωση της στο αίμα έχουν αποδειχθεί από κλινικές μελέτες πως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE.[56,63,64] Πιο συγκεκριμένα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση κινδύνου μέχρι και 50% το χειμώνα, όπου τα επίπεδα βιταμίνης D είναι χαμηλότερα.[65] Τον αντίκτυπο της εποχής στη εμφάνιση ή μη ΦΘΕ μελέτησαν οι Gallerani et al. σε μια έρευνα σε νοσοκομείο της Ιταλίας, όπου και σημειώθηκαν υψηλά ποσοστά διαγνώσεων της νόσου.[66,67] Σε άτομα όμως που εκτίθενται αρκετά στον ήλιο και κατά τους χειμερινούς μήνες όχι μόνο τους καλοκαιρινούς υπάρχει μείωση του κινδύνου της εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβάντων μέχρι και 30%.[68] Γενικά έχουν διαπιστωθεί καλύτερα επίπεδα βιταμίνης D σε γυναίκες που εκτίθενται τακτικότερα στην ηλιακή ή την τεχνητή ακτινοβολία UVB.[68] Σε κοινό συμπέρασμα κατέληξαν και οι Lindquist, et al, οι οποίοι μέσω μιας μελέτης κοόρτης παρακολούθησαν 29518 γυναίκες με καταγωγή από τη νότια Σουηδία για διάστημα 11 ετών.[63] Η βιταμίνη D επηρεάζεται από περιβαλλοντικές συνθήκες, συγκεκριμένα σε μεγάλα υψόμετρα συναντώνται ακραία χαμηλά επίπεδα εξαιτίας της υπερένδυσης λόγω του υπερβολικού κρύου και της έντονης ηλιακής ακτινοβολίας.[69] Επιπλέον το υποξικό περιβάλλον ευνοεί τις προθρομβωτικές καταστάσεις.[69,70] Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένα αρκετά συχνό φαινόμενο, που πλήττει τον παγκόσμιο ενήλικο πληθυσμό σε ποσοστά 30-50%, στις ΗΠΑ αγγίζει και το 60% ενώ στις ευρωπαϊκές χώρες το ξεπερνάει. Ως όρος από τους περισσότερους ειδικούς χρησιμοποιείται όταν η συγκέντρωση της 25-υδροξυβιταμίνης D (25(OH)D) στο πλάσμα ανευρίσκεται σε τιμές <20 ng/mL. Στην έρευνα των Brøndum-Jacobsen et al. συμμετείχαν 18791 άτομα που είχαν ξεπεράσει το 30^ο έτος της ηλικίας τους και εξετάστηκε η σχέση μεταξύ ΦΘΕ και βιταμίνης D. Σε αυτή την μεγάλη μελέτη, ο αυξημένος κίνδυνος VTE αποδόθηκε στη μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D που υπήρχε εκείνη την περίοδο.[71] Επιπλέον, μελέτες που έλαβαν δράση στο Ιράν ανέφεραν υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας με τιμή αναφοράς της βιταμίνης 25(OH)D <25 ng/mL. Συγκεκριμένα σε έρευνα που απευθυνόταν σε όλες τις εθνότητες του Ιράν το ποσοστό ανεπάρκειας άγγιζε το 50%, ενώ σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μια μικρή πόλη στο Ιράν το ποσοστό έφτανε το 85%.[72,73] Είναι μία κατάσταση που έχει εξαπλωθεί συγκριτικά με τις προηγούμενες δεκαετίες και μπορεί να επηρεάσει είτε το φλεβικό είτε το αρτηριακό σύστημα. Η επίδραση και στα δύο αυτά συστήματα έχει δυσμενείς επιπτώσεις όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τη φλεβική θρομβοεμβολή.[12,52,74,75,76] Αυτές τις επιπτώσεις ήρθε να τις επιβεβαιώσει μια μελέτη κοόρτης, που διήρκεσε 29 χρόνια και αναφέρθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D, οι οποίες συσχετίστηκαν με αύξηση των ισχαιμικών επεισοδίων, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον πρόωρο θάνατο.[71] Επίσης, μια μελέτη σε ζωικά μοντέλα που συγκεκριμένα εξέτασε τον ρόλο του υποδοχέα της βιταμίνης σε ποντίκια με ανεπάρκεια σε αυτήν ανέφερε πως είχαν αυξημένο κίνδυνο για απόκτηση και δημιουργία θρόμβου.[77,317] Πέραν αυτών, έχει αποδειχθεί πως η έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D συνδέεται με την πρόκληση θρομβωτικών διαταραχών στο πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό

σύνδρομο(PAPS). Γενικά, επιπολασμός των θρομβεμβολών αφορά κυρίως τους ηλικιωμένους, αφού δεδομένα δείχνουν πως για παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών ο αριθμός των συμβάντων είναι <5/100.000 ετησίως ενώ για ηλικίες 80 χρονών ο αριθμός αυξάνεται κατά πολύ σε 450-600/100.000 άτομα.[74,322] Συνεπώς το ποσοστό εμφάνισης ΦΘΕ στην τρίτη ηλικία αγγίζει το 1% ετησίως συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό που είναι περίπου 1-2/1000 ετησίως.[337] Επιπλέον, για τους άνδρες σε ηλικία >80 ετών έχει παρατηρηθεί χαμηλότερη επίπτωση και επιπολασμός της ΦΘΕ συγκριτικά με τις γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας.[78,] Ο επιπολασμός σε παιδιά είναι πολύ σπάνιος και χαμηλός (0,07/10.000 παιδιά).[79,326] Ωστόσο μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για VTE σε βρέφη και παιδιά εξαιτίας της επίδρασης κλινικών και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η επιλόχεια ασφυξία, οι νεογνικές λοιμώξεις, ο εμβρυϊκός διαβήτης, η χρήση κεντρικού φλεβικού σωλήνα, το τραύμα ή χειρουργική επέμβαση, η αφυδάτωση, ο καρκίνος, οι καρδιακές και νεφρικές παθήσεις, η πολυκυτταραιμία, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η παχυσαρκία, η ακινητοποίηση, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών από κορίτσια που βρίσκονται στην εφηβεία και η υπερομοκυστεϊναιμία.[79,329] Παρεμπιπτόντως έχει παρατηρηθεί πως πολλές φορές δεν μπορεί να εντοπιστεί εύκολα η νόσος λόγω απουσίας συμπτωμάτων και εκδήλωσης της.[71,72,80,81] Ωστόσο, αποτελεί ένα από τα βασικότερα αίτια νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο με αναλογία 1/1000 άτομα του γενικού πληθυσμού ετησίως. Συγκεκριμένα όσον αφορά τη θνησιμότητα από ΠΕ ή ΕΒΦΘ κατά τη νοσηλεία το ποσοστό για ενήλικες έως 40 ετών κυμαίνεται στο 10% και για τις δύο αιτίες ενώ για ηλικίες άνω των 65 ετών το ποσοστό υπολογίζεται τετραπλάσιο και διπλάσιο αντίστοιχα(39% και 21%).[21,81-83] Επίσης φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα σε βιομηχανικές περιοχές. Γεγονός που εξηγείται από μελέτες που ανέφεραν πως η διαρκής και χρόνια έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους οδηγεί σε δυσλειτουργία πήξης, που με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ.[80,84-86]Η επιβάρυνση από την ατμοσφαιρική ρύπανση παρουσιάζεται περισσότερο σε καπνιστές ασθενείς.[87,320]. Η πάθηση αυτή επιδέχεται πρόληψη και θεραπεία με τη λήψη αντιπηκτικών, αλλά υπάρχει μεγάλο ενδεχόμενο εμφάνισης παρενεργειών όπως η αιμορραγία.[88] Η αντιπηκτική θεραπεία έναντι της θρομβοεμβολής συνήθως περιλαμβάνει ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους(LMW) ή μη κλασματοποιημένη, Η πρώτη είναι αποτελεσματικότερη στην καταπολέμηση της DVT, ενώ η δεύτερη για την ΠΕ.[89] Αποτελέσματα βασικών και επιδημιολογικών μελετών παρατήρησης έχουν δείξει πως οι βιταμίνες μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Για παράδειγμα, δεδομένα πρώιμων μελετών υποστηρίζουν τη συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης με κάποια θρομβωτική πάθηση.[341] Επιπλέον οι συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης εξαρτώνται από ενδοκυτταρικές μεταβολικές αντιδράσεις στις οποίες πρωταγωνιστούν το φυλλικό οξύ ως υπόστρωμα και η βιταμίνη B12 ως συνένζυμο. Σύμφωνα με τα παραπάνω υποστηρίζεται πως μια επαρκή πρόσληψη συμπληρωμάτων των βιταμινών του συμπλέγματος B θα συνέβαλε στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και συνεπώς και του κινδύνου

εμφάνισης θρομβωτικών συμβάντων.[90,91] Ωστόσο, κάποιες απόπειρες θεραπείας με χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών Β δεν είχαν αυτά τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αφού ναι μεν επήλθε η μείωση ομοκυστεΐνης αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία μείωση στον κίνδυνο για θρομβώσεις.[92-95] Έχουν υπάρξει αρκετές μελέτες οι οποίες ερευνούσαν τη συσχέτιση διαφορετικών βιταμινών και των θρομβωτικών διαταραχών και παθήσεων κυρίως στο αρτηριακό σύστημα, ωστόσο οι περισσότερες δεν έδωσαν σαφή αποτελέσματα.[96-98] Αντίθετα οι θρομβώσεις στο φλεβικό σύστημα δεν έχουν μελετηθεί αρκετά. Κάποιες όμως από αυτές ανέφεραν πως συμπληρώματα βιταμίνης D ή E έχουν θετικά αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου για φλεβική θρόμβωση, ενώ άλλες δεν επισήμαναν κάποια διαφορά.[5,71,96,325] Δεν έχουν αναφερθεί άλλες μελέτες παρατήρησης που να μελέτησαν το ρόλο άλλων βιταμινών όπως η βιταμίνη Α και η βιταμίνη C στη μείωση κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή.[318-319] Η δράση της βιταμίνης D κατά των φλεγμονωδών αντιδράσεων τεκμηριώθηκε με τη χορήγηση 1,25(OH)2D3 σε ασθενείς με άσθμα.[99]. Επιπλέον, η αντιθρομβωτική δράση της βιταμίνης D έχει επισημανθεί από πολλές έρευνες.[100-102] Μια πιλοτική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς με ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D με ΕΒΦΘ ή ΠΕ, οι οποίοι τυχαιοποιημένα λάμβαναν ή εικονικό φάρμακο ή συμπλήρωμα βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα του ελέγχου αυτού έδειξαν πως η συνδυασμένη χορήγηση του συμπληρώματος με βαρφαρίνη είχε ευεργετικές ιδιότητες στην αντιπηκτική θεραπεία, καθώς τα άτομα που έλαβαν το συμπλήρωμα είχαν χαμηλότερες ανάγκες σε βαρφαρίνη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν το placebo φάρμακο.[103] Αυτή η ευεργετική αύξηση της αντιπηκτικότητας μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της δοσολογίας της βαρφαρίνης και συνεπώς και των ανεπιθύμητων παρενεργειών της όπως η αιμορραγία. Σε μια μελέτη που συμμετείχαν σταθεροί ασθενείς με μέτριας βαρύτητας χρόνια νεφρική νόσο(XNN) και με καλή αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στη μορφή της χοληκαλσιφερόλης. Τα αποτελέσματα ανέφεραν σοβαρή μείωση των παραθυρεοειδικών τιμών και των επιπέδων των δεικτών που απεικονίζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των E-selectin, VCAM και ICAM-1.[104] Μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) κατά την οποία άτομα λάμβαναν δοσολογία 100.000 IU βιταμίνης D3 μηνιαίως, επισήμανε μείωση 10% στη συχνότητα εμφάνισης CVD.[313,342] Μία άλλη RCT ελέγχου απευθυνόταν σε 250 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, όπου στους μισούς από αυτούς χορηγήθηκαν 45μg /εβδομάδα καλσιτριόλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ανέλπιστα χαμηλό ρίσκο για εμφάνιση θρομβωτικών γεγονότων.[105] Η αντιπηκτική δράση της καλσιτριόλης επιβεβαιώθηκε και σε ασθενείς με λευχαιμία όπως και στην πρόληψη αθηροσκληρωτικών και θρομβωτικών διαταραχών.[106-108] Παρόμοιο αποτέλεσμα με θετικά συμπεράσματα έδειξε και μία μελέτη σε 119 διαβητικούς ασθενείς, καθώς έδειξε πως συμπλήρωμα καλσιτριόλης μειώνει του παράγοντες κινδύνου για CVD.[109] Οι Chung et al αποφάσισαν να μελετήσουν τον μηχανισμό που η καλσιτριόλη αναστέλλει την έκφραση του ιστικού παράγοντα προερχόμενου από τον παράγοντα TNF. Οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν ήταν οι εξής:

αναστολή των παραγόντων μεταγραφής, του πυρηνικού παράγοντα kappaB (NF-kappaB) και της πρωτεΐνης ενεργοποιητή 1 (AP-1).[110] Συν τοις άλλοις, μια μελέτη *in vitro* παρουσίασε τη δράση του συμπληρώματος της καλσιτριόλης ως προς τη μείωση της έκφρασης των προφλεγμονωδών γονιδίων χωρίς όμως να επηρεάζει την αγγειογένεση. Αυτή η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα την περιορισμένη παραγωγή της ιντερλευκίνης 6 IL-6, την ανοδική ρύθμιση της έκφραση της ενεργοποιημένης από μιτογόνοκινάση φωσφατάσης-1 (MKP-1) και έντονες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των κορτικοστεροειδών στα μονοκύτταρα.[99] Η συμβολή της βιταμίνης D στη διαδικασία της πήξης επιβεβαιώθηκε κι από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν *in vivo* σε ζώα. Μια μελέτη πάνω στη συσχέτιση γενετικών παραγόντων με την ανάπτυξη ΕΒΦΘ σε απλούς ή μετεγχειρητικούς ασθενείς μετά το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο ανέλυσε γονότυπους και τους πολυμορφισμούς τους που πιθανόν εμπλέκονται με τη νόσο. Προέκυψε λοιπόν το συμπέρασμα της επίδρασης του VDR στην έκβαση της DVT.[29] Για παράδειγμα, οι Aihara et al μελέτησαν εάν η δράση του VDR στα ποντίκια έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Τα αποτελέσματα ανέφεραν πως στο δείγμα των ποντικών VDR knockout(VDRKO) παρατηρήθηκε αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αναλυτικότερα παρατηρήθηκε καθοδική ρύθμιση της γονιδιακή έκφρασης της αντιθρομβίνης στο ήπαρ και της TM στην αορτή, στο συκώτι και στα νεφρά, ενώ ανοδική ρύθμιση σημειώθηκε στην έκφραση της TF στο ήπαρ και στα νεφρά. Η αρχική υπόθεση λοιπόν που εξέτασαν οι μελετητές επιβεβαιώθηκε, αφού το σύστημα VDR δρα αντιθρομβωτικά.[22] Συνοπτικά η αξία και η σημασία της βιταμίνης D θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός πως τα ικανοποιητικά επίπεδα του βιομορίου αυτού στον ορό του αίματος έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της θνησιμότητας σχεδόν κατά 7% καθώς και την οικονομική ελάφρυνση λόγω της μείωσης των εξόδων νοσηλείας και ασθένειας τους. Επιπλέον, ο οικονομικός αντίκτυπος της VTE είναι σημαντικός.[111-113] Την οικονομική επιβάρυνση της θρομβοεμβολής την εξέτασαν οι Tator et al, όπου και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως εξαιτίας της νόσου αυξήθηκε η παραμονή στο νοσοκομείο των τραυματιών με KNM κατά 46% και συνεπώς και τα έξοδά τους κατά 35%.[114] Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα έχει αποδειχθεί επανειλημμένως η συσχέτιση των θρομβωτικών επεισοδίων με χαμηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D, αλλά ακόμη δεν έχει διευκρινιστεί και προσδιοριστεί πλήρως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της [63,65,68,105] Ωστόσο, λίγες ήταν οι μελέτες που δεν ανέφεραν καμία αλλαγή από τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D.[64] Πιο αναλυτικά, σε μία παρεμβατική πιλοτική μελέτη με συμμετέχοντες 76 καυκάσιους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο φάνηκε πως η βιταμίνη D ως συμπλήρωμα οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων 25-(OH)D στον ορό. Αντιθέτως, δεν υπήρξε καμία επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στην αρτηριακή ακαμψία, σε παράγοντες πήξης, όπως θρομβίνη, αντιθρομβίνη, d-dimer, πλασμινογόνο αναστολέα ενεργοποιητή-1 και σε παραμέτρους φλεγμονής, όπως η c αντιδρώσα πρωτεΐνη.[115] Επίσης, οι Mao et al πραγματοποίησαν μία μετά-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων δοκιμών, η οποία δεν κατάφερε να αποδείξει θετική επίδραση της κατανάλωσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην αποφυγή

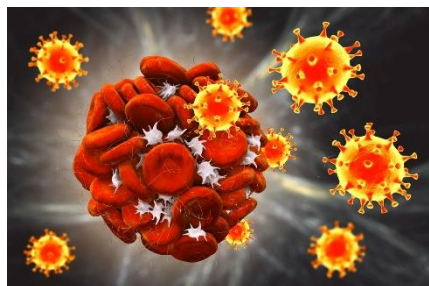
εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου.[99,116,333] Σε άλλη μια τυχαιοποιημένη δοκιμή – VITAL διάρκειας 5 χρόνια συμμετείχαν πάνω από 25.000 υγιή άτομα, οι οποίοι τυχαία έλαβαν είτε συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών οξέων είτε βιταμίνης D3 δοσολογίας 2000 IU/ημέρα είτε εικονικό φάρμακο και δεν επισημάνθηκε εξίσου κάποια αλλαγή.[117] Επίσης σε μια έρευνα σε τραυματίες με KNM κατά το στάδιο νοσηλείας και αποκατάστασής τους δεν προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ ελλειπών ή ανεπαρκών επιπέδων με ανάπτυξη DVT. Από την άλλη πλευρά, η Women's Health Initiative δεν ανέφερε καμία θετική επίδραση στη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου από συμπλήρωμα βιταμίνης D, ωστόσο η δοσολογία της D3 (400 IU/ημέρα), που ήταν αρκετά χαμηλή και η χαμηλή συμμόρφωση αποτέλεσαν μεγάλο μειονέκτημα της έρευνας.[118-120]

ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΚΑΙ COVID-19

Έχουν διενεργηθεί μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ της μόλυνσης από COVID-19 και των θρομβωτικών συμβάντων. Συγκεκριμένα σε ποντίκια στα οποία έχει αποκλειστεί είτε το γονίδιο CYP27B1 ή ο VDR παρατηρήθηκε υπερτροφία του μυοκαρδίου, με αύξηση της έκφρασης του συστήματος ρενιναγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), υπέρταση, εμφάνιση αυξημένων θρομβωτικών επεισοδίων και ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης[7,121]. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων και μπορούν να οδηγήσουν μέχρι και στο θάνατο ασθενείς με

COVID-19 είναι συχνότεροι σε άτομα που έχουν εξίσου και πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D.[122-127,342] Αυτοί οι παράγοντες είναι κλινικές καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η παχυσαρκία και η ΧΝΝ.[101,128-130,321]. Επίσης έχει αναφερθεί πως ο COVID-19 μπορεί να οδηγήσει συχνά σε θρομβωτικές διαταραχές, το οποίο μπορεί να αποδοθεί σε μια αλληλουχία αντιδράσεων προερχόμενη



Εικόνα 6: Θρομβογένεση κατά τη νόσηση από COVID-19(6)

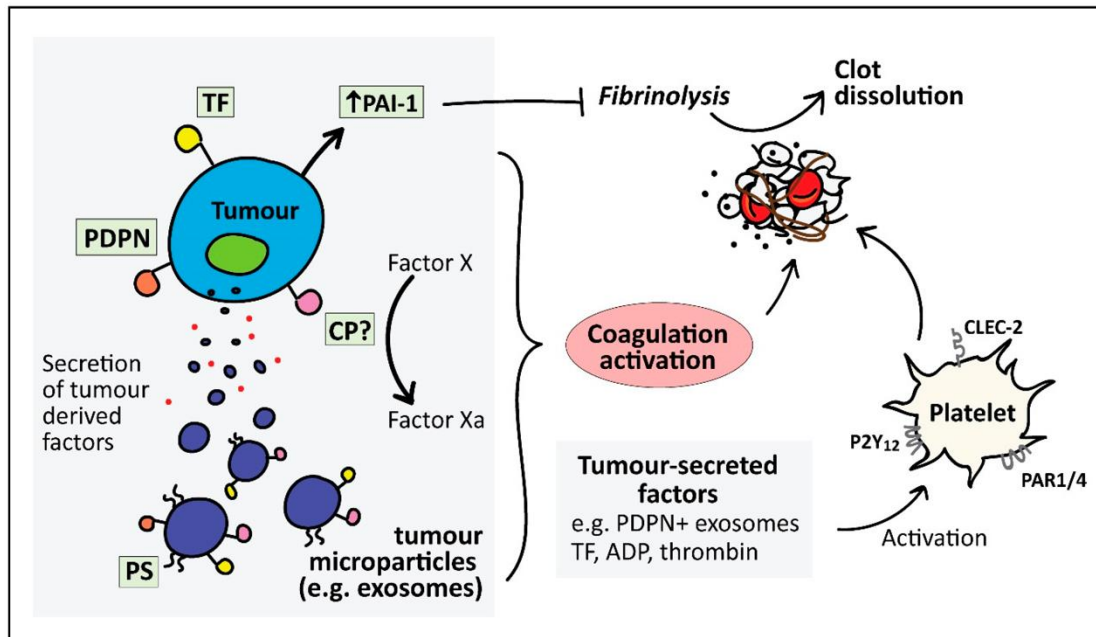
από τον ιό SARSCoV-2.[131] Μάλιστα υπάρχουν αρκετά δεδομένα που κάνουν λόγο για εμφάνιση φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης στους πάσχοντες από κορονοϊό.[76,88,132-134,328] Ωστόσο, η υπερπηκτικότητα μπορεί να αποδοθεί σε τυχόν καθυστερημένη ή λάθος διάγνωση του COVID-19.[78,131].

ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

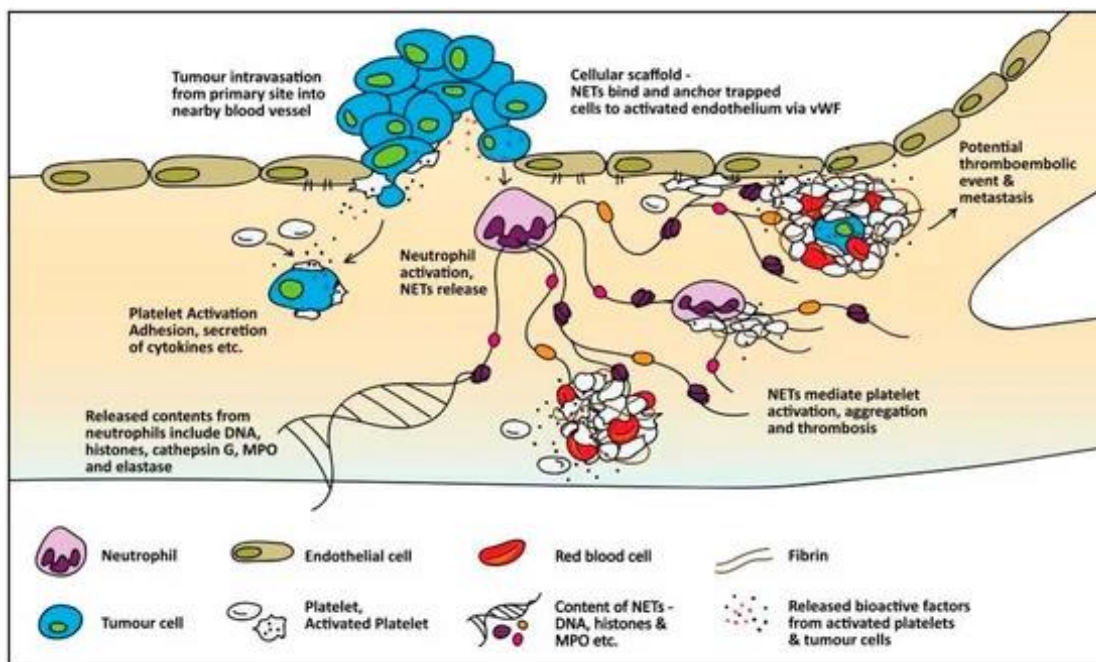
Ο Armand Trousseau ανέφερε για πρώτη φορά πριν από 150 χρόνια τη συσχέτιση της φλεβικής θρομβορροβολής με τη σπλαχνική κακοήθεια. Οι επιπλοκές στην

αλληλουχία της πήξης, η αιμορραγία και η διάχυτη πήξη εσωτερικά των αγγείων εμφανίζονται αρκετά σε καρκινοπαθείς ασθενείς και μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά τη θεραπεία, την πρόληψη και γενικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, είναι συχνές σε ασθενείς με καρκίνο και έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη θεραπεία, την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής.[135] Οι ογκολογικοί ασθενείς διαθέτουν έως και 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν φλεβική θρομβοεμβολή απ' ό,τι οι μη ογκολογικοί ασθενείς και αντιπροσωπεύουν >20% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΦΘ.[136]. Επίσης, η συννοσηρότητα με VTE σε ασθενείς με καρκίνο αποτελεί τη δεύτερη βασική αιτία μετά τον καρκίνο που οδηγεί στο θάνατο [137,324]. Κοινά αποτελέσματα έδειξε και μια μελέτη από το Ολλανδικό Μητρώο Καρκίνου, σύμφωνα με την οποία ασθενείς με κακοήθεια και VTE εγκυμονούν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αύξησης στη θνησιμότητα συγκριτικά πάλι με καρκινοπαθείς ασθενείς χωρίς όμως εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου.[138] Επιπλέον τα θρομβωτικά συμβάντα σε ασθενείς με κακοήθεια επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο οικονομικά τους ασθενείς. Παρεμπιπτόντως η διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών των επεισοδίων αναστέλλει τις θεραπείες για την καταπολέμηση του καρκίνου, με συνέπεια να διατρέχουν κίνδυνο για δυσάρεστες παρενέργειες όπως αιμορραγίες. Συγκεκριμένα το 25% των ασθενών με τις δύο αυτές σοβαρές παθήσεις χρήζει την ανάγκη επανέναρξης στο πρόγραμμα θεραπειών για τον καρκίνο λόγω αιμορραγικών επιπλοκών ή υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ.[139] Τα καρκινικά κύτταρα δρουν προθρομβωτικά μέσω άμεσων και έμμεσων μηχανισμών. Το προθρομβωτικό στάδιο αυτό προκύπτει από την αλληλεπίδραση παραγόντων που βασίζονται την τριάδα που έχει θεσπίσει ο Virchow. Ειδικότερα, η αιμόσταση προκύπτει από την κατάκλιση στο κρεβάτι και την συμπίεση των αγγείων από το μέγεθος του όγκου, αντίστοιχα ο αγγειακός τραυματισμός προκύπτει από την εσωτερική αγγείωση στα καρκινικά κύτταρα, τις ενδοαγγειακές συσκευές και τις συστηματικές θεραπείες και τέλος η αυξημένη πηκτικότητα δημιουργείται από το συνδυασμό κλινικών παραγόντων κινδύνου, καρκινικού κυττάρου και της αντίδρασης του ξενιστή.[140] Οι άμεσοι μηχανισμοί της προθρομβωτικής δράσης βασίζονται στη δημιουργία θρομβίνης και ινώδους από προπηκτικούς παράγοντες προερχόμενοι από νεοπλασματικά κύτταρα. Αντίστοιχα οι έμμεσοι μηχανισμοί λειτουργούν ως εξής: τα νεοπλασματικά κύτταρα αποβάλλουν κυτοκίνες, παράγουν τον παράγοντα X και έτσι ενεργοποιούνται πρωτεάσες κυστεΐνης, βλενωδείς γλυκοπρωτεΐνες και κυκλοφορούντα μικροσωματίδια που διαθέτουν ιστικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους προκαλούν την

ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων.[141]



Εικόνα 7: Άμεσοι μηχανισμοί εμπλεκόμενοι στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. (6)



Εικόνα 8: Έμμεσοι μηχανισμοί εμπλεκόμενοι στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. (6)

Επιπλέον, υπάρχουν ολόένα και περισσότερα δεδομένα που αναφέρουν πως οι ίδιοι γενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στον καρκινικό μετασχηματισμό, συμβάλλουν εξίσου στην έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στην αιμόσταση [142,143]. Η σχέση καρκίνου και θρόμβωσης αποτελεί έναν «φαύλο κύκλο», καθώς από την μία η επιδείνωση του όγκου αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη VTE κι από την άλλη η VTE αποτελεί δείκτη επιθετικής μορφής καρκίνου και λανθασμένης πρόγνωσης. Η

ανάπτυξη VTE είναι πιο συχνή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπείες και νοσηλεύονται σε νοσοκομειακές ή χειρουργικές πτέρυγες. Μάλιστα η υποβολή σε συστηματική χημειοθεραπεία αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης VTE 2-6 φορές.[144] Παρεμπιπτόντως όμως, τα υψηλά επίπεδα λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων πριν το στάδιο της χημειοθεραπείας οδηγούν επίσης σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής.[145] Οι παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον ασθενή είναι η γήρανση, η παχυσαρκία, η φυλή μαύρου χρώματος επιδερμίδας και συνοδά νοσήματα όπως λοίμωξη, αναιμία και νεφρική και πνευμονική πάθηση.[146] Ωστόσο, άτομα ασιατικής ή αμερικανικής καταγωγής φαίνεται πως δεν έχουν τόσο έντονη προδιάθεση εμφάνισης ΦΘΕ.[147] Επιπλέον, ο κίνδυνος για VTE επηρεάζεται από το σημείο και τους ιστούς που πρωτοεμφανίζεται ο όγκος. Συγκεκριμένα τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται σε ασθενείς με εγκεφαλική κακοήθεια με ποσοστό 47% ακολουθεί ο καρκίνος στο πάγκρεας με ποσοστό 19,2% και σε ποσοστά 15,8% και 13,9% στο στομάχι και στον πνεύμονα αντίστοιχα[148,149]. Αυξημένος είναι και ο κίνδυνος για όσους πάσχουν από λέμφωμα και άλλες μορφές καρκίνου στο αίμα. Ο κίνδυνος για VTE αυξάνεται στο μέγιστο κατά τους πρώτους 3 μήνες από την πρώτη διάγνωση της κακοήθειας.[150-152] Επιπλέον, η χρήση κεντρικών καθετήρων εντείνει την επικινδυνότητα εμφάνισης για ΕΒΦΘ.[153] Οι βιοχημικοί δείκτες όπως η P-selectin, τα D-dimers, και ο ιστικός παράγοντας μπορεί να υποδεικνύουν τους ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής. Ωστόσο ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί αυτός ο ρόλος τους, αφού οι απόψεις αντικρούονται.[154,155].

ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Κατά την έναρξη της κύησης παρουσιάζονται υψηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο πλάσμα, με τις υψηλότερες τιμές να σημειώνονται στο τρίτο τρίμηνο. Ωστόσο, στο στάδιο της γαλουχίας επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα.[101,131,] Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) δεν έχει θεσπίσει συγκεκριμένο εύρος τιμών βιταμίνης D στο πλάσμα ως το καταλληλότερο για την περίοδο της. Συνεπώς το θέμα επιδέχεται περαιτέρω μελέτη.[156-160] Ωστόσο για μη εγκυμονούσες γυναίκες και γενικά ενήλικες ικανοποιητικά και επαρκή επίπεδα VD θεωρούνται οι συγκεντρώσεις >32. Αντίστοιχα δεδομένα έχουν αναφερθεί πως ισχύουν και για το βρέφος και τη μητέρα, συνεπώς καλύπτουν και τις περιόδους της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.[156,160,161] Παρ' όλα αυτά έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της υποβιταμίνωσης 25(OH)D κατά τη διάρκεια της κύησης.[334] Γι' αυτό θα πρέπει να χαρακτηρίζεται ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου, που πρέπει να προληφθεί ώστε να αποφευχθούν τα περιστατικά θρομβογένεσης και θρομβοεμβολής. Συγκεκριμένα, μια μελέτη ανέφερε υψηλή συχνότητα ανεπάρκειας 25(OH)D σε εγκυμονούσες μη δυτικών πληθυσμών στην Ολλανδία.[134] Επίσης, οι Ergür et al. πραγματοποίησαν μια μελέτη στην Τουρκία αξιολογώντας τα επίπεδα βιταμίνης D σε μητέρες νεογνών και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το 81,4% έχει ελλειπή ή ανεπαρκή επίπεδα συγκεντρώσεων.[162] Παρόμοια αποτελέσματα υπογράμμισε και μια μελέτη σε

κινεζικές πόλεις όπως το Wuxi, το Nanjing και το Πεκίνο, με το ποσοστό να αγγίζει το 90% των εγκύων συμμετεχόντων.[163,164] Τα πολύ χαμηλά επίπεδα VD μπορούν να δημιουργήσουν δυσάρεστες επιπλοκές στην έκβαση της κύησης καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε προεκλαμψία, σακχαρώδη διαβήτη κύησης(ΣΔΚ), πρόωρο τοκετό και καισαρική τομή.[165] Πέραν αυτών, στην προσπάθεια του σώματος να προσαρμοστεί στις συνθήκες της εγκυμοσύνης με φυσιολογικό τρόπο προκαλούνται κάποιες διαφοροποιήσεις στη διαδικασία της πήξης. Ειδικότερα, οι αλλαγές αυτές αφορούν περιορισμένη παραγωγή της πρωτεΐνης S, αυξημένη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), υψηλά ιντοπογόνα, αναστολείς ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI) και θραύσματα προθρομβίνης 1 και 2 και υπερπηκτικότητα από τους παράγοντες V και VIII. Εν ολίγοις, κατά την κύηση αυξάνονται οι προθρομβωτικοί παράγοντες και αναστέλλονται οι αντιπηκτικές δράσεις.[166,167] Πιο συγκεκριμένα η φλεβική θρομβοεμβολή αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες απειλές νοσηρότητας και θνησιμότητας για τη μητέρα.[168,336] Γι' αυτό λοιπόν, έχοντας τονιστεί επανειλημμένως η σημασία της ηλιακής ακτινοβολίας στη πρόσληψη βιταμίνης D, προτείνεται η τακτική έκθεση στον ήλιο.[63] Για τις εγκυμονούσες και τις θηλάζουσες υποστηρίχθηκε από μια τυχαιοποιημένη μελέτη που απευθυνόταν σε τέτοιες γυναίκες πως η πρόσληψη συμπληρώματος βιταμίνης D₃ σε δοσολογία 4000 IU είναι αναγκαία. Μια τέτοια δοσολογία μπορεί να φτάσει τη συγκέντρωση της βιταμίνης D στο αίμα σε ικανοποιητικά επίπεδα, τα οποία συμβάλλουν στη σωστή ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης ώστε να αναπτύσσεται το έμβρυο φυσιολογικά. Επιπλέον δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες, αλλοιώσεις σε ούρα και διακυμάνσεις στις τιμές του ασβεστίου ορού κατά τον εργαστηριακό έλεγχο.[170] Έτσι λοιπόν, για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης οποιασδήποτε μορφής θρόμβωσης, συνίσταται στις εγκυμονούσες να καταναλώνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D με στόχο οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα να φτάνουν 40–60 ng/mL.[162]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της τρέχουσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου της βιταμίνης D στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Συγκεκριμένα να εξεταστεί αν, κατά πόσο και πώς τα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζουν την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι βασικές πηγές εύρεσης των πηγών για τη μελέτη της παρούσας εργασίας είναι οι διαδικτυακές βάσεις δεδομένων “pubmed” και “google scholar”. Κατά βάση όμως χρησιμοποιήθηκε το “google scholar”. Στην πρώτη αναζήτηση με βάση τον τίτλο προέκυψαν 18.400 αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αφορούσαν άρθρα στην αγγλική γλώσσα μέχρι και τον Ιούλιο του 2022. Ωστόσο στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν 345 βιβλιογραφικές πηγές. Αξιολογήθηκαν και μελετήθηκαν περισσότερο τα 20 άρθρα και μέσα από την ανάλυση αυτών προέκυψαν οι υπόλοιπες βιβλιογραφικές αναφορές. Όσον αφορά το είδος των μελετών των συγκεκριμένων άρθρων αποτελούνταν από 8 ανασκοπήσεις και 1 μικρή ανασκόπηση, 4 μελέτες περίπτωσης, 2

τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και από 1 προοπτική μελέτη, 1 μελέτη κοόρτης, 1 συγχρονική μελέτη και 1 μελέτη πληθυσμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενικά, όπως έχει αναφερθεί η εμφάνιση της θρομβοεμβολής αποδίδεται σε συνδυασμό παραγόντων. Για τη διαχείριση λοιπόν τέτοιων παθολογικών καταστάσεων κρίνεται απαραίτητο όχι μόνο η δημιουργία ενός εξατομικευμένου ιατρικού πλάνου αντιμετώπισης αλλά και η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και για τον εντοπισμό των ομάδων υψηλότερου κινδύνου αλλά και για έναν καλύτερο θεραπευτικό σχεδιασμό. Οι μεταβλητές που πρέπει να ληφθούν υπόψιν είναι η εθνοτική καταγωγή, η ηλικία και το φύλο.[171] Συγκεκριμένα να αποφευχθεί η έκθεση των ασθενών στους επιβαρυντικούς για τους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες και να στοχεύσουν στην καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών των πληθυσμών από τους επαγγελματίες υγείας.[172,173,332] Επίδραση της εθνότητας στη γενετική προδιάθεση για ΦΘΕ. Ο όρος εθνότητα διαφέρει από τον όρο φυλή, που πολλές φορές συγχέεται. Ωστόσο η εθνότητα αφορά σε κοινωνικές ομάδες που παρά τη διαφορετική φυλή που μπορεί να ανήκουν, έχουν κοινή ιστορία, πολιτισμική παράδοση και γεωγραφία. Γι' αυτό και χρησιμοποιείται ως πιο αντιπροσωπευτική η λέξη εθνότητα. Η διαφορετική εθνοτική καταγωγή παίζει καθοριστικό ρόλο στη συχνότητα της ΦΘΕ, καθώς υπάρχουν πολλά περιβαλλοντικά αίτια όπως είναι ο τρόπος ζωής, η αύξηση ποσοστών παχυσαρκίας, οι αγχωτικοί ρυθμοί της καθημερινότητας και οι παροχές ιατρικής περίθαλψης ανάλογα με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση.[174,175] Οι White et al. διαπίστωσαν διαφορετικό επιπολασμό σε άτομα ηλικίας 18 ετών από διαφορετικές εθνότητες. Συγκεκριμένα σε άτομα αфроαμερικανικής καταγωγής εμφανιζόταν συχνότητα σε αναλογία 29/100.000, μικρότερη αναλογία των 23/100.000 που παρουσιαζόταν σε καυκάσιους πληθυσμούς, ενώ σε νησιωτικούς ισπανόφωνους πληθυσμούς εντοπίστηκαν 14/100.000, οι μισοί δηλαδή απ' ότι τους Αφροαμερικάνους. Με βάση λοιπόν αυτά τα αποτελέσματα, εκτιμάται πως στην ομάδα υψηλότερου κινδύνου ανήκουν αфроαμερικανικοί πληθυσμοί.[174,175] Εντωμεταξύ όμως εντοπίστηκε μικρή διαφορά μεταξύ των παραπάνω αυτών πληθυσμών όταν επρόκειτο για ογκολογικούς ασθενείς. Ωστόσο Ασιάτες/Νησιώτες του Ειρηνικού εμφανίζουν χαμηλή επικινδυνότητα εμφάνισης καρκίνου που σχετίζεται με ΦΘΕ. Αξίζει επίσης να αναφερθεί εδώ ότι η εθνικότητα έχει επίσης αναφερθεί ότι επηρεάζει τη δοσολογία της βαρφαρίνης, ακόμη και όταν προσαρμόζεται για συγχυτικούς παράγοντες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η γενετική ποικιλία συμβάλλει στη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Πολλές έρευνες έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ της δοσολογίας της βαρφαρίνης και των πολυμορφισμών του γονιδίου του κυτοχρώματος P450 CYP2C9 σε διάφορες εθνότητες. Συγκεκριμένα σε λευκούς πληθυσμούς σε ποσοστό 5-18%, τα αλληλόμορφα CYP2C9*2 [430C[T] και *3 [1075A [C] σχετίζονται με μικρότερη δοσολογία βαρφαρίνης συγκριτικά με μαύρους και ασιάτες πληθυσμούς, που εμφανίζονται σε ποσοστά μόλις μέχρι και 5%. Ο πολυμορφισμός VKORC1 -1639G[A], ο υπεύθυνος

δηλαδή για πρόσληψη χαμηλών δόσεων βαρφαρίνης εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό 90% στους Ασιάτες, στο ήμισυ περίπου αυτών(35-45%) εμφανίζεται στους λευκούς πληθυσμούς και σε χαμηλό ποσοστό των 8-10% εντοπίζεται σε μαύρους.[176]

Σε άτομα ασιατικής καταγωγής εντοπίζεται χαμηλός επιπολασμός της ΦΘΕ.[177,178,327] Κάποιες πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν την αύξηση των συμβάντων σε κλινικές καταστάσεις όπως σε χειρουργικούς ασθενείς, ωστόσο αυτά τα ευρήματα αμφισβητούνται διότι στις παρούσες μελέτες είχαν χρησιμοποιηθεί πιο ευαίσθητες μέθοδοι ανίχνευσης συγκριτικά με προηγούμενες μελέτες.[179,180] Οι εθνοτικές διαφοροποιήσεις αποδίδονται πολλές φορές στις γενετικές τροποποιήσεις ή μεταλλάξεις. Για παράδειγμα οι μεταλλάξεις στον παράγοντα V Leiden (FVLeiden) και ο πολυμορφισμός προθρομβίνης G20210A (G20210A) εμφανίζονται συχνά σε ποσοστό 3–7% σε καυκάσιους πληθυσμούς, σε αντίθεση με τους Ασιάτες κυρίως στις χώρες όπως Κίνα, Ιαπωνία, Ταιβάν και Κορέα, όπου είναι αρκετά σπάνια η εμφάνισή τους.[181-190] Ωστόσο στην περίπτωση της μετάλλαξης FVLeiden στο σημείο αδενίνης (A) σε γουανίνη (G) στο γονίδιο FV φαίνεται να συμβάλει ελάχιστα στην ενεργοποιημένη αντίσταση στην πρωτεΐνη C σε Ασιάτες-Ινδούς ασθενείς με DVT συγκριτικά με τους Καυκάσιους.[33,191]

Επίσης, έρευνες που διεξήχθησαν σε Ασία και Καύκασο έδειξαν συχνότερη ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και πρωτεΐνης C(APC) σε ασιάτες ασθενείς με DVT από ό,τι σε Καυκάσιους. Εκτός αυτών φάνηκε από μία μελέτη πως μεταλλάξεις στα γονίδια των πρωτεϊνών S και C είναι πιο συχνές σε πληθυσμούς ιαπώνων ασθενών σε σύγκριση με Καυκάσιους. Εν αντιθέσει με τα παραπάνω όσον αφορά τους ταϊλανδέζικους πληθυσμούς η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S εμφανίζεται κυρίως σε υγιείς ανθρώπους(3,7%). Κατά συνέπεια προκύπτει το συμπέρασμα πως οι πολυμορφισμοί και οι τροποποιήσεις στα προαναφερθέντα γονίδια μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια του αντιπηκτικού συστήματος APC, κατάσταση που αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης VTE.[192] Ένας ακόμη παράγοντας που αυξάνει το κίνδυνο για ΦΘΕ είναι ο παράγοντας VIII(FVIII), όπου ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα αυτού σε ασιάτες ασθενείς.[193,194] Σε μια μελέτη περίπτωσης που πραγματοποιήθηκε στην Ταιβάν αποδείχθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ ενός ινωδογόνου Thr312Ala με την εμφάνιση ΦΘΕ.[192] Οι Kinoshita et al. έδειξαν πως στον πληθυσμό των Ιαπώνων παρατηρήθηκε συχνότερη εμφάνιση μεταλλάξεων σχεδόν 3 φορές υψηλότερη για τη μετάλλαξη του γονιδίου της πρωτεΐνης C(K193del και V339 M) και (5-10 φορές) κυρίως για τη μετάλλαξη του S-K196E στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της πρωτεΐνης S, συγκριτικά με ασθενείς με VDT από την Καύκασο. Όσον αφορά τις μεταλλάξεις για το γονίδιο τη αντιθρομβίνης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές.[191] Παρόμοια αποτελέσματα χωρίς ένδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς εντοπίστηκαν και στη συχνότητα των μεταλλάξεων στο πλασμινογόνο-A620T, στο ADAMTS13- P475S, στον παράγοντα XII-4C>T και στον αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1),στον πολυμορφισμό 4G/5G.[193] Στους κυριότερους τροποποιήσιμους παράγοντες ανήκει ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, ο οποίος είναι χαμηλός σε χώρες της Ασίας συγκριτικά με τις υπόλοιπες

εθνότητες. Πιο συγκεκριμένα στον κινέζικο πληθυσμό είναι χαμηλή η συχνότητα εμφάνισης παραγόντων όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος(ΣΕΛ), το κάπνισμα, η παχυσαρκία, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και η χρήση ανθελονοσιακών παραγόντων και εξωγενών οιστρογόνων που σχετίζονται και οδηγούν σε αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση.[192,340] Γενικά το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εμφανίζεται ανεξαρτήτου εθνότητας, ωστόσο υπάρχουν διαφορές στην κλινική τους εμφάνιση και στη συχνότητα.[338] Ειδικότερα ασθενείς με Αφρο-Καραϊβική καταγωγή εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων IgG και IgM (aCL). Η επίπτωση του αντιπηκτικού λύκου (LA) αγγίζει το ποσοστό του 54% στους Καυκάσιους, μόλις μέχρι και το μισό ποσοστό εμφανίζεται στους Ασιάτες (8–27%), ενώ στους μαύρους πληθυσμούς δεν υπάρχει ένδειξη αυτού του επιπολασμού.[194] Τα ποσοστά της υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου έχει φανεί πως είναι αρκετά υψηλά και με μεγάλο βαθμό βλάβης και σοβαρότητας και από νεαρή ηλικία.[195] Ωστόσο η συσχέτιση της αυξημένης συχνότητας ΦΘΕ σε αυτούς τους πληθυσμούς δεν έχει διευκρινιστεί επακριβώς. Οι White et al. παρουσίασαν μια επίπτωση ολικής ΦΘΕ σε Αφροαμερικανούς (135/100.000 ενήλικες), που αντιστοιχεί περίπου σε 34% υψηλότερο ποσοστό από ό,τι στους Καυκάσιους. Ωστόσο, στην περίπτωση της ιδιοπαθούς ΦΘΕ το ποσοστό είναι σχεδόν κατά 1/3 (11%) υψηλότερο από ό,τι στους Καυκάσιους. Αυτή η διαφοροποίηση προκύπτει λόγω της ύπαρξης άλλων κλινικών καταστάσεων και παραγόντων(λοιμώξεις, κακοήθεια, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα, νοσηλεία σε νοσοκομείο) που επηρεάζουν στη δημιουργία και στην έκβαση της πάθησης αυτής.[174] Μία ακόμη εξήγηση είναι η αυξημένη παρουσία του α-ινωδογόνου 312Ala στις αφρικανικές φυλές, καθώς η ύπαρξη αυτού συσχετίζεται με τον επιπολασμό της ΦΘΕ στους μαύρους εξαιτίας της αυξανόμενης ακαμψίας του θρόμβου.[198-201] Άλλη μια πιθανή αιτία είναι η υψηλή συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου 393 (ενδοθηλιακών κυττάρων νιτρικού οξειδίου συνθάσης) eNOS στους Αφροαμερικανούς σε σχέση με άλλες εθνότητες, όπου και γι' αυτό έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση με την ΦΘΕ.[179] Ωστόσο η εμφάνιση του αλληλόμορφου G20210A και του παράγοντα FV Leiden δεν είναι συχνή ούτε στους Αφροαμερικανούς ούτε στους Δυτικοαφρικανούς, αφού έχει φανεί πως ο παράγοντας αυτός δεν ευθύνεται για την πρόκληση της ΦΘΕ στους Αφροαμερικανούς.[202-205] Ωστόσο, έχει ενοχοποιηθεί μια νέα παραλλαγή γονιδίου προθρομβίνης C20209T που έχει παρατηρηθεί στους Αφροαμερικανούς. Πιο συγκεκριμένα παρά το γεγονός πως δεν έχει γίνει γνωστή η κλινική του σημασία, έχει ανιχνευτεί σε 3 ασθενείς, οι οποίοι στο ιστορικό τους εμφάνιζαν συμβάν ΦΘΕ ή εγκεφαλικό επεισόδιο.[206] Στην εθνοτήτων των Καυκάσιων έχουν παρατηρηθεί συμβάντα ΦΘΕ περίπου 70–113/100.000 άτομα.[50,316] Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες αυτού του πληθυσμού ως προς την αύξηση επικινδυνότητας ανάπτυξης ΦΘΕ έχουν μελετηθεί πολύ περισσότερο από κάθε άλλο πληθυσμό. Οι πιο κοινοί γενετικοί παράγοντες που αναφέρονται στους Καυκάσιους ως αίτια της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι οι FVLeiden και G20210A, ανεπάρκειες πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης.[51,207] Το FVLeiden θεωρείται το πιο συχνό ελάττωμα πήξης εκ

γενετής που εμφανίζεται στους Καυκάσιους, αν και το ποσοστό εμφάνισης του στα υγιή άτομα αυτού του πληθυσμού κυμαίνεται, από 2,5-13,3%. Όσον αφορά την Ευρώπη, στην Ελλάδα και στη Σουηδία παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά του FVLeiden εν αντιθέσει με την Ιταλία και την Ολλανδία όπου εκεί τα ποσοστά είναι τα χαμηλότερα όλης της Ευρώπης.[208-211] Σε χαμηλό ποσοστό περίπου 5% αναφέρεται ο επιπολασμός του FVLeiden σε υγιείς Σέρβους και Αυστραλούς.[102,192,212] Η ανίχνευση της προθρομβίνης G20210A στους Καυκάσιους ασθενείς με ΦΘΕ εντοπίζεται σε ποσοστό 1-4%.[38,43,106,331,339] Το αλληλόμορφο G20210A είναι πιο συχνό σε χώρες τις Νότιας Ευρώπης συγκριτικά με τη Βόρεια. Αναλυτικότερα, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν σχεδόν διπλάσιο επιπολασμό, αφού σε υγιείς Ιταλούς ετεροζυγώτες ως προς αυτό το γονίδιο το ποσοστό κυμαίνεται περί το 3,4%, στη Βορειοδυτική Ελλάδα στο 2,7%, ενώ στη Βόρεια Ευρώπη το ποσοστό αγγίζει το 1,7%.[213,214] Η πολυπαραγοντική αιτία επιπολασμού της ΦΘΕ σε διάφορες εθνότητες και πληθυσμούς δεν περιλαμβάνει αποκλειστικά μόνο γονίδια και την κληρονομικότητα, αλλά και περιβαλλοντικές επιρροές και γεωγραφικές διαφοροποιήσεις, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν γενεαλογικά χαρακτηριστικά όπως το γονότυπο και το φαινότυπο των ατόμων.[213] Πολλές επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει πως διαφορετικά πρότυπα επιδρούν ποικιλοτρόπως σε παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ όπως η ομοκυστεΐνη, οι παράγοντες FVIII, VWF και VII (FVII) και το D-DIMER.[215-218] Η συχνή κατανάλωση κρέατος έχει δείξει πως μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΦΘΕ, από την άλλη η ένταξη στη καθημερινή διατροφή τροφίμων πλούσια σε βιταμίνες από το σύμπλεγμα Β και σε ω-3 λιπαρά οξέα έχει αποδείξει αρνητική συσχέτιση με ΦΘΕ.[219] Επιπλέον έχει φανεί, πως δρα προστατευτικά και προληπτικά κατά της ΦΘΕ η κατανάλωση θαλασσινών της Ανατολικής Ασίας.[220] Ωστόσο μια διατροφή υψηλή σε λιπαρά ακόμη και μικρής διάρκειας σε στρεσογόνες καταστάσεις οδηγεί σε περιορισμένη ινωδολυτική ικανότητα.[221] Σε κάποια συγκεκριμένα κινέζικα τρόφιμα επονομαζόμενα "mo-er"(μαύρος μύκητας δέντρου) έχει βρεθεί ένας αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, ο οποίος οδηγεί σε σημαντική αιμορραγική τάση. Επίσης κάποια συστατικά σε κινέζικα φυτικά φάρμακα έχουν εξίσου αντιαιμοπεταλιακές δράσεις, οι οποίες αποτρέπουν τη θρομβογένεση.[222] Ως προς την κατανάλωση αλκοόλ υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα από μελέτες κοόρτης και αυτό αποδίδεται στο γεγονός των διαφορετικών τρόπων κατανάλωσης. Έχει φανεί πως έχουν πιο ευεργετικά αποτελέσματα τα 2-4 ποτήρια ημερησίως ως προς την αποφυγή εμφάνισης ΦΘΕ συγκριτικά με την πλήρη αποχή από το αλκοόλ. Ωστόσο αποδείχθηκε πως αυτό ίσχυε περισσότερο στο γυναικείο πληθυσμό και όχι τόσο στον αντρικό.[223] Η παχυσαρκία είναι άλλος ένας παράγοντας που έχει συσχετιστεί αρνητικά ως προς την εμφάνιση και την έκβαση της ΦΘΕ ιδίως στις δυτικές χώρες όπου είναι αυξανόμενος ο επιπολασμός της παχυσαρκίας.[220,224-226] Το γεωγραφικό υπόβαθρο φαίνεται να επηρεάζει πολλές κλινικές καταστάσεις που συμβάλλουν στην παθογένεση της ΦΘΕ όπως καρκίνος, χειρουργική επέμβαση, κύηση, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο). Οι οξείες λοιμώξεις, ανεξάρτητα από τον παθογενετικό μικροοργανισμό αυξάνουν τον κίνδυνο για

ΦΘΕ[227-230] Έτσι η αύξηση συχνότητας της ΦΘΕ σε συγκεκριμένες περιοχές οφείλεται σε επιδημίες ορισμένων μολυσματικών ασθενειών, όπως η μόλυνση από τον ιό HIV [231] Το ίδιο ισχύει και για μη μολυσματικές ασθένειες, όπως έδειξαν οι Austin et al. στην έρευνα τους ότι σκούρας επιδερμίδας πάσχοντες από δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό εγκυμονούν διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΦΘΕ.[232] Έχουν γίνει αναφορές για την επίδραση του φύλου στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, σε ζώα και μάλιστα αναφέρονται διαφορές ανάλογα με το φύλο και κατά τη διαδικασία της θρόμβωσης.[231,232]Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πως η συχνότητα εμφάνισης για πρώτη φορά της ΦΘΕ είναι σχεδόν ίδια για άνδρες και γυναίκες. Ωστόσο άλλα αναφέρουν μια προστατευτική δράση του θηλυκού φύλου κατά την έναρξης της ΦΘΕ [173] Συγκεκριμένα στη μελέτη Nationwide Inpatient Sample (NIS), η οποία βασιζόταν σε δεδομένα από τα εξιτήρια σε νοσοκομεία στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι γυναίκες ασθενείς είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ από τους άνδρες.[233] Ακόμη οι Silverstein et al. επισήμαναν σταθερότητα για τον ανδρικό πληθυσμό ανεξαρτήτου ηλικίας ως προς την επίπτωση της ΕΒΦΘ, τα αποτελέσματα όμως στο γυναικείο πληθυσμό παρουσίαζαν διαφοροποιήσεις καθώς στις γυναίκες ηλικίας <55 ετών φάνηκε μείωση της επίπτωσης ενώ αντίθετα στις ηλικίες >60 ετών υπήρξε αύξηση.[233] Ωστόσο μείωση του ετήσιου ποσοστού επίπτωσης στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (1,52 έναντι 2,03/1000, $p<0,01$) έδειξε μια κοινοτική μελέτη στη Δυτική Γαλλία. Ειδικότερα, τα ποσοστά αυξάνονται με σταθερό ρυθμό με την ηλικία και στα δύο φύλα με τα ποσοστά εμφάνισης να αυξάνονται σταθερά με την ηλικία και για τα δύο φύλα.[233] Ωστόσο οι Romero et al. ανέφεραν πως το φύλο δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕ και πολλές φορές επηρεάζεται από ειδικές καταστάσεις για τις γυναίκες, όπως κύηση (1,23/1.000 γυναίκες ετησίως), λοχεία (3,2/1.000 γυναίκες ετησίως), κύηση σε θρομβοφιλικές γυναίκες (40/1.000 γυναίκες ετησίως), κύηση και ιστορικό προηγούμενης ΦΘΕ (110/1.000 γυναίκες ετησίως), θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) (0,2–5,9/1.000 γυναίκες ετησίως), ταμοξιφαίνη (3,6–12/1.000 γυναίκες ετησίως) και ραλοξιφαίνη (9,5/1.000 γυναίκες ετησίως). Γενικά έχει αποδειχθεί υψηλότερος κίνδυνος στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία από ότι στους άνδρες αυτής της ηλικίας [234-237] Αυτή η αντίληψη μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός πως η VTE σχετίζεται έντονα με την προπηκτική κατάσταση της κύησης ή της χρήσης αντισυλληπτικών χαπιών, καθώς η VTE είναι 5-10 φορές πιο πιθανό να εμφανιστεί σε κάποια εγκυμονούσα απ' ότι σε μια οποιαδήποτε άλλη υγιή γυναίκα.[237,239] Επιπλέον η ΦΘΕ κατηγορείται ως από τις βασικές αιτίες θανάτου κατά τον τοκετό.[240]. Μελέτη των Pomp et al. έδειξε επίσης υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ΦΘΕ και μετά τον τοκετό και πιο συγκεκριμένα κατά τον πρώτο ενάμιση μήνα για γυναίκες που εμφανίζουν τον παράγοντα FVLeiden ή τον πολυμορφισμό 20210A.[238]. Η HRT(θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης) εντείνει στο διπλάσιο τον κίνδυνο για ΦΘΕ.[235-237]. Παρότι η μεμονωμένη χρήση οιστρογόνων και ο συνδυασμός αυτών με προγεστίνη συνδέεται με την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής, ο κίνδυνος για ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος όταν εφαρμόζεται συνδυασμένη HRT.[240] Όσον αφορά τα αντισυλληπτικά, ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο

αυτά που περιέχουν προγεσταγόνα και ενώσεις τρίτης γενιάς από αυτά που διαθέτουν δεύτερης.[241] Οι περιπτώσεις υποτροπής και επανεμφάνισης της ΦΘΕ εξετάστηκαν σε αρκετές μελέτες. Συγκεκριμένα οι Kyrle et al. ανέφεραν πως οι άντρες είχαν 30% μεγαλύτερη πιθανότητα να ξαναεμφανίσουν ΦΘΕ μέσα σε μια πενταετία σε σχέση με τις γυναίκες που το ποσοστό τους ανερχόταν στο 8,5%.[241]. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η έρευνα των Baglin et al., όπου σύμφωνα με αυτούς οι άνδρες είχαν 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο υποτροπιάζουσας ΦΘΕ από τις γυναίκες σε βάθος διαιτίας.[242] Ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης κινδύνου υποτροπιάζουσας ΦΘΕ για τους άντρες επισήμαναν οι McRae et al αλλά αφορούσε αυτούς που είχαν σταματήσει την αντιπηκτική αγωγή.[243] Αυτά τα αποτελέσματα ήρθε να τα επιβεβαιώσει μια μεγάλη επιδημιολογική έρευνα, στην οποία συμμετείχαν 11.514 ασθενείς με ΦΘΕ σε έλεγχο 3 ετών και έδειξε πως οι άντρες εμφάνισαν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό υποτροπιάζουσα ΦΘΕ συγκριτικά με τις γυναίκες.[245] Σε μια άλλη μελέτη περίπτωσης ελέγχου συμμετείχαν 82 ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη DVT κάτω άκρων και μετρήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)vitD στο αίμα τους και συγκρίθηκαν με 85 υγιή άτομα ανάλογου φύλου και ηλικίας, που δεν είχαν προδιάθεση κινδύνου για εμφάνιση DVT ή γενικά ΦΘ. Για τον έλεγχο της DVT στα κάτω άκρα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή D-dimer, με τη θετικότητα αυτής και ένα συμπληρωματικό υπερηχογράφημα Doppler να επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Για την ΕΒΦΘ όλοι οι ασθενείς έπρεπε να ακολουθήσουν θεραπεία που περιλάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και/ή βαρφαρίνη δια του στόματος. Επίσης μετρήθηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D στον ορό με ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας και αναλύθηκαν 1 ώρα μετά τη συλλογή τους. Τα άτομα διαχωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με τη συγκέντρωση που ανιχνεύθηκε στο αίμα τους.[56] Στην ομάδα επάρκειας της βιταμίνης D(>30 ng/mL) ανήκαν 35 άτομα, στην ομάδα ανεπάρκειας(21–29 ng/mL) 34 άτομα και στην ομάδα με έλλειψη βιταμίνης D(<20 ng/mL) 98 άτομα.[12,60] Από την έρευνα αποκλείστηκαν άτομα που

- έχουν καταναλώσει συμπληρώματα βιταμίνης D (είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως) την τελευταία διαιτία
- έχουν διαγνωσθεί με κάποια μορφή καρκίνου, νεφρική ανεπάρκεια (χρόνια νεφρική νόσος στάδιο >2)
- ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.
- βρίσκονταν σε κατάσταση κύησης
- έχουν υποστεί κάποιο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα τις τελευταίες 12 εβδομάδες
- βρίσκονταν ακινησία για >3 ημέρες σε διάστημα των τελευταίων 12 εβδομάδων
- διέθεταν οικογενειακό ιστορικό για VTE
- εμφάνισαν θετικούς δείκτες σε έλεγχο θρομβοφιλίας.

Ο μέσος όρος ηλικίας για τους συμμετέχοντες και των δύο ομάδων ήταν $47,1 \pm 12,3$ έτη και δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ούτε ως προς την ηλικία ούτε ως προς τους παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε μεταξύ των κατηγοριών της 25(OH)D ($p=0,027$). Κατά τη σύγκριση των ανεξάρτητων παραγόντων για DVT(φύλο, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα) σε σχέση με τις υποομάδες της βιταμίνης D προέκυψε διαφορά μόνο ως προς το φύλο και συγκεκριμένα στο γυναικείο πληθυσμό($p=0,196$).

Επίσης παρατηρήθηκαν αρκετά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε πάσχοντες από DVT συγκριτικά με τις τιμές βιταμίνης που είχαν τα άτομα που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου. Προέκυψε λοιπόν το συμπέρασμα ότι στην ιδιοπαθή DVT κάτω άκρων εμφανίζονται χαμηλές τιμές βιταμίνης D.[56] Αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφέρθηκαν από μια έρευνα 10 ετών, στην οποία συμμετείχαν 6.021 άτομα και η οποία υποστήριζε πως τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D(≥ 28 ng/mL έναντι 18 ng/mL) δεν συνδέονται με εμφάνιση VTE.[5] Η παραπάνω μελέτη κοόρτης όμως αντιμετώπιζε κάποιες ελλείψεις. Αρχικά, παρόλο που έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες η εποχιακή επιρροή στις διακυμάνσεις των τιμών της βιταμίνης D στο πλάσμα, η συγκεκριμένη μελέτη δεν μπόρεσε να την εξετάσει, αφού πραγματοποιήθηκε κατά τους ηλιόλουστους μήνες. Επίσης δεν ελέγχθηκε και η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης, συνεπώς δεν αποκλείστηκαν άτομα με πιθανή θρομβοφιλία. Έτσι κάποιοι από τους ασθενείς μπορεί να έπασχαν από θρομβοφιλία και όχι από ιδιοπαθή ΕΒΦΘ.[246] Τέλος, ο αριθμός συμμετεχόντων ήταν αρκετά περιορισμένος για το ζητούμενο που έπρεπε να εξεταστεί. Χρειάζονται πιο εκτενείς μελέτες και έρευνες για να δώσουν εγγυημένα αποτελέσματα ως προς τον ρόλο των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D για την ανάπτυξη DVT. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ομάδα περίπτωσης αποτελούνταν από 42 ασθενείς που έπασχαν είτε από DVT ή PE κάτω άκρων και η ομάδα ελέγχου από 42 υγιή άτομα ίδιου φύλου και ηλικίας. Στους συμμετέχοντες στην έρευνα ελέγχθηκε η βιταμίνη D πλάσμα. Η ομάδα των ασθενών προερχόταν από ασθενείς της ΜΕΘ και της CCU(Μονάδα Καρδιολογικής Θεραπείας) αλλά και γενικά ασθενείς που προσήλθαν στην κλινική για check-up κατά την περίοδο Ιούνιο 2016-Ιούνιο 2017 σε μια περιοχή του Ιράν(Honari). Για την διάγνωση της DVT και PE χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός των μεθόδων D-dimer test, της κλινικής πιθανότητας, της σπειροειδούς αζονικής τομογραφίας θώρακος και του έγχρωμου υπερηχογραφήματος Doppler. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: 1) κύηση 2) καρκίνος 3)θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης 4) χρόνια νεφρική νόσο (πάνω από το στάδιο II) ή νεφρική ανεπάρκεια. 5) η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D την τελευταία διετία 6) κάποιο σοβαρό τραύμα ή χειρουργική επέμβαση το τελευταίο τρίμηνο 7) οικογενειακό ιστορικό VTE και 8) θετικοί δείκτες για θρομβοφιλία. Κανένας συμμετέχων στην ομάδα ελέγχου δεν ανέφερε κανένα από τα παραπάνω κριτήρια ή συμπτώματα αυτών. Κατά την εισαγωγή τους οι συμμετέχοντες έδωσαν και στοιχεία δημογραφικού χαρακτήρα όπως ιστορικό υπερέντασης, χειρουργείο στο παρελθόν, παχυσαρκία,

κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία και ισχαιμική καρδιοπάθεια. Τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό που συλλέχθηκαν, αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας στα πρώτα 60 λεπτά. Οι υποκατηγορίες ταξινόμησης των επιπέδων της βιταμίνης D χωρίστηκαν σε 1)επάρκεια (> 30 ng/mL) 2)έλλειψη ($20-29$ ng/mL) και 3)ανεπάρκεια (< 20 ng/mL). Η μέση ηλικία των ατόμων του δείγματος κυμαινόταν σε $47,52 \pm 18,31$ έτη και η μέση συγκέντρωση βιταμίνης D σε $21,79 \pm 13,73$. Οι άντρες αποτελούσαν το 61,9% του δείγματος ενώ οι γυναίκες το 38,1%. Στην ομάδα περίπτωσης παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Μάλιστα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη συγκέντρωση της βιταμίνης D ($p = 0,024$). Συγκεκριμένα στην ομάδα ασθενών το ποσοστό ανερχόταν στο 71,4% σχεδόν δηλαδή τα $\frac{3}{4}$ των ατόμων ενώ στην ομάδα ελέγχου λιγότεροι από τους μισούς με ποσοστό 42,9%. Στην ομάδα ασθενών με συγκεντρώσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D αποτελούνταν από τους άντρες με ποσοστό 66,7% ενώ στην ομάδα ελέγχου το ποσοστό των αντρών με ανεπάρκεια βρισκόταν στο 33,3%. Μέσα από την ανάλυση δεδομένων φάνηκε μια συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, του φύλου και του BMI στις ομάδες ασθενών και ελέγχου, αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Ο στατιστικός έλεγχος χ^2 δεν απέδειξε σύνδεση της βιταμίνης D με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VTE, όπως διαβήτης, BMI, ηλικία, φύλο, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα, χρήση προληπτικών χαπιών, ισχαιμική καρδιοπάθεια και άλλα από τρεις ημέρες απόλυτης ανάπαυσης ($p > 0,05$). Ωστόσο, είναι συχνότερο φαινόμενο η εμφάνιση ανεπάρκειας της βιταμίνης σε πάσχοντες από διαβήτη (13,3%), υπερλιπιδαιμία (33,3%), υπέρταση (30,0%), χειρουργηθείς ασθενείς (30,0%), καπνιστές(23,3%), χρήστες προληπτικών χαπιών (10%), άτομα που είχαν ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας (31%) και ασθενείς που βρίσκονταν σε πλήρη ανάπαυση για πάνω από 3 ημέρες (30%). Ακόμη το 50% των ατόμων με υπερβάλλον βάρος σημείωσε το υψηλότερο ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D μαζί με ένα λίγο μεγαλύτερο ποσοστό(57,6%) των ασθενών με εύρος ηλικίας 30-60 ετών (56,7%).[71] Επίσης μια άλλη μετά-ανάλυση είχε δείξει συσχέτιση της αύξησης της θνησιμότητας εξαιτίας της ανεπάρκειας της βιταμίνης D για όλες τις άλλες αιτίες εκτός από τον καρκίνο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.[280] Η παρούσα έρευνα είχε αντίθετα αποτελέσματα, αφού φάνηκε πως οι ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή είχαν χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D και έτσι αποδείχθηκε η συσχέτισή ανεπάρκειας της βιταμίνης και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το 70% των ασθενών με πνευμονική εμβολή φάνηκε πως είχε και πλήρη έλλειψη βιταμίνης D($p = 0,438$). Επιπλέον οι Entezari-Maleki et al εκτίμησαν τους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη VTE, και των πρωτεϊνών hs-CRP και P-selectin σε πάσχοντες ή από οξεία DVT ή από PE.[245] Στα αποτελέσματα τους ανέδειξαν πως οι ιρανοί ασθενείς που έπασχαν από θρομβοεμβολική νόσο εμφάνιζαν πιο συχνά και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Γενικά όμως αποδείχθηκε πως οι υγιείς ενήλικες γυναίκες στο Ιράν είχαν μεγαλύτερη έλλειψη βιταμίνης D. Ωστόσο, οι τιμές της βιταμίνης D στον ορό δεν σχετίζονταν με παράγοντες όπως η ηλικία, ο ΣΔ ή γενικά

παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση VTE. Συμπερασματικά, η έρευνα απέδειξε πως άτομα που πάσχουν από VTE και PE διέθεταν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Έτσι επαληθεύτηκε και η συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και εμφάνισης VTE.[100] Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο μετά από εγκεφαλικό. Μελέτες σε δυτικούς πληθυσμούς έδειξαν πως το 80% των ασθενών που έχει υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο και δεν τους έχει χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία πρόληψης για DVT, εν τέλει αναπτύσσει αυτή τη μορφή θρόμβωσης.[246] Στην περίπτωση του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου το αντίστοιχο ποσοστό εμφάνισης DVT κυμαίνεται από 2-20%.[247,248] Η μεγαλύτερη μελέτη παρατήρησης που αφορούσε τη θρομβογένεση στα κάτω άκρα και τη χρήση αντιθρομβωτικών καλτσών μετά από εγκεφαλικό συμβάν χρησιμοποίησε υπερηχογράφημα διπλής όψης για να 5632 κατάκοιτους ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο. Στο πρώτο 10ήμερο από την έναρξη παρακολούθησης εμφάνισε το 11% των ασθενών DVT, ενώ στις 30 ημέρες το ποσοστό αυξήθηκε στο 15%.[249] Μια μελέτη κοόρτης στην Ασία και μια μελέτη σε καυκάσιο πληθυσμό απέφεραν κοινό αποτέλεσμα, αύξηση δηλαδή της συχνότητας εμφάνισης της DVT σε ασθενείς προερχόμενους από οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο.[250] Η DVT μπορεί να προκαλέσει μεταφλεβικό σύνδρομο στα πόδια και κιρσούς, καταστάσεις που επιβραδύνουν την αποκατάσταση του ασθενούς σε επιπλέον στην καθυστέρηση της αποκατάστασης. Η μελέτη σχηματίστηκε από 180 ασθενείς, που είχαν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στο διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου 2015 έως Δεκεμβρίου 2015 και εισήχθησαν στο τμήμα αποκατάστασης του Πρώτου Συνεργαζόμενο Νοσοκομείο του Ιατρικού Πανεπιστημίου Wenzhou. Ως εγκεφαλικό επεισόδιο το οξύ συμβάν εγκεφαλοαγγειακής προέλευσης, που οδηγεί σε μερική ή ολική δυσλειτουργία διάρκειας >24ωρο. Η διάγνωση έγινε μέσω κλινικής αξιολόγησης και ακτινογραφίας. Τα στοιχεία των ασθενών που καταγράφηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, ο BMI, ιστορικό παραγόντων κινδύνου, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ. Οι ασθενείς εισήχθησαν μετά τη θεραπεία τους στη μονάδα οξείας αποκατάστασης εσωτερικών ασθενών. Η θεραπεία που έλαβαν όλοι οι ασθενείς για την πρόληψη ανάπτυξης DVT αποτελούνταν είτε από βαρφαρίνη δια του στόματος είτε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: ισχαιμικό συμβάν, υπαραχνοειδής αιμορραγία, όγκο εγκεφάλου ή εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση, ιστορικό σε VTE, κατανάλωση μη κλασματοποιημένη ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ή οποιασδήποτε μορφής αντιπηκτικού χαπιού όπως βαρφαρίνη τις τελευταίες 30 ημέρες. Η ομάδα ελέγχου(n=99) ανήκε στο ίδιο εύρος ηλικίας και είχε κοινή κατανομή ως προς το φύλο με την ομάδα των ασθενών. Στην ομάδα μαρτύρων ανήκαν υγιή άτομα χωρίς αναφορά σε κάποια πάθηση και σε χρήση φαρμάκων. Οι συμμετέχοντες ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογράφημα έγχρωμου Doppler 2-3 ημέρες μετά την εισαγωγή τους αλλά πριν το στάδιο της αποκατάστασης για να ελεγχθούν για την εμφάνιση DVT (περίπου δηλαδή 2-3 εβδομάδες μετά το εγκεφαλικό συμβάν). Το υπερηχογράφημα Doppler εφαρμόστηκε στις εξής περιοχές του ποδιού την κοινή μηριαία φλέβα στον βουβωνικό σύνδεσμο και στην ιγνυακή φλέβα στην άρθρωση του

γόνατος γραμμή που χαράσσεται μέχρι το σημείο της τριχοτόμησης των φλεβών της γάμπας.[64] Για την αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D, πρώτα έγινε ο διαχωρισμός σε 3 υποκατηγορίες: επάρκεια(>30 ng/mL), έλλειψη(21-29 ng/mL) και ανεπάρκεια(<20 ng/mL). Στη συνέχεια λήφθηκε αίμα νηστείας απ' όλους τους ασθενείς το οποίο και αναλύθηκε με ανοσολογική χημειοφωταύγεια άμεσα για την αποφυγή της γλυκόλυσης[60,251]

Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού που ορίστηκαν εξαιρέθηκαν 64 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 64,83 (10,95) έτη και πάνω από το 1/3 των συμμετεχόντων (36,1%) ανήκε στο γυναικείο φύλο. 47 ασθενείς, ποσοστό δηλαδή 26,1% διαγνώστηκαν με DVT σε διάστημα 3 εβδομάδες μετά το εγκεφαλικό συμβάν. Επιπλέον, 41 ασθενείς βρέθηκαν με περιφερική DVT. Η ομάδα ασθενών που προέρχονταν από εγκεφαλικό επεισόδιο πάσχοντες ή μη κι από DVT φάνηκε πως εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές βιταμίνης D εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή τους συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων.[64] Τα αποτελέσματα αυτά συμφώνησαν με τα πορίσματα μελετών σε Ασιάτες ($p=0,001$).[252,253] Ωστόσο ανιχνεύθηκαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης σε όσους διαγνώστηκαν με DVT. Αυτό μπορεί να αιτιολογηθεί κι από το γεγονός πως αυτοί οι ασθενείς διέθεταν και περισσότερους συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο ΣΔ, οι κίρσοι και η δυσλειτουργία και μειωμένη κινητικότητα των κάτω άκρων.[248,249,254] Επίσης στους ασθενείς με DVT κυριάρχησε στις γυναίκες και μάλιστα τις ηλικιωμένες. Γενικά παρατηρήθηκαν και διαφοροποιήσεις μεταξύ των υποκατηγοριών στις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D, με την ομάδα ανεπάρκειας να εμφανίζεται συχνότερα, και την ομάδα επάρκειας σπανιότερα στους διεγνωσμένους με ΕΒΦΘ. Το κοινό συμπέρασμα αυτής και άλλων μελετών ήταν η κατάταξη των επιπέδων <20ng/mL στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση και ανάπτυξη θρόμβωσης.[255,58] Οι Sachdev et al μελέτησαν ασθενείς που είχαν ενταχθεί σε προγράμματα αποκατάστασης εσωτερικών ασθενών και το 34% αυτών των ασθενών διαγνώστηκε με DVT κάτω άκρων και το 23% με μεμονωμένη φλεβική θρόμβωση στην περιοχή της γάμπας.[256] Οι Szodoray et al πραγματοποίησαν κι αυτοί μια μελέτη απευθυνόμενοι σε ασθενείς με ΣΕΛ. Συγκεκριμένα το δείγμα αποτελούνταν από 177 άτομα από την Ουγγαρία και το πόρισμα που προέκυψε ήταν τα σημαντικά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε όσους έπασχαν από ΕΒΦΘ.[257] Έρευνες σε αφροαμερικανικούς πληθυσμούς έδειξαν πως εκτός από τις χαμηλές τιμές της 25(OH)D, εντοπίζονται και χαμηλά επίπεδα στην πρωτεΐνη, που έχει την ιδιότητα να δεσμεύει της βιταμίνη D.[258] Ασθενείς που έχουν υποστεί κάκωση νωτιαίου μυελού SCI) μπορεί να εμφανίσουν φλεβική θρομβοεμβολή, διότι διαθέτουν αρκετούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί είναι: οι διαταραχές στην κυκλοφορία του αίματος στις φλέβες, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η περιορισμένη ινωδολυτική δράση με συνέπεια την υπερπηκτικότητα, η υπερλειτουργία του παράγοντα VIII στο αίμα. Το ποσοστό εμφάνισης ΦΘ σε οξεία ΚΝΜ χωρίς λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής κυμαίνεται μεταξύ 47-100% και ο κίνδυνος ανάπτυξης VTE εμμένει μέχρι και το πέρας των 8 εβδομάδων από την κινητικά πλήρη ρήξη

του νωτιαίου μυελού. Ωστόσο η μεγαλύτερη επικινδυνότητα υπάρχει στο διάστημα μεταξύ 72 ωρών έως και 2 εβδομάδων από το συμβάν του τραυματισμού.[259-267] Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την τρίτη βασικότερη αιτία θνησιμότητας στους ασθενείς με KNM με ποσοστό θανάτων σε αυτούς που ανέρχεται στο 14,9% και 210 φορές υψηλότερης συχνότητας συγκριτικά με υγιή άτομα.[265,268] Γενικά για την πρόληψη και αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής σε τραυματίες οξείας KNM χορηγούνται υποδορίως ηπαρίνη είτε μη κλασματοποιημένη είτε LMW.[269] Όπως έχει αναφερθεί ήδη θετική επίδραση στη αντιπηκτική θεραπεία για ΦΒ έχει και η συγχορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, το ίδιο λοιπόν ισχύει και στα πλαίσια θεραπείας του οξέος τραυματισμού στη σπονδυλική στήλη.[28,29,270,271] Η μελέτη συμπεριλάμβανε 282 άτομα με KNM. Στα στοιχεία που συλλέχθηκαν κατά την έναρξη της σημειώθηκαν και οι συνήθεις παράγοντες κινδύνου όπως ιστορικό έλκους κατάκλισης, κατάθλιψη, σήψη, κατάγματα κάτω άκρων, καρκίνος και ιστορικό σε VTE. Το εύρος ηλικίας των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 14-87χρονών, με τη μέση ηλικία να υπολογίζεται στα 45 έτη. Το δείγμα αποτελούνταν από 72% άνδρες(n=202) και 28% γυναίκες(n=80). Η πλειοψηφία με ποσοστό 48%(n=136) ανήκε στους καυκάσιους πληθυσμούς, σχεδόν μισό ποσοστό αυτών 22%(n=61) κάλυπταν οι Ισπανοί, οι Ασιάτες αποτελούσαν μόλις το 13%(n=38). Οι λοιποί πληθυσμοί Αφροαμερικανοί(n=15), κάτοικοι Μέσης Ανατολής(n=8) και άλλων/άγνωστων εθνοτήτων(n=24) συμπλήρωναν ποσοστά μικρότερα του 10%}. Επίσης όσον αφορά την κλινική κατάσταση, το 67% (n=190) ήταν τραυματικές κακώσεις, ενώ οι μισοί εξ αυτών 33% (n= 92) ήταν μη τραυματικές. Λίγοι πάνω από τους μισούς συμμετέχοντες(n=144) κατέληξαν σε παραπληγία μετά τον τραυματισμό τους, ενώ οι άλλοι μισοί περίπου σε τετραπληγία(n=138). Επίσης, το 44% των ασθενών είχαν πλήρη κινητικά προβλήματα. Το 6,7 των ασθενών/τραυματιών ανέφερε VTE με έλκος κατάκλισης, το 4,3% VTE με κατάθλιψη, από 1,8% εξίσου ανέφεραν VTE με σήψη και VTE με καρκίνο, μόλις το 1% VTE με προϋπάρχουσα VTE και το 0,7% VTE. Συνεπώς η επίπτωση της DVT στο σύνολο του δείγματος ανερχόταν στο 17%. Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε πως το 80%(n=227) των ασθενών είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D πλάσματος κάτω του ορίου 30ng/mL(LVitD). Επίσης από τους ασθενείς με διάγνωση VTE το ποσοστό του 9% διέθετε φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D(>30mg/mL-NVitD). Οι υποομάδες LVitD και NVitD συγκρίθηκαν ως προς το ενδεχόμενο εμφάνισης VTE και δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά. Στην πορεία εξετάστηκε η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης. Από το σύνολο των ατόμων LVitD, το 78% (178/227) δεν κατανάλωσε συμπληρώματα και το 24%(42/178) εξ αυτών VTE. Ωστόσο, μόλις το 2%(1/49) από αυτούς που έλαβαν συμπλήρωμα διαγνώσθηκε με VTE. Στην ομάδα LVitD τέθηκαν σε σύγκριση τα άτομα που έλαβαν συμπλήρωμα και όσα δεν έλαβαν για τον κίνδυνο ανάπτυξης VTE και προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους(p< 0,001). Εν αντιθέσει, με την ομάδα NVitD στην οποία δεν υπήρξε στατιστική διαφορά(p = 0,578). Στην έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε κι άλλη μια διερεύνηση στους τραυματίες με KNM για τα ποσοστά εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής. Για τον λόγο αυτό έγινε

καταμερισμός στις εξής ομάδες α)χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D χωρίς τη λήψη συμπληρώματος L VitDSuppNegative β)φυσιολογικών επιπέδων βιταμίνης με λήψη συμπληρώματος N VitSuppPositive και γ) η αντίστοιχη χωρίς τη λήψη συμπληρωμάτων N VitSuppNegative. Κατά τη σύγκριση των ομάδων α και γ παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με τη VTE στην ομάδα L VitDSuppNegative να παρουσιάζεται συχνότερα($p < 0,001$).[272] Παρόλο που η μελέτη δεν ερευνά τα αίτια που οδηγούν τους ασθενείς/τραυματίες με KNM σε φλεβική θρομβοεμβολή, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες προδιάθεσης όπως η διατροφή, περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, εθνότητες άλλου χρώματος πέρα του λευκού, γενική δυσλειτουργία, αναδιαμόρφωση οστού, διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου. Όλοι αυτοί οι παράγοντες σε καταστάσεις οξείας κάκωσης σπονδυλικής στήλης μπορούν να οδηγήσουν σε υψηλή απορρόφηση των οστών, συνεπώς και υπερασβεστιαμία, η οποία με τη σειρά της προκαλεί διαταραχές στη λειτουργία της παραθυρεοειδικής ορμόνης και στα επίπεδα βιταμίνης D στο πλάσμα.[272-276] Παρόλο που έχουν υπάρξει αναφορές για αρνητικές συνέπειες όπως η νεφρολιθίαση σε τραυματίες KNM από την κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, οι έως τώρα κλινικές δοκιμές και μελέτες δεν έχουν υποδείξει τέτοια παρενέργεια.[277] Η παρούσα μελέτη ωστόσο διέθετε και κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, είχε αναδρομικό και παρατηρητικό χαρακτήρα. Δεύτερον, η δοσολογία και η μορφή της βιταμίνης σε συμπλήρωμα δεν είχαν διευκρινιστεί, καθώς δεν ακολουθήθηκε κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο θεραπείας. Παρόλα αυτά και οι δύο μορφές βιταμίνης D (D_2 και D_3) έχουν την ίδια στη σημασία σε κλινική εφαρμογή.[279-280] Τρίτον, δεν έγινε αναφορά για το επίπεδο κινητικότητας των ασθενών, που αποτελεί μια σημαντική πληροφορία το ενδεχόμενο ή όχι κίνησης και λειτουργικότητας του ασθενούς. Ένας ακόμη περιοριστικός παράγοντας ήταν αν θεραπεία για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής ξεκίνησε πριν την εισαγωγή τους σε αυτή τη νοσοκομειακή μονάδα. Τέλος δεν υπήρχαν πλήρη στοιχεία και πληροφορίες για το στάδιο και τη σοβαρότητα της ΕΦΘ όλων των ασθενών. Σύμφωνα με τα παραπάνω, από τους 43 ασθενείς με διάγνωση ΕΦΘ, οι 13 μόνο διαγνώστηκαν μετά την εισαγωγή τους το νοσοκομείο και 11 εξ αυτών έπαιρναν προληπτική αντιπηκτική αγωγή είτε μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης είτε χαμηλού μοριακού βάρους. Από τους άλλους δύο ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή, ο ένας είχε υποστεί τελευταίως επεισόδιο γαστρεντερικής αιμορραγίας και άλλος παρουσίασε ΕΦΘ μόλις εισήχθη στο νοσοκομείο. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή είναι ένα πρόδρομος για περαιτέρω διερεύνηση του θέματος αυτού εξαιτίας των αδυναμιών που είχε.[272] Έτσι λοιπόν διεξήχθη άλλη μία έρευνα, όπου τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, λήφθηκαν από το Multiple Environmental και τη (MEGA) μελέτη περίπτωσης-ελέγχου. Εκεί εξετάστηκαν η χορήγηση βιταμίνης A, βιταμίνης B6, βιταμίνης B12, βιταμίνης C, βιταμίνης D, βιταμίνης E, φυλλικού οξέος ή πολυβιταμινών με στόχο τη μείωση κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης. Οι συμμετέχοντες ήταν 4956 ασθενείς με εύρος ηλικίας 18–70 ετών, οι οποίοι πρωτοδιαγνώστηκαν με ΕΒΦΘ ή ΠΕ σε 6 αντιπηκτικές κλινικές στην Ολλανδία (Amersfoort, Άμστερνταμ, Χάγη, Λέιντεν, Ρότερνταμ και Ουτρέχτη) την χρονική περίοδο (Μάρτιο 1999 έως

Σεπτέμβριο 2004). Για τη διάγνωση της DVT χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του υπερηχογραφήματος Doppler και για την ΠΕ έγινε σάρωση πνεύμονα με αιμάτωση αερισμού, σπειροειδή αξονική τομογραφία ή αγγειογραφία. Ακόμη έλαβαν μέρος 3297 συνοδοί των ασθενών με την ίδια κλίμακα ηλικίας 18-70, οι οποίοι δεν έπασχαν από φλεβική θρόμβωση, αποτελώντας την πρώτη ομάδα ελέγχου. Την δεύτερη ομάδα ελέγχου την συντελούσαν 2684 μάρτυρες που εξετάστηκαν με τη μέθοδο RDD. Όλοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο στο οποίο έπρεπε να αναφερθεί και η λήψη φαρμάκων και συμπληρωμάτων βιταμινών όπως το φυλλικό οξύ, οι πολυβιταμίνες, οι βιταμίνες A, B6, B12, C, D ή E κατά τον τελευταίο χρόνο πριν την εμφάνιση της φλεβικής θρόμβωσης (για ασθενείς) ή πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη MEGA (μάρτυρες). Στο ερωτηματολόγιο δεν αναφερόταν η δοσολογία βιταμινών που λάμβαναν. Γεγονός που αποτελεί περιορισμό στην εξαγωγή καλύτερων αποτελεσμάτων, αφού δεν υπάρχουν στοιχεία για τη διάρκεια κατανάλωσης τους και συνεπώς για την επάρκεια ή μη αυτών στον οργανισμό των συμμετεχόντων. Ως φλεβική θρόμβωση θεωρήθηκε η θρόμβωση που εμφανίστηκε πριν από κάποιο χειρουργείο, από ακινητοποίηση γύψου, κατάκλιση στο κρεβάτι, τραυματισμό στο πόδι ή εισαγωγή και παραμονή στο νοσοκομείο για 3 μήνες ή για 2 μήνες πριν πολύωρα και μακρινά ταξίδια.[273] Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια από τους 4956 συνολικούς συμμετέχοντες ασθενείς, αποκλείστηκαν 182 γυναίκες που βρίσκονταν είτε σε κατάσταση κύησης κατά την ανίχνευση της θρόμβωσης είτε 3 μήνες πριν.[133] Αυτό συνέβη διότι οι εγκυμονούσες πρέπει να λαμβάνουν φυλλικό οξύ και επίσης η κύηση θεωρείται πως αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης.[133] Το φυλλικό οξύ είναι αναγκαίο κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οδηγεί στη μείωση των τιμών της ομοκυστεΐνης, αλληλεπιδρά με το μεταβολισμό του μονοξειδίου του αζώτου, προκαλεί μειωμένη παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου και συνεπώς θεωρείται πως μπορεί να περιορίσει τον κίνδυνο για εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης.[273] Επίσης εξαιρέθηκαν κι άλλοι 517 ασθενείς, καθώς δεν ήταν επαρκείς οι πληροφορίες σχετικά με τις βιταμίνες που κατανάλωναν. Εξ αυτών, οι 2506 είχαν συνοδό κατάλληλο για συμμετοχή. Ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα των ασθενών ήταν 49 ετών, ενώ στις ομάδες ελέγχου 46 ετών. Σύμφωνα με τις απαντήσεις στο ημερολόγιο, συμπληρώματα βιταμινών είχαν καταναλώσει περίπου 1/3 των ασθενών (796 ασθενείς) και των συνοδών(818 άτομα), στην ομάδα ελέγχου RDD. Τα συμπληρώματα βιταμινών χρησιμοποιήθηκαν από 796 (32%) ασθενείς, 818 (33%) συνεργάτες ελέγχου και 1181(44%) μάρτυρες ελέγχου RDD. Οι γυναίκες συμμετέχοντες κατανάλωσαν συχνότερα βιταμίνες συγκριτικά με τους άντρες. Ογκολογικοί ασθενείς(40%) και μάρτυρες του ελέγχου RDD(54%) λάμβαναν περισσότερο βιταμίνες σε σύγκριση με ασθενείς(32%) και μάρτυρες(44%), ενώ στην ομάδα των συνοδών δεν αναφέρθηκε κάποια διαφορά μεταξύ ογκολογικών και μη. Επίσης, μεγαλύτερη χρήση βιταμινών έκαναν και τα άτομα που διέθεταν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση και ανάπτυξη κλασικής φλεβικής θρόμβωσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως έπαιρναν και ορμόνες. Σύμφωνα με την προσαρμογή σε συγχυτικούς παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής προέκυψε υψηλότερος ο επιπολασμός της χρήσης των ορμονών και της φυσικής

δραστηριότητας και χαμηλότερος στη χρήση στατινών σε όσους καταναλώναν βιταμίνες απ' ότι σε αυτούς που απείχαν από την χρήση βιταμινών. Δεν αναφέρθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των άλλων χαρακτηριστικών και της κατανάλωσης συμπληρωμάτων βιταμινών. Τέλος, τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα συμπληρώματα βιταμινών από τους ασθενείς έχουν θετική επίδραση στη μείωση των παραγόντων κινδύνου για φλεβική θρόμβωση συγκριτικά με τους μάρτυρες του ελέγχου RDD και τους συνοδούς των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, οι μάρτυρες με ελέγχους RDD που έκαναν χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών είχαν κατά 37% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν φλεβική θρόμβωση.[273] Κοινά αποτελέσματα προέκυψαν και κατά τον διαχωρισμό της φλεβικής θρόμβωσης σε ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι περισσότερες μελέτες που διενεργήθηκαν και εξέταζαν την επίδραση διαφόρων βιταμινών όπως το φυλλικό οξύ, οι βιταμίνες C,E,B6,B12 στη μείωση του κινδύνου για φλεβική θρόμβωση, δεν απέδειξαν κάποια θετικά αποτελέσματα στη μείωση μετά από λήψη συμπληρωμάτων του συμπλέγματος Β.[93,133,215,216,218,319] Παρόμοια δεδομένα προέκυψαν κι από μεγάλες κλινικές δοκιμές που έλεγξαν την πρόληψη καρδιαγγειακών διαταραχών και βασικής και υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης, που δεν υπέδειξαν καμία μείωση στη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης μετά από λήψη βιταμινών[93,256] Στην περίπτωση των αντιοξειδωτικών βιταμινών όπως οι βιταμίνες Ε και C παρατηρήθηκε πως με τη συγχρόνηση και των δύο βιταμινών για διάστημα 4 εβδομάδων προκύπτει καλύτερη ενδοθηλιακή λειτουργία και μείωση του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1/πλασμινογόνο ιστού[275] Ωστόσο δεν βρέθηκε κάποια άλλη σχετική έρευνα που να είχε θετικά αποτελέσματα στη μείωση κινδύνου για εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης. Σημαντικό όμως είναι να τονιστεί πως πριν τη συνταγογράφηση και πόσο μάλλον την κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμινών πρέπει να είναι εγγυημένη η ασφάλεια της κατανάλωσης τους. Για παράδειγμα έχει φανεί πως αντιοξειδωτικές βιταμίνες μέσω κάποιων αμυντικών διαδικασιών όπως η απόπτωση, η φαγοφαγία και η αποτοξίνωση μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της θνησιμότητας.[284] Επιπλέον, το φυλλικό οξύ παρά την αξία του για τις εγκυμονούσες, μπορεί να οδηγήσει σε κάποιες περιπτώσεις σε αθηροσκλήρωση κι ακόμη και καρκινοπάθεια.[275,283] Παρεμπιπτόντως, με βάση προηγούμενες μελέτες έχει ειπωθεί η συσχέτιση της sP-σελεκτίνης στο πλάσμα με την ανάπτυξη VTE.[44,285,286,287] Ακόμη η βιβλιογραφία αναφέρει την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης με τη συμμετοχή των αναστολέων P-σελεκτίνης.[246,288,289] Επίσης η πρωτεΐνη P-σελεκτίνη έχει προταθεί ως εναλλακτική προσέγγιση καταπολέμησης της VTE.[45,286,341] Η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP), χαρακτηρίζεται ως μια οξείας φάσης αντιδραστική πρωτεΐνη, η οποία συναντάται σε υψηλά επίπεδα σε καταστάσεις φλεγμονής. Ωστόσο οι απόψεις που έχουν κυριαρχήσει για τη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της hs-CRP και την θρομβογένεσης είναι διχασμένες.[290-292] Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη διεξήχθη στο Καρδιολογικό Κέντρο της Τεχεράνης και απευθυνόταν σε ασθενείς με οξεία φλεβική θρομβοεμβολή κατά τη χρονική περίοδο από το καλοκαίρι του 2012 έως τον Ιανουάριο του 2013. Το δείγμα αποτελούνταν από ενήλικους ασθενείς που είχαν

διαγνωσθεί με DVT ή/και ΠΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόστηκαν ήταν η συνοσηρότητα με άλλες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις παθήσεις, η κύηση, ο καρκίνος, η ύπαρξη λοιμωδών, ηπατικών, και νεφρικές νοσημάτων, η σαρκοείδωση, το ιστορικό συμπληρωμάτων βιταμίνης D και η κατανάλωση ανοσοκατασταλτικών και ανοσορρυθμιστικών φάρμακα. Η ομάδα των ασθενών (n=20) προσδιορίστηκε με το μισό αριθμό συμμετεχόντων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (n=40). Τα δημογραφικά στοιχεία που συλλέχθηκαν ήταν τα εξής: φύλο, ηλικία, βάρος, ύψος, BMI, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό, ιστορικό φαρμάκων, εργαστηριακό έλεγχο και θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρδιαγγειακή νόσο. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε κλασική αγωγή για VTE. Οι ασθενείς των ομάδων τυχαιοποιήθηκαν και η ομάδα μελέτης έλαβε συμπλήρωμα βιταμίνης D3 300.000 IUs με ενδομυϊκή ένεση για διάστημα 4 εβδομάδων. Στόχος της έρευνας ήταν να εξεταστεί το ενδεχόμενο θετικής επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα επίπεδα P-σελεκτίνης στον ορό αίματος των ασθενών με ΕΦΒ. Μάλιστα ήταν η πρώτη μελέτη που ανέλυσε αυτή την υπόθεση.[280] Ωστόσο και αυτή η έρευνα και άλλες παρόμοιες μελέτες που εξέταζαν την επιρροή της συμπληρωματικής βιταμίνης D στα επίπεδα της P-σελεκτίνης και της hs-CRP σε ασθενείς με VTE δεν κατάφεραν να δείξουν στατιστική σημαντικότητα για να επιβεβαιώσουν την αρχική υπόθεση.[275] Ομοίως με προηγούμενα δεδομένα, το ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D στους θρομβοεμβολικούς ασθενείς ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα αγγίζοντας το ποσοστό του 65%.[63,293] Οι Fox et al μέσω μιας συστηματικής ανασκόπησης συμπέραναν πως η CRP δεν αποτελεί έγκυρο δείκτη για την διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολής. Αντίθετα μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της έκβασης της νόσου.[293] Η παρούσα μελέτη φανέρωσε σημαντική μείωση της hs-CRP και στις δύο ομάδες, με την ομάδα ασθενών να εμφανίζει μεγαλύτερη αλλά όχι σημαντική μείωση. Αυτό το συμπέρασμα μπορεί να δικαιολογηθεί από τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας και συνεπώς και τον περιορισμό θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο ρόλος της πρωτεΐνης P-σελεκτίνης στην έκβαση της VTE έχει αναλυθεί επανειλημμένως. Ειδικότερα, μια προοπτική μελέτη κοόρτης απευθυνόμενη σε καρκινοπαθείς ασθενείς έδειξε τη συσχέτιση των υψηλών συγκεντρώσεων της P-σελεκτίνης στην ανάπτυξη της ΦΘ.[285] Αντίστοιχα αποτελέσματα ανέφεραν μια προοπτική μελέτη των Ramacciotti et al και μια μετα-ανάλυση 11 μελετών από τους Antonopoulos et al.[286,293] Επίσης έχει ειπωθεί πως η μείωση των συγκεντρώσεων P-σελεκτίνης έχει επακόλουθη μείωση και στα θρομβωτικά συμβάντα. Βασισμένες σε αυτή την αντίληψη πραγματοποιήθηκαν κάποιες μελέτες που δοκιμάστηκαν σε ζωικά μοντέλα. Για παράδειγμα, οι Myers et al σε μια διαδικασία απολίνωσης ποντικού φλεβικής θρόμβωσης αποκάλυψαν πως κατανάλωση δια του στόματος αναστολέα P-σελεκτίνης μπορεί να οδηγήσει σε εξίσου μείωση της θρόμβωσης.[288] Μια άλλη μελέτη που πειραματίστηκε σε μαμਪούνους με DVT επισήμανε τον προστατευτικό ρόλο του αναστολέα P-σελεκτίνης στη διαδικασία της θρομβογένεσης.[287] Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση σε ζωικά μοντέλα με παρουσία θρομβωτικών επεισοδίων έδειξε τη θετική επίδραση της αναστολής της P-σελεκτίνης στη θρομβόλυση χωρίς την

πρόκληση αιμορραγιών και άλλων ανεπιθύμητων παρενεργειών.[290] Η βιβλιογραφία έχει δείξει πως μείωση των επιπέδων της P-σελεκτίνης μπορεί να οφείλεται σε κάποια φάρμακα, όπως η κατανάλωση στατινών σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο.[293,294] Άλλη μια μελέτη που επιβεβαίωσε τα παραπάνω συμπεράσματα βασίστηκε στη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη για διάρκεια 1 εβδομάδας σε ασθενείς με αγγειακές και θρομβωτικές διαταραχές.[295] Εκτός από τα φάρμακα, υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες, που μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της P-σελεκτίνης όπως για παράδειγμα η ενεργή μορφή της βιταμίνης D(εργοκαλσιφερόλη). Η αντίληψη αυτή υποστηρίχθηκε από μια πιλοτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 40 ασθενείς που λάμβαναν εργοκαλσιφερόλη ως συμπλήρωμα και είχαν τεθεί και σε διαδικασίες αιμοκαθάρσεων.[296] Επίσης, μια διπλά τυφλή σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανέλυσε σε ένα δείγμα ασθενών με ψωριακή αρθρίτιδα την επιρροή της IL-10 στα επίπεδα της P-σελεκτίνης στο αίμα., όπου και επισήμαναν μείωση των επιπέδων αυτής της πρωτεΐνης.[297] Σε παρόμοιο πόρισμα κατέληξαν και οι Zingarelli et al, , οι οποίοι κατά τη μελέτη ποντικών παρατήρησαν πως η ανεπάρκεια της ιντερλευκίνης 10 επιδρά ανοδικά στην έκφραση της P-σελεκτίνης συγκριτικά με τα άγρια τύπου ποντίκια.[298] Αντίθετα, ένα παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα της P-σελεκτίνης είναι το κάπνισμα.[300] Συνοψίζοντας λοιπόν, δεν κατάφερε αυτή η μελέτη να αποδείξει την ολική θετική επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως προς μείωση των τιμών της πρωτεΐνης P-σελεκτίνης. Αυτή η αδυναμία μπορεί να αποδοθεί σε κάποιους περιορισμούς που υπήρχαν.[44] Πρωτίστως ο χρόνος απόδοσης και κορυφαίας δράσης της ενδομυϊκής ένεσης για να καλυφθούν τα απαραίτητα επίπεδα βιταμίνης D και συγκεκριμένα της μορφής D3 ανέρχεται σε 2-4 μήνες, διάστημα που ξεπερνάει κατά πολύ τη διάρκεια της μελέτης(1 μήνας).[301,302] Ο χρόνος μελέτης δεν μπορούσε να παραταθεί αφού υπήρχαν και χρονικοί και οικονομικοί περιορισμοί. Επίσης η ενδομυϊκή χορήγηση της βιταμίνης δημιούργησε κι ένα επιπλέον θέμα, αφού δε μπορούσε να γίνει χρήση της και στην ομάδα ελέγχου. Παρόλο που υπάρχουν κάποιες αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες μια εφάπαξ δόση vitD₃ θα μπορούσε να επιφέρει τιμές επάρκειας βιταμίνης στο αίμα σε διάστημα μικρότερο του 1 μηνός, τα επίπεδα στην τωρινή μελέτη παρά την εφάπαξ δόση δεν κατάφεραν να ανέβουν τόσο ώστε να ξεπεράσουν το στάδιο της ανεπάρκειας. Συνεπώς οι τιμές αυτές δεν επαρκούσαν για να συμβάλλουν στη μείωση της πρωτεΐνης που εξετάζεται. Τέλος το δείγμα ήταν αρκετά μικρό.[280] Εκτός των παραπάνω, υλοποιήθηκε και μια μελέτη, η οποία αξιολόγησε το βαθμό επικινδυνότητας της πνευμονικής εμβολής. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό της ΠΕ ήταν ο PESI(δείκτης βαρύτητας της πνευμονικής εμβολής). Αντίστοιχα, η CT αγγειογραφία (CTA) συμβάλλει στην εκτίμηση του θρόμβου μέχρι και τους περιφερικούς τμηματικούς κλάδους και στον υπολογισμό του CTOI, που δείχνει το μέγεθος του θρόμβου και το επίπεδο της απόφραξης των αρτηριών.[301-303,343] Στην τρέχουσα μελέτη συμμετείχαν 81 ενήλικες ασθενείς έχοντας διαγνωσθεί ήδη με ΠΕ και εξετάστηκαν με CTA. Οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν εισέλθει κατά το χρονικό διάστημα Αύγουστος 2019 έως και Ιανουάριο

2020 στο το ακτινολογικό τμήμα. Τα κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόστηκαν ήταν η παρουσία αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων νόσους, υπερασβεστιαϊμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, σαρκοείδωσης, καρκίνου, υποφωσφαιμικής ραχίτιδας, ανεπάρκειας ενζύμων, προβληματικοί υποδοχείς, ασθενείς με αναποτελεσματική CTA. Κανένας συμμετέχων δεν ανήκε σε κάποια από αυτές τις κατηγορίες και συνεπώς δεν εξαιρέθηκε από τη μελέτη. Στα δημογραφικά στοιχεία που συλλέχθηκαν κάποια αφορούσαν την κλινική κατάσταση και περιλάμβαναν το ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, τον διαβήτη και την υπέρταση και τον εργαστηριακό έλεγχο. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν 45 ασθενείς με πνευμονική εμβολή αποτελώντας την Ομάδα 1 και 36 ασθενείς χωρίς πνευμονική εμβολή αποτελώντας την ομάδα 2.[301] Γενικά όπως έχει αναφερθεί ήδη έχουν θεσπιστεί 3 κατηγορίες συγκεντρώσεων βιταμίνης D, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν και σε αυτή την έρευνα. Οι κατηγορίες αυτές ήταν η επαρκής συγκέντρωση με τιμές $>30\text{ng/ml}$, η ελλιπής με τιμές $21-19\text{ng/ml}$ και η ανεπαρκής $<20\text{ng/ml}$. [306] Οι πάσχοντες με ΠΕ ταξινομήθηκαν σε πέντε ομάδες ανάλογα την ηλικία, το φύλο, τον πυρετό, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό και αναπνευστικό ρυθμό, την οξυγόνωση, το ιστορικό χρόνιας πνευμονικής πάθησης, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη ψυχική κατάσταση και τον υπολογισμό της PESI.[301] Στις πρώτες κατηγορίες ανήκαν οι ασθενείς με παράγοντες χαμηλού κινδύνου και στις υπόλοιπες 3 με παράγοντες υψηλού κινδύνου.[307] Ως προς την ηλικία, το φύλο και τον BMI δεν επισημάνθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0,05$) Στην ομάδα 1, οι ασθενείς ανιχνεύθηκαν με πολύ χαμηλά επίπεδα της τάξεως των $\leq 10\text{ng/ml}$, ενώ αντίθετα στην ομάδα 2 τα επίπεδα ήταν πολύ υψηλότερα. Η ανάλυση PESI κατέταξε το 71% των ασθενών με ΠΕ στις ομάδες υψηλού κινδύνου και αντίστοιχα το 29% στις ομάδες χαμηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, η ποσοτική κατάσταση της βιταμίνης D στο πλάσμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένας βιοχημικός δείκτης που συγχέεται με την ανάπτυξη ΠΕ. Ωστόσο παρατηρήθηκαν κάποιοι περιορισμοί/αδυναμίες στη διεξαγωγή της έρευνας. Ο βασικότερος ήταν το μικρό δείγμα που συλλέχθηκε. Επιπλέον η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης πραγματοποιήθηκε μόνο κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και δεν υπήρξαν δεδομένα πριν και μετά τη νοσηλεία των ασθενών για να συγκριθούν. Λόγω λοιπόν των υπάρχοντων βιβλιογραφικών αποτελεσμάτων, των περιορισμένων δεδομένων από τις RCT για τη συσχέτιση βιταμίνης D-CVD και της πολυπαραγοντικής υπαιτιότητας για την εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου, προτείνεται η διεξαγωγή μεγαλύτερων κλινικών μελετών και δοκιμών για να ελεγχθεί επακριβώς ο ρόλος των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην έκβαση των θρομβοεμβολών.[301] Έτσι, αποφάσισαν οι Scragg, Robert, et al. να διεξάγουν μια έρευνα με μεγάλη συμμετοχή του γενικού πληθυσμού και τη χορήγηση μηνιαίου δοσολογικά μεγάλου συμπληρώματος βιταμίνης D.[308] Σκοπός τους ο περιορισμός και οι αστοχίες προηγούμενων μελετών και στόχος τους η απόδειξη αν θα κατάφερνε το συμπλήρωμα να αποτρέψει την εμφάνιση καρδιαγγειακής πάθησης σε σύγκριση με τη χορήγηση φαρμάκου placebo.[118,309] Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από άτομα ηλικίας 50-84 ετών, κάτοικοι της Ωκλαντ της Νέας Ζηλανδίας, όπου

διέμειναν στη Νέα Ζηλανδία για μια 4ετία καθ' όλη τη διάρκεια δηλαδή της μελέτης και δήλωσαν γραπτώς τη συγκατάθεσή τους.[309] Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η λήψη ήδη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένου του μωρουνέλαιου (>600 IU/ ημέρα σε ηλικία 50-70 ετών, >800 IU/ημέρα για ηλικία 71-84 ετών), η ύπαρξη κάποιας ψυχιατρικής ασθένειας που δεν θα καθιστούσε δύσκολη την προσκόλληση στο πρόγραμμα της μελέτης, ιστορικό νοσογόνων καταστάσεων όπως υπερασβεστιαμίας, η νεφρολιθίαση, η σαρκοείδωση, κάποια πάθηση στον παραθυρεοειδή αδένα ή χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης, συμμετοχή στο πρόγραμμα κάποιας άλλης έρευνας που θα εμπόδιζε την πλήρη και σωστή συμμετοχή στη συγκεκριμένη έρευνα ή επίπεδο ασβεστίου ορού σε τιμή >10,0 mg/dL.[310] Ο αρχικός αριθμός των ατόμων που είχαν δηλώσει συμμετοχή ήταν 8688 στην πορεία διατήρησαν το ενδιαφέρον τους οι 5520, οι οποίοι πέρασαν από το στάδιο της βασικής συνέντευξης που διήρκησε από τις 5 Απριλίου 2011 έως τις 6 Νοεμβρίου 2012. Η συνέντευξη αφορούσε στη λήψη πληροφοριών σχετικές με τη γραπτή συγκατάθεση που κλήθηκαν να συμπληρώσουν, με προσωπικά χαρακτηριστικά όπως (ηλικία, φύλο, φυλή/εθνικότητα, μορφωτικό επίπεδο, επαγγελματική κατάσταση, καθημερινές συνήθειες και τρόπο ζωής όπως κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ τον τελευταίο χρόνο, άσκηση και έκθεση στον ήλιο το τελευταίο τρίμηνο, πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου, λήψη φαρμάκων κατόπιν συνταγής γιατρού και λήψη ιατρικού ιστορικού από γιατρό αναφερόμενο και στις εξής ασθένειες υπέρταση, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία, υπερλιπιδαιμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεβική θρόμβωση και διαβήτη και μέτρηση ύψους βάρους, αρτηριακής πίεσης. Επίσης χρειάστηκε και η λήψη αίματος νηστείας για να ελεγχθεί η συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό και έτσι το ενδεχόμενο υπερασβεστιαμίας, κρατήθηκε όμως μια ποσότητα ορού ώστε μελλοντικά να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της βιταμίνης D και των λιπιδίων. Τα επίπεδα της βιταμίνης D στο πλάσμα των συμμετεχόντων αναλύθηκαν στους 6 έως και στους 36 μήνες παρακολούθησης. Οι τιμές κυμάνθηκαν >20 ng/mL και ήταν υψηλότερες στην ομάδα που χορηγήθηκε το συμπλήρωμα σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Ομοίως, βελτίωση υπήρξε και στις τιμές του ασβεστίου στην ομάδα που έλαβε τη βιταμίνη σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν την άλλη κάψουλα. Μάλιστα μόνο σε 1 άτομο παρουσιάστηκε υπερασβεστιαμία, η οποία οφειλόταν σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ωστόσο, δεν επισημάνθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό όλων των μορφών καρδιαγγειακών παθήσεων μεταξύ των δύο ομάδων που συγκρίθηκαν και μελετήθηκαν. Με την ομάδα της βιταμίνης D να μειώνει το ποσοστό εμφάνισης των CVD κατά 11,8%, ενώ το φάρμακο placebo κατά 11,5%. Περίπου τα ίδια αποτελέσματα ίσχυαν και για τους ασθενείς με ελλιπή επίπεδα βιταμίνης. Επίσης δε σημειώθηκε κάποια διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς το χρόνο μεσολάβησης για την εμφάνιση του πρώτου καρδιαγγειακού συμβάντος. Από την άλλη πλευρά, η κλινική αυτή δοκιμή διέθετε κάποια έντονα προτερήματα με σκοπό να προβάλλει αξιόπιστο πόρισμα Αρχικά το ποσοστό συμμετοχής και παραμονής ως το τέλος ήταν πολύ υψηλό, αγγίζοντας το 87% και με το 84% να δηλώνει ενεργή συμμετοχή και αφοσίωση στην μελέτη. Γεγονός

που φάνηκε κι από την βελτίωση της εργαστηριακής εικόνας της βιταμίνης D έχοντας διπλάσιες συγκεντρώσεις στην ομάδα της βιταμίνης D(>40mg/ml) συγκριτικά με την ομάδα του placebo(20mg/ml). Επίσης μείωσε τα καρδιαγγειακά επεισόδια από 890 σε 596.[308] Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές που τονίζουν την αδυναμία αυτής της μελέτης να ελέγξει τη θετική επίδραση του συμπληρώματος στα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D αλλά επίσης και σε περιπτώσεις καρδιοπάθειας όπως η καρδιακή ανεπάρκεια.[253,309] Άλλοι περιορισμοί που συναντήθηκαν κατά την διεξαγωγή της δοκιμής είναι οι οικονομικοί και κατ' επέκταση και οι χρονικοί. Συγκεκριμένα, η χρηματοδότηση κράτησε 3,3 χρόνια, γεγονός που στάθηκε εμπόδιο στην εκτενέστερη και διαρκέστερη παρακολούθηση των θετικών επιδράσεων των συμπληρωμάτων της βιταμίνης. Τέλος, υπήρξαν κάποια άτομα τα οποία στην πορεία της μελέτης μετανάστευσαν και δεν μπόρεσαν να αξιολογηθούν. Ωστόσο, το ποσοστό αυτών είναι αρκετά μικρό, συνεπώς δεν δημιούργησε μεγάλο πρόβλημα ως προς την έκδοση έγκυρων αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης έδειξαν πως η συγκεκριμένη δοσολογία συμπληρώματος βιταμίνης D και η συχνότητα που χορηγήθηκε δεν ευνόησαν την αποφυγή εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς ήταν ανάλογα με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα.[118,305,309,311] Υπάρχει λοιπόν το ενδεχόμενο, οι μηνιαίες δοσολογίες να μην έχουν τόσο αποτελεσματική επίδραση στην αποτροπή εμφάνισης ασθενειών όσο οι ημερήσιες ή εβδομαδιαίες συστάσεις.[312,313]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συσχέτιση των ανεπαρκών επιπέδων βιταμίνης D με την αύξηση πιθανότητας για εμφάνιση VTE έχει επαληθευθεί από πολλές κλινικές μελέτες κυρίως μάλιστα από RCTs. Αφού μελέτες και σε ανθρώπους και σε ζωικά μοντέλα έδειξαν πως όσοι είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D στο πλάσμα είχαν αναπτύξει ήδη ή διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για να αναπτύξουν φλεβική θρομβοεμβολή. Γνωρίζοντας λοιπόν πόσο συχνή είναι η ανεπάρκεια βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό, προκύπτει και το συμπέρασμα πως η ΦΘΕ είναι εξίσου συχνή πάθηση. Ωστόσο αυτή η συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και θρομβοεμβολής δεν παρουσιάζεται μόνο στον γενικό υγιή πληθυσμό, αφού η επίπτωση της αυξάνεται κατά πολύ στην περίπτωση συνυπάρχουσας νόσου, όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης, τα εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα και άλλες καρδιαγγειακές επιπλοκές πέραν των θρομβώσεων. Μάλιστα σε τέτοιες κλινικές περιπτώσεις η μία πάθηση επιδεινώνει την έκβαση της άλλης και σχηματίζεται έτσι μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ των νοσημάτων. Άλλη μια κατάσταση που εγκυμονεί μεγάλος κίνδυνος θρομβώσεως και λόγω χαμηλών τιμών βιταμίνης D₃, είναι η κύηση, όπου έχουν αποδειχθεί υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας 25(OH)D₃ και VTE στις εγκυμονούσες. Από την άλλη πλευρά, πολλαπλές είναι και οι μελέτες που επιβεβαίωσαν τη θετική επίδραση των

συμπληρωμάτων vitD στον περιορισμό και την έκβαση των ΦΘΕ. Πραγματοποιήθηκαν πολλές δοκιμές και ελέγχθηκαν διαφορετικές δοσολογίες σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Αυτό όμως αποτέλεσε σε κάποιες και περιοριστικό κριτήριο, αφού διαφοροποιήσεις μπορούν να προκύψουν μέχρι και στους ίδιους πληθυσμούς λόγω των γενετικών παραγόντων, πόσο μάλλον σε διαφορετικές εθνότητες. Συνεπώς υπήρξαν μελέτες που δεν απέδωσαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά από τη λήψη ή όχι συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Αυτό έχει αποδοθεί κυρίως στις αδυναμίες και τους περιορισμούς που υπήρξαν κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής διαδικασίας. Γενικά έχει γίνει αντιληπτό, πως οι υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές υστερούσαν σε διάφορα σημεία όπως ο σχεδιασμός της έρευνας, η χρονική διάρκεια, το μέγεθος του δείγματος, η χρονική περίοδος/εποχής, η δοσολογία του συμπληρώματος βιταμίνης D άλλα κοινωνικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Συγκεκριμένα υπάρχουν ελλιπή στοιχεία που να καλύπτουν ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού και να μελετήθηκαν σε βάθος χρόνου. Η διάρκεια της μελέτης είναι χρήσιμο να είναι εκτενής και μακροχρόνια, καθώς η βιταμίνη δρα ως ένας παράγοντας πυρηνικής μεταγραφής και οι ιδιότητες αυτές παρουσιάζονται έπειτα από πολυετή παρακολούθηση. Αυτοί λοιπόν μπορεί να θεωρηθούν από τους βασικούς λόγους ασυμφωνίας των μελετών. Γι' αυτό κρίνεται απαραίτητο να διερευνηθεί περαιτέρω το συγκεκριμένο ερώτημα σε κλινικές μελέτες με πολύ μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων του γενικού πληθυσμού. Επίσης ακόμη καλύτερα αποτελέσματα θα επέφεραν και μετα-αναλύσεις που θα αξιολογούσαν την κατανάλωση της βιταμίνης D₃ με τη μορφή συμπληρώματος στην αποτροπή εμφάνισης VTE ή στη μείωση αυτών των επεισοδίων σε ήδη πάσχοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019 Oct 24;9(11):649
2. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science*. 2013 May 13;4:136.
3. Targher G, Pichiri I, Lippi G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *In Seminars in thrombosis and hemostasis* 2012 Feb (Vol. 38, No. 01, pp. 114-124). Thieme Medical Publishers.
4. Tsuprykov O, Chen X, Hoche CF, Skoblo R, Yin L, Hoche B. Why should we measure free 25 (OH) vitamin D?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018 Jun 1;180:87-104.
5. Brodin EE, Lerstad G, Grimnes G, Brækkan SK, Vik A, Brox J, Svartberg J, Jorde R, Hansen JB. Serum levels of vitamin D are not associated with future risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;109(05):885-90.
6. Chen Y, Kong J, Sun T, Li G, Szeto FL, Liu W, Deb DK, Wang Y, Zhao Q, Thadhani R, Li YC. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses inflammation-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 by blocking nuclear factor-κB activation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2011 Mar 15;507(2):241-7.

7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*. 2016 Jan;96(1):365-408.
8. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Oct 1;84(4):694-7.
9. Oliveri B, Mastaglia SR, Brito GM, Seijo M, Keller GA, Somoza J, Diez RA, Di Girolamo G. Vitamin D₃ seems more appropriate than D₂ to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. *European journal of clinical nutrition*. 2015 Jun;69(6):697-702.
10. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012 Jun 1;95(6):1357-64.
11. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug 1;122(2):398-417.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
13. Chiuso-Minicucci F, Ishikawa LL, Mimura LA, Fraga-Silva TF, França TG, Zorzella-Pezavento SF, Marques C, Ikoma MR, Sartori A. Treatment with vitamin D/MOG association suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2015 May 12;10(5):e0125836.
14. Handono K, Sidarta YO, Pradana BA, Nugroho RA, Hartono IA, Kalim H, Endharti AT. Vitamin D prevents endothelial damage induced by increased neutrophil extracellular traps formation in patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Medica Indonesiana*. 2016 May 16;46(3).
15. SCRAGG R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *International Journal of Epidemiology*. 1981 Dec 1;10(4):337-41.
16. AÇIKGÖZ B, Bozkurt E. The role of vitamin D deficiency and thyroid dysfunction on blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021 Jan 5;5(5):529-33.
17. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G, Minuto F, Ferone D. Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clinical endocrinology*. 2013 Oct;79(4):457-63.
18. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Dec 1;80(6):1678S-88S.
19. Stach K, Kälisch AI, Nguyen XD, Elmas E, Kravlev S, Lang S, Weiss C, Borggrefe M, Kälisch T. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology*. 2011 Jun 1;118(2):107-15.
20. Yang J, Zheng YA, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. 2020 May 1;94:91-5.
21. Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's disease: neurocognition to therapeutics. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 Aug 17;2015.
22. Aihara KI, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, Hayashi H, Yamada Y, Endoh F, Fujimura M, Yoshida T. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Aug 20;279(34):35798-802.

23. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of hypertension*. 2007 Jul 1;20(7):713-9.
24. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005 Aug 1;26(5):662-87.
25. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Comprehensive Physiology*. 2011 Jan 17;6(2):561-601.
26. Li YC, Chen Y, Du J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015 Apr 1;148:179-83.
27. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979 Dec 7;206(4423):1188-90.
28. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ, O'Riordan JL. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D₃ metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology*. 1987 Aug;61(4):457.
29. Cross D, Craven M, Yale S. C-B4-02: determining genetic risk factors for post-hospitalization development of deep-vein thrombosis. *Clinical Medicine & Research*. 2010 Dec 1;8(3-4):202-.
30. Glimcher LH, Bhalla AK, Amento EP, Serog B. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits antigen-induced T cell activation. *The Journal of Immunology*. 1984 Nov 1;133(5):2808-.
31. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983 Sep 16;221(4616):1181-3.
32. Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, Muüschen A, Mirmohammadsadegh A, Ruzicka T. 1, 25-(OH) 2-vitamin D₃ and calcipotriol induce IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflammation Research*. 1997 Jan;46:32-4.
33. Ponlapat Rojnuckarin MD. Protein S deficiency is common in a healthy Thai population. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(4):S249-54.
34. Bobryshev YV. Vitamin D₃ suppresses immune reactions in atherosclerosis, affecting regulatory T cells and dendritic cell function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010 Dec 1;30(12):2317-9.
35. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Apr;83(4):754-9.
36. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood reviews*. 2009 Sep 1;23(5):225-9.
37. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008 Feb 21;451(7181):914-8.
38. Koupnova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *European heart journal*. 2017 Mar 14;38(11):785-91.
39. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood transfusion*. 2011 Apr;9(2):120.
40. Franchini M, Mannucci PM. Association between venous and arterial thrombosis: clinical implications. *European journal of internal medicine*. 2012 Jun 1;23(4):333-7.
41. Tai YF. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2003 Jul 1;349(4):401-2.
42. Margetic S. Inflammation and hemostasis. *Biochemia medica*. 2012 Feb 15;22(1):49-62.

43. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama R, Hirosawa S. Anticoagulant effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998 Jul 1;92(1):160-7.
44. Frenette PS, Denis CV, Weiss L, Jurk K, Subbarao S, Kehrel B, Hartwig JH, Vestweber D, Wagner DD. P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet–endothelial interactions in vivo. *The Journal of experimental medicine*. 2000 Apr 17;191(8):1413-22.
45. Gremmel T, Ay C, Seidinger D, Pabinger I, Panzer S, Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Journal of vascular surgery*. 2011 Dec 1;54(6):48S-55S.
46. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic medicine*. 2008 Mar;25(3):320-5.
47. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *Journal of vascular research*. 2007 Jan 1;44(1):11-8.
48. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2006 May 1;186(1):20-8.
49. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Inflammation and hemostasis: a bidirectional interaction. *Clinical Laboratory*. 2007 Jan 1;53(1/2):63.
50. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2006 Oct (Vol. 32, No. 07, pp. 651-658). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
51. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2008 Nov (Vol. 34, No. 08, pp. 747-761). © Thieme Medical Publishers.
52. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB, Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *The American journal of cardiology*. 2010 Oct 1;106(7):963-8.
53. Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *American journal of epidemiology*. 2009 Oct 15;170(8):1032-9.
54. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical endocrinology*. 2011 Nov;75(5):575-84.
55. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503-11.
56. Khademvatani K, Hossein Seyyed-Mohammadzad M, Akbar M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. *International Journal of General Medicine*. 2014;7:303-9
57. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009 Jul 1;205(1):255-60.
58. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, Eaton CB. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular

- disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012 Nov;5(6):819-29.
59. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007 May 1;49(5):1063-9.
 60. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Dec 9;52(24):1949-56.
 61. Pecheniuk NM, Marsh NA, Walsh TP, Dale JL. Use of first nucleotide change technology to determine the frequency of factor V Leiden in a population of Australian blood donors. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 1997 Nov 1;8(8):491-6.
 62. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, März W. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*. 2008 Sep 1;39(9):2611-3.
 63. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009 Apr 1;7(4):605-10.
 64. Wu WX, He DR. 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 Dec;24(9_suppl):69S-75S.
 65. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sørensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *British Journal of Nutrition*. 2001 Aug;86(S1):S97-103.
 66. Gallerani1ABCDE M, Boari2ABCDE B, de Toma1BCEF D, Salmi2BCEF R, Manfredini1ABCDEF R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit*. 2004;10(5):196.
 67. Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, Manfredini R. Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia-Romagna region, Italy. *Chronobiology international*. 2007 Jan 1;24(1):143-60.
 68. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Dec 1;80(6):1645-9.
 69. Tyagi T, Ahmad S, Gupta N, Sahu A, Ahmad Y, Nair V, Chatterjee T, Bajaj N, Sengupta S, Ganju L, Singh SB. Altered expression of platelet proteins and calpain activity mediate hypoxia-induced prothrombotic phenotype. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014 Feb 20;123(8):1250-60.
 70. Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, Chatterjee T, Tyagi T, Kumari B, Khan N, Nair V, Bajaj N, Sharma M, Ashraf MZ. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017 May 2;114(18):4763-8.
 71. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18 791 participants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Mar 1;11(3):423-31.
 72. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh SR, Forouzanfar MH, Bahrami A, Omrani GR, Nabipour I, Rajabian R, Hossein-Nezhad A, Hemami MR, Keshtkar AA. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. *Iranian Journal of Public Health*. 2008:72-8.

73. Kaykhaei MA, Hashemi M, Narouie B, Shikhzadeh A, Rashidi H, Moulaei N, Ghavami S. High prevalence of vitamin D deficiency in Zahedan, southeast Iran. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011 Apr 1;58(1):37-41.
74. Keenan CR, White RH. Age as a risk factor for venous thromboembolism after major surgery. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2005 Sep 1;11(5):398-402.
75. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. In *Mayo Clinic Proceedings* 2011 Jan 1 (Vol. 86, No. 1, pp. 50-60). Elsevier.
76. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *The American journal of cardiology*. 2012 Feb 1;109(3):359-63.
77. Wu-Wong JR. Are vitamin D receptor activators useful for the treatment of thrombosis?. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000). 2009 Sep 1;10(9):919-27.
78. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020 Apr;18(4):844-7.
79. Nowak-Gottl U, Kosch A. Factor VIII, D-dimer, and thromboembolism in children. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1051-3.
80. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, Grillo P, Hou L, Giacomini S, Bonzini M, Lanzani G, Mannucci PM, Bertazzi PA, Schwartz J. Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *Journal of Thrombosis and haemostasis*. 2007 Feb 1;5(2):252-60.
81. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007 Apr 1;5(4):692-9.
82. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Archives of internal medicine*. 1994 Apr 25;154(8):861-6.
83. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, Prins MH, Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 10;348(15):1435-41.
84. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA, Mannucci PM, Schwartz J. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Archives of internal medicine*. 2008 May 12;168(9):920-7.
85. Dalen JE. Particulate air pollution exposure and risk of venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 2008 Dec 8;168(22):2497.
86. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Air pollution and coagulation testing: a new source of biological variability?. *Thrombosis research*. 2008 Jan 1;123(1):50-4.
87. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I et al (2007) Air pollution, smoking, and plasma homocysteine. *Environ Health Perspect* 115:176–181.
88. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *British journal of haematology*. 2005 Feb;128(4):513-9.
89. Ploumis A, Ponnappan RK, Maltenfort MG, Patel RX, Bessey JT, Albert TJ, Harrop JS, Fisher CG, Bono CM, Vaccaro AR. Thromboprophylaxis in patients with acute spinal injuries: an evidence-based analysis. *JBJS*. 2009 Nov 1;91(11):2568-76.
90. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis—current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology*. 2010 Jun;149(6):824-33.

91. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *The American journal of pathology*. 1969 Jul;56(1):111.
92. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clinica chimica acta*. 2011 Aug 17;412(17-18):1493-514.
93. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos GM. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):139-44.
94. JG R. Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*.. 2007;146:761-7.
95. Remacha AF, Souto JC, Piñana JL, Sardà MP, Queralto JM, Martí-Fabregas J, García-Moll X, Fernández C, Rodríguez A, Cuesta J. Vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and thrombosis: a case and control study. *International journal of hematology*. 2011 Apr;93:458-64.
96. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RYL, Buring JE. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism. *Circulation* 2007;116:1497–503.
97. Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bulletin of the World health Organization*. 2005;83:100-8.
98. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2013 Jan 18;346.
99. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2019 Aug 12;366.
100. Dehghani K, Nowrouzi A, Pourdavood AH, Rahmanian Z. Effect of Vitamin D deficiency in lower extremity and pulmonary venous thromboembolism. *Biomedical Research and Therapy*. 2019 Apr 29;6(4):3107-12.
101. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney international*. 2011 Apr 1;79(7):715-29.
102. Korzonek-Szlacheta I, Hudzik B, Nowak J, Szkodzinski J, Nowak J, Gąsior M, Zubelewicz-Szkodzinska B. Mean platelet volume is associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with stable coronary artery disease. *Heart and Vessels*. 2018 Nov;33:1275-81.
103. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Hamishehkar H, Mesgari-Abbasi M, Dousti S, Entezari-Maleki T. The effect of treatment of vitamin D deficiency on the level of P-selectin and hs-CRP in patients with thromboembolism: a pilot randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Jan;57(1):40-7.
104. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, Kaski JC, Banerjee D. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PloS one*. 2014 Mar 19;9(3):e91363.
105. Beer TM, Venner PM, Ryan CW, Petrylak DP, Chatta G, Dean Ruether J, Chi KN, Curd JG, DeLoughery TG. High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients. *British journal of haematology*. 2006 Nov;135(3):392-4.
106. Koyama T, Hirosawa S. Anticoagulant effects of synthetic retinoids and activated vitamin D3. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1998 Jun (Vol. 24, No. 03, pp. 217-226). Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.

107. Maillard CH, Berruyer MI, Serre CM, Amiral JE, Dechavanne MA, Delmas PD. hrombomodulin is synthesized by osteoblasts, stimulated by 1, 25-(OH) 2D3 and activates protein C at their cell membrane. *Endocrinology*. 1993 Aug 1;133(2):668-74.
108. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2867-72.
109. Bonakdaran S, F Nejad A, Abdol-Reza V, Hatefi A, Shakeri M. Impact of oral 1, 25-dihydroxy vitamin D (calcitriol) replacement therapy on coronary artery risk factors in type 2 diabetic patients. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2013 Dec 1;13(4):295-300.
110. Chung J, Koyama T, Ohsawa M, Shibamiya A, Hoshi A, Hirosawa S. 1, 25 (OH) 2D3 blocks TNF-induced monocytic tissue factor expression by inhibition of transcription factors AP-1 and NF- κ B. *Laboratory investigation*. 2007 Jun 1;87(6):540-7.
111. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
112. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, Porojnicu AC, Reichrath J, Zittermann A. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2009 Feb 1;99(2-3):104-13.
113. Grant WB, Schwalfenberg GK, Genuis SJ, Whiting SJ. An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Molecular nutrition & food research*. 2010 Aug;54(8):1172-81.
114. Tator CH, Duncan EG, Edmonds VE, Lapczak LI, Andrews DF. Complications and costs of management of acute spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1993 Nov;31(11):700-14.
115. Stricker H, Bianda FT, Guidicelli-Nicolosi S, Limoni C, Colucci G. Effect of a single, oral, high-dose vitamin D supplementation on endothelial function in patients with peripheral arterial disease: a randomised controlled pilot study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012 Sep 1;44(3):307-12.
116. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683-90.
117. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 3;380(1):33-44.
118. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):846-54.
119. Newmark HL, Heaney RP. Calcium, vitamin D, and risk reduction of colorectal cancer. *Nutrition and cancer*. 2006 Sep 1;56(1):1-2.
120. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl. J Med*. 2006;354 (7):684-696.
121. CDC Covid-19 Response Team, CDC COVID-19 Response Team, CDC COVID-19 Response Team, Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, Ritchey M, Roguski K. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020 Apr 3;69(13):382-6.

- 122.Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity*. 2020 Jun 1;28(6):1005.
- 123.Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The lancet respiratory medicine*. 2020 Apr 1;8(4):e21.
- 124.Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):896-7.
- 125.Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020 Oct;36(7):e33213321.
- 126.Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M, LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity Study Group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020 Jul;28(7):1195-9.
- 127.Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *European journal of epidemiology*. 2013 Mar;28:205-21.
- 128.Pereira-Santos M, Costa PD, Assis AD, Santos CD, Santos DD. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015 Apr;16(4):341-9.
- 129.Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013 May 1;36(5):1422-8
- 130.Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian CD, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*. 2020 Jun 16;75(23):2950-73.
- 131.Urrutia-Pereira M, Solé D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015 Jan;33:104-13.
- 132.Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann E, Friedman JM. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1993 Nov 11;149(9):1239.
- 133.van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Aug 1;84(2):350-3.
- 134.Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 Dec 1;1(12):2463-5.
- 135.Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl 6): 381S–453S
- 136.Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632–634
- 137.Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
- 138.Bullano MF, Willey V, Hauch O, Wygant G, Spyropoulos AC, Hoffman L. Longitudinal evaluation of health plan cost per venous thromboembolism or bleed event in patients with a prior venous thromboembolism event during hospitalization. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2005 Oct;11(8):663-73.
- 139.Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2007 May 1;62(2):126-36.

140. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ni Ainle F. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Current Oncology*. 2014 Jun;21(3):134-43.
141. Regina S, Valentin JB, Lachot S, Lemarié E, Rollin J, Gruel Y. Increased tissue factor expression is associated with reduced survival in non-small cell lung cancer and with mutations of TP53 and PTEN. *Clinical chemistry*. 2009 Oct 1;55(10):1834-42.
142. Rong Y, Post DE, Pieper RO, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. *Cancer research*. 2005 Feb 15;65(4):1406-13.
143. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2000 Mar 27;160(6):809-15.
144. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005 Dec 15;104(12):2822-9.
145. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007 Nov 15;110(10):2339-46.
146. White RH, Dager WE, Zhou H et al. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96:267–273.
147. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):648-55.
148. Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, Bailey KR, Heit JA. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thrombosis research*. 2015 Mar 1;135(3):472-8.
149. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
150. Park LC, Woo SY, Kim S, Jeon H, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. *Thrombosis research*. 2012 Sep 1;130(3):e6-12.
151. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(04):575-9.
152. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Oct 1;21(19):3665-75.
153. Thaler J, Ay C, Mackman N et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost* 2012;10:1363–1370.
154. Zwicker JJ, Liebman HA, Neuberger D et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009;15:6830–6840.
155. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *The Journal of nutrition*. 2007 Feb 1;137(2):447-52.
156. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *The Journal of nutrition*. 2005 Feb 1;135(2):317-22.

- 157.Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2011 Dec;18(6):371.
- 158.Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. British Journal of Nutrition. 2009 Sep;102(6):876-81.
- 159.Krieger JP, Cabaset S, Canonica C, Christoffel L, Richard A, Schröder T, von Wattenwyl BL, Rohrmann S, Lötscher KQ. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in the third trimester of pregnancy: a multicentre study in Switzerland. British Journal of Nutrition. 2018 Feb;119(3):299-309.
- 160.Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. American journal of obstetrics and gynecology. 2010 May 1;202(5):429-e1.
- 161.Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. The American journal of clinical nutrition. 2006 Aug 1;84(2):273-.
- 162.Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G (2009) Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. J ClinResPediatrEndocrinol 1(6):266–269. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v1i6.266>.
- 163.Jiang L, Xu J, Pan S, Xie E, Hu Z, Shen H. High prevalence of hypovitaminosis D among pregnant women in southeast China. Acta Paediatrica. 2012 Apr;101(4):e192-4.
- 164.Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, Liu G, Niu Y, Wu J, Zhang W, Zhang J. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. Public health nutrition. 2013 Apr;16(4):687-92.
- 165.Dovnik A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. Nutrients. 2018 Jul 5;10(7):867.
- 166.Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1997 May 1;73(1):31-6.
- 167.Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thrombosis and haemostasis. 1998;79(06):1166-70.
- 168.Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Annals of internal medicine. 2005 Nov 15;143(10):697-706.
- 169.Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. Journal of bone and mineral research. 2011 Oct;26(10):2341-57.
- 170.Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2010 May;29:489-96.
- 171.Bonner L, Coker E, Wood L. Preventing venous thromboembolism through risk assessment approaches. British journal of nursing. 2008 Jun 26;17(12):778-82.
- 172.White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003 Jun 17;107(23_suppl_1):I-4.

173. Takura H. Racial disparities in risk factors for thrombosis. *Current opinion in hematology*. 2005 Sep 1;12(5):364-9.
174. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Annals of internal medicine*. 1998 May 1;128(9):737-740.
175. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(02):298-305.
176. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Pharmacogenetics of vitamin K antagonists: useful or hype?. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2009 May 1;47(5):503-15.
177. Cheuk BL, Cheung GC, Cheng SW. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *Journal of British Surgery*. 2004 Apr;91(4):424-8.
178. Hooper WC, Lally C, Austin H, Benson J, Dilley A, Wenger NK, Whitsett C, Rawlins P, Evatt BL. The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans. *Chest*. 1999 Oct 1;116(4):880-6.
179. Dhillon KS, Askander A, Doraisamy S. Postoperative deep-vein thrombosis in Asian patients is not a rarity: a prospective study of 88 patients with no prophylaxis. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 1996 May 1;78(3):427-30.
180. Mok CK, Hoaglund FT, Rogoff SM, Chow SP, Ma A, Yau AC. The incidence of deep vein thrombosis in Hong Kong Chinese after hip surgery for fracture of the proximal femur. *British Journal of Surgery*. 1979 Sep;66(9):640-2.
181. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, Archararit N, Rachakom B, Atamasirikul K, Tiraganjana A. Risk factors of venous thromboembolism in Thai patients. *International journal of hematology*. 2007 Dec;86:397-402.
182. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, Van Der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994 May 5;369(6475):64-7.
183. Biswas A, Bajaj J, Ranjan R, Meena A, Akhter MS, Yadav BK, Sharma V, Saxena R. Factor V Leiden: is it the chief contributor to activated protein C resistance in Asian-Indian patients with deep vein thrombosis?. *Clinica Chimica Acta*. 2008 Jun 1;392(1-2):21-4.
184. Fujimura H, Kambayashi JI, Monden M, Kato H, Miyata T. Coagulation factor V Leiden mutation may have a racial background. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;74(11):1381-2.
185. Hamasaki N, Kanaji T. Clinical role of protein S deficiency in Asian population. *Recent advances in thrombosis and hemostasis 2008*. 2008:597-613.
186. ZJ, Ping T, Lei Y, Li L, Ming SY, Jing W. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2006 Apr;28(2):111-6.
187. Kim TM, Kim JS, Han SW, Hong YS, Kim I, Ha J, Kim SJ, Chung JW, Park JH, Lee D, Park S. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism: a single institute experience in Korea. *Thrombosis research*. 2009 Jan 1;123(3):436-43.
188. Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thrombosis research*. 1997 Aug 15;87(4):377-85. Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Res* 87:377-385. doi:10.1016/S0049-3848(97)00141-2.
189. Shen MC, Lin JS, Tsay W. Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factors associated with thrombosis in Chinese venous thrombophilic patients in Taiwan. *Thrombosis research*. 2000 Sep 1;99(5):447-52.

190. Ko YL, Hsu LA, Hsu TS, Tsai CT, Teng MS, Wu S, Chang CJ, Lee YS. Functional polymorphisms of FGA, encoding α fibrinogen, are associated with susceptibility to venous thromboembolism in a Taiwanese population. *Human genetics*. 2006 Mar;119:84-91.
191. Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D, Hamasaki N. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clinical biochemistry*. 2005 Oct 1;38(10):908-15.
192. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis & Rheumatism*. 2005 Sep;52(9):2774-82.
193. Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thrombosis research*. 2009 May 1;124(1):14-8.
194. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Dec 1;64(12):1671-6.
195. Ferdinand KC. Cardiovascular disease in blacks: can we stop the clock?. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008 May;10(5):382-9.
196. Carter AM, Catto AJ, Kohler HP, Ariëns RA, Stickland MH, Grant PJ. α -Fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000 Aug 1;96(3):1177-9.
197. James A. Allelic frequencies of thrombophilic polymorphisms among African-Americans. *J Thromb Haemost*. 2003;1(suppl):P0946.
198. Mwangi J. Blood group distribution in an urban population of patient targeted blood donors. *East African medical journal*. 1999 Nov 1;76(11):615-8.
199. Rasmussen-Torvik LJ, Cushman M, Tsai MY, Zhang Y, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. The association of α -fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism in the LITE study. *Thrombosis research*. 2007 Jan 1;121(1):1-7.
200. Dilley A, Austin H, Hooper WC, El-Jamil M, Whitsett C, Wenger NK, Benson J, Evatt B. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1998 Dec 1;132(6):452-5.
201. Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 Jan 1;1(1):80-7.
202. Hooper WC, Roberts S, Dowling N, Austin H, Lally C, Whitsett C. The prevalence of the prothrombin gene variant C20209T in African-Americans and Caucasians and lack of association with venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2006 Jan 1;118(6):767-8.
203. Rahimy MC, Krishnamoorthy R, Ahouignan G, Laffan M, Vulliamy T. The 20210A allele of prothrombin is not found among sickle cell disease patients from West Africa. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;79(02):444-5.
204. Warshawsky I, Hren C, Sercia L, Shadrach B, Deitcher SR, Newton E, Kottke-Marchant K. Detection of a novel point mutation of the prothrombin gene at position 20209. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2002 Sep 1;11(3):152-6.
205. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. In *Seminars in vascular medicine* 2001 (Vol. 1, No. 01, pp. 007-026). Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.: + 1 (212) 584-4662.
206. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet (Lodon, England)*. 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.

207. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)[see comments].
208. Svensson PJ, Zöller B, Mattiasson I, Dahlbäck B. The factor V R506Q mutation causing APC resistance is highly prevalent amongst unselected outpatients with clinically suspected deep venous thrombosis. *Journal of internal medicine*. 1997;241(5):379-85.
209. Tosi A, Rodeghiero F, Missiaglia E, Gatto E. The VITA project: phenotypic resistance to activated protein C and FV Leiden mutation in the general population. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(08):859-63.
210. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(04):706-8.
211. Zalavras CG, Giotopoulou S, Dokou E, Mitsis M. Prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in Northwestern Greece and association with venous thromboembolism. *International angiology*. 2003 Mar 1;22(1):55.
212. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 1998 Mar 21;316(7135):894-8.
213. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *New England Journal of Medicine*. 1999 May 13;340(19):1449-54.
214. Mezzano D, Leighton F, Martínez C, Marshall G, Cuevas A, Castillo O, Panes O, Munoz B, Perez DD, Mizon C, Rozowski J. Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2001 Jun;55(6):444-51.
215. Tucker KL, Olson B, Bakun P, Dallal GE, Selhub J, Rosenberg IH. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B-6, and vitamin B-12 increases vitamin concentrations and reduces homocysteine concentrations: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 May 1;79(5):805-11.
216. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs Jr DR, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):188-95.
217. Bergqvist D. Geographical aspects of postoperative venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Jan 1;3(1):26-7.
218. Ho CH, Chwang LC, Hwang BH. The influence of high fat diet on the fibrinolytic activity. *Thrombosis research*. 1995 Feb 1;77(3):201-8.
219. Okuyama T, Shibata S, Hoson M, Kawada T, Osada H, Noguchi T. Effect of oriental plant drugs on platelet aggregation; III. Effect of Chinese drug "Xiebai" on human platelet aggregation. *Planta medica*. 1986 Jun;52(03):171-5.
220. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(01):59-63.
221. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, Heinze G, Kyrle PA. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 2008 Aug 11;168(15):1678-83.
222. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *Jama*. 1997 Feb 26;277(8):642-5.
223. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *The lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):981-3.

224. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Archives of internal medicine*. 2004 May 10;164(9):963-8.
225. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *The American journal of medicine*. 2008 Nov 1;121(11):935-42.
226. Samama MM, Sirius Study Group. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Archives of internal medicine*. 2000 Dec 11;160(22):3415-20.
227. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *The Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1075-9.
228. Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR. The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. *International journal of clinical practice*. 2013 Jan;67(1):97-.
229. Jansen JM, Lijfering WM, Sprenger HG, van der Meer J, van Pampus MG. Venous thromboembolism in HIV-positive women during puerperium: a case series. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2008 Jan 1;19(1):95-7.
230. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, Hooper WC. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007 Aug 1;110(3):908-12.
231. Bailey AL, Scantlebury DC, Smyth SS. Thrombosis and antithrombotic therapy in women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009 Mar 1;29(3):284-8.
232. Proctor MC, Wainess RM, Henke PK, Upchurch GR, Wakefield TW. Venous thromboembolism: regional differences in the nationwide inpatient sample, 1993 to 2000. *Vascular*. 2004 Nov 1;12(6):374-80.
233. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine*. 1998 Mar 23;158(6):585-93.
234. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of internal medicine*. 1992 Aug;232(2):155-160.
235. Oger E, EPI-GETBO study group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(05):657-60.
236. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine*. 1991 May 1;151(5):933-8.
237. Moores L, Bilello KL, Murin S. Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clinics in chest medicine*. 2004 Jun 1;25(2):281-97.
238. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Apr 1;6(4):632-7.
239. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama*. 2004 Oct 6;292(13):1573-80.
240. Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. *Current opinion in hematology*. 2007 Sep 1;14(5):488-93.

- 241.Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jun 17;350(25):2558-63.
- 242.Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Dec;2(12):2152-5.
- 243.McRae S, Tran H, Schulman S. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: A meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 2007 Feb 1;45(2):436.
- 244.De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110(10):697-705.
- 245.Entezari-Maleki T, Talasaz AH, Salarifar M, Hadjibabaie M, Javadi MR, Bozorgi A, Jenab Y, Boroumand MA, Gholami K. Plasma vitamin D status and its correlation with risk factors of thrombosis, P-selectin and hs-CRP level in patients with venous thromboembolism; the first study of Iranian population. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2014;13(1):319.
- 246.Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught Jr RE, Haley Jr EC. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *Stroke*. 1998 Feb;29(2):447-53.
- 247.Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology*. 1998 Jun 1;50(6):1683-8.
- 248.Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke*. 2004 Oct 1;35(10):2320-5.
- 249.Dennis M, Mordi N, Graham C, Sandercock P. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Nov 1;9(11):2193-200.
- 250.De Silva DA, Pey HB, Wong MC, Chang HM, Chen CP. Deep vein thrombosis following ischemic stroke among Asians. *Cerebrovascular Diseases*. 2006 Aug 30;22(4):245-50.
- 251.Donneyong MM, Hornung CA, Taylor KC, Baumgartner RN, Myers JA, Eaton CB, Gorodeski EZ, Klein L, Martin LW, Shikany JM, Song Y. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. *Circulation: Heart Failure*. 2015 Jan;8(1):49-56.
- 252.De Silva DA, Talabucon LP, Ng EY, Ang ES, Tan EK, Lee WL. Vitamin D deficiency and its relation to underlying stroke etiology in ethnic Asian ischemic stroke patients.
- 253.Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*. 2006 Jan 1;37(1):243-5.
- 254.Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, Wang YL, Hussain M, Sun HX, Wang AX, Zhao XQ, Dong KH, Wang CX, He W. Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014 May;20(5):403-10.
- 255.Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach H, Meroni PL, Tincani A, Doria A, Cervera R, Miesbach W, Stojanovich L, Barak V. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 Jan 1;70(1):145-50.
- 256.Sachdev U, Teodorescu VJ, Shao M, Russo T, Jacobs TS, Silverberg D, Carroccio A, Ellozy SH, Marin ML. Incidence and distribution of lower extremity deep vein thrombosis in rehabilitation patients: implications for screening. *Vascular and endovascular surgery*. 2006 May;40(3):205-11.

- 257.Szodoray P, Tarr T, Bazso A, Poor G, Szegedi G, Kiss E. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011 Mar 1;40(2):122-6.
- 258.Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 21;369(21):1991-2000.
- 259.Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Merli GJ, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1998 Nov 1;114(5):531S-60S.
- 260.Devivo MJ. Long-term survival and causes of death. *Spinal cord injury*. 1995:289-316.
- 261.Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *New England Journal of Medicine*. 1994 Dec 15;331(24):1601-6.
- 262.Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001 Jan 1;119(1):132S-75S.
- 263.Green D, Chen D, Chmiel JS, Olsen NK, Berkowitz M, Novick A, Alleva J, Steinberg D, Nussbaum S, Tolotta M, Weller KA. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury: role of low molecular weight heparin. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994 Mar 1;75(3):290-2.
- 264.Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T, Chen D, Fenton L, Yarkony GM, Meyer Jr PR. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Annals of Internal Medicine*. 1990 Oct 15;113(8):571-4.
- 265.Merli GJ, Crabbe S, Paluzzi RG, Fritz D. Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1993 Nov 1;74(11):1199-205.
- 266.Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, Weitz HH, Henzes JH, Park CH, Jaweed MM. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1988 Sep;69(9):661-4.
- 267.Myllynen P, Kammonen M, Rokkanen P, Böstman O, Lalla M, Laasonen E. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute spinal cord injury: a comparison with nonparalyzed patients immobilized due to spinal fractures. *The Journal of trauma*. 1985 Jun 1;25(6):541-3.
- 268.Statements PC. Prevention of venous thromboembolism in individuals with spinal cord injury: clinical practice guidelines for health care providers. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2016;22(3):209-40.
- 269.Moscarelli L, Zanazzi M, Bertoni E, Caroti L, Rosso G, Farsetti S, Annunziata F, Paudice N, Salvadori M. Renin angiotensin system blockade and activated vitamin D as a means of preventing deep vein thrombosis in renal transplant recipients. *Clinical nephrology*. 2011 May 1;75(5):440-50.
- 270.Oleson CV, Patel PH, Wuermser LA. Influence of season, ethnicity, and chronicity on vitamin D deficiency in traumatic spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2010 Jan 1;33(3):202-13.
- 271.Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *Journal of Infection*. 2011 Nov 1;63(5):321-6.
- 272.Nemunaitis GA, Mejia M, Nagy JA, Johnson T, Chae J, Roach MJ. A descriptive study on vitamin D levels in individuals with spinal cord injury in an acute inpatient rehabilitation setting. *PM&R*. 2010 Mar 1;2(3):202-8.

273. Vučković BA, Van Rein N, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Lijfering WM. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015 Mar 1;101(3):606-12.
274. Barbonetti A, Sperandio A, Micillo A, D'Andrea S, Pacca F, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Independent association of vitamin D with physical function in people with chronic spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016 May 1;97(5):726-32.
275. Coskun Benlidayi I, Basaran S, Seydaoglu G, Guzel R. Vitamin D profile of patients with spinal cord injury and post-stroke hemiplegia: All in the same boat. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2016 Jan 1;29(2):205-10.
276. Maïmoun L, Fattal C, Sultan C. Bone remodeling and calcium homeostasis in patients with spinal cord injury: a review. *Metabolism*. 2011 Dec 1;60(12):1655-63.
277. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2016 Oct 1;104(4):1039-51.
278. Theiler R, Bischoff H, Tyndall A, Stähelin HB. Elevated PTH levels in hypovitaminosis D are more rapidly suppressed by the administration of 1, 25-dihydroxy-vitamin D3 than by vitamin D3. *International Journal for Vitamin and Nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*. 1998 Jan 1;68(1):36-41.
279. Gholami K, Talasaz AH, Entezari-Maleki T, Salarifar M, Hadjibabae M, Javadi MR, Dousti S, Hamishehkar H, Maleki S. The effect of high-dose vitamin D3 on soluble P-selectin and hs-CRP level in patients with venous thromboembolism: a randomized clinical trial. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Jul;22(5):483-9.
280. Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996.
281. Pierides AM. Pharmacology and therapeutic use of vitamin D and its analogues. *Drugs*. 1981 Apr;21:241-56.
282. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, Burke CA, McKeown-Eyssen GE, Baron JA. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Mar 18;101(6):432-5.
283. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, De Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *Bmj*. 2014 Jun 17;348.
284. Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, Tengler T, Koder S, Kaider A, Panzer S, Quehenberger P, Pabinger I, Mannhalter C. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clinical chemistry*. 2007 Jul 1;53(7):1235-43.
285. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, Kornek G, Marosi C, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008 Oct 1;112(7):2703-8.
286. Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, Vandy F, Ballard-Lipka N, Stabler C, Baker N, Guire KE, Rectenwald JE, Henke PK, Myers Jr DD. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Aug;17(4):425-31.

287. Meier TR, Myers Jr DD, Wroblewski SK, Zajkowski PJ, Hawley AE, Bedard PW, Ballard NE, Londy FJ, Kaila N, Vlasuk GP, Schaub RG. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(02):343-51.
288. Myers Jr DD, Rectenwald JE, Bedard PW, Kaila N, Shaw GD, Schaub RG, Farris DM, Hawley AE, Wroblewski SK, Henke PK, Wakefield TW. Decreased venous thrombosis with an oral inhibitor of P selectin. *Journal of vascular surgery*. 2005 Aug 1;42(2):329-36.
289. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009 Mar 1;29(3):332-6.
290. Ramacciotti E, Myers Jr DD, Wroblewski SK, Deatrck KB, Londy FJ, Rectenwald JE, Henke PK, Schaub RG, Wakefield TW. P-selectin/PSGL-1 inhibitors versus enoxaparin in the resolution of venous thrombosis: a meta-analysis. *Thrombosis research*. 2010 Apr 1;125(4):e138-42.
291. Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1993;23(Suppl. 1):127-40.
292. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(08):362-5.
293. Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, Moulakakis KG, Liapis CD. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2014 Jan 1;133(1):17-24.
294. Papalambros E, Sigala F, Travlou A, Bastounis E, Mirilas P. P-selectin and antibodies against heparin-platelet factor 4 in patients with venous or arterial diseases after a 7-day heparin treatment. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004 Jul 1;199(1):69-77.
295. Marschang P, Friedrich GJ, Dittlacher H, Stoeger A, Zur Nedden D, Kirchmair R, Dienstl A, Pachinger O, Patsch JR. Reduction of soluble P-selectin by statins is inversely correlated with the progression of coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2006 Jan 13;106(2):183-90.
296. Assimon MM, Salenger PV, EL-FAWAL HA, Mason DL. Nutritional vitamin D supplementation in haemodialysis: a potential vascular benefit?. *Nephrology*. 2012 Mar;17(3):237-42.
297. McInnes IB, Illei GG, Danning CL, Yarboro CH, Crane M, Kuroiwa T, Schlimgen R, Lee E, Foster B, Flemming D, Prussin C. IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Immunology*. 2001 Oct 1;167(7):4075-82.
298. Zingarelli B, Yang Z, Hake PW, Denenberg A, Wong HR. Absence of endogenous interleukin 10 enhances early stress response during post-ischaemic injury in mice intestine. *Gut*. 2001 May 1;48(5):610-22.
299. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. 1999 May 1;69(5):842-56.
300. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, Russo S, Carlucci L, Piemonte S, Nieddu L, McMahon DJ, Singh R, Minisola S. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Jul 1;98(7):2709-15.
301. COŞGUN Z, ÖZSARI E, DAĞISTAN E, COŞGUN M. Can vitamin D level be a marker for predicting risk in pulmonary thromboembolism? Comparative evaluation with pulmonary embolism severity index and CT angiography obstruction index. *Journal of Surgery and Medicine*. 2022 Feb 1;6(2):106-9.

302. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Oct 15;172(8):1041-6.
303. Bertolotti L, Le Gal G, Aujesky D, Sanchez O, Roy PM, Verschuren F, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2013 Jul 1;132(1):32-6.
304. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184-6.
305. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen ML, Figenschau Y, Berg JP, Svartberg J, Grimnes G. Polymorphisms related to the serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø Study. *PloS one*. 2012 May 23;7(5):e37295.
306. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *In: Mayo clinic proceedings* 2010 Aug 1 (Vol. 85, No. 8, pp. 752-758). Elsevier.
307. Gökhan P, Osman NH, Erhan T, Sema A. Relation of the frequency and mortality of pulmonary thromboembolism with meteorological parameters. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2018;89(3):370.
308. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw KT, Camargo CA. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2017 Jun 1;2(6):608-16.
309. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2014 Sep 1;100(3):746-55.
310. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.
311. Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: Mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *Bmj*. 2014 Nov 18;349.
312. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, Zaharris E, MacFadyen JG, Danielson E, Lin J, Zhang SM. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemporary clinical trials*. 2012 Jan 1;33(1):159-71.
313. Meyer HE, Holvik K, Lips P. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases?. *Bmj*. 2015 Jan 29;350.
314. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102.
315. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. 2008 Oct 1;29(6):726-76.
316. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouza M, Marinou K, Goumas G, Tsioufis C, Toutouzas P, Stefanadis C. Effects of antioxidant vitamins C and E on endothelial function and thrombosis/fibrinolysis system in smokers. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;89(06):990-5.
317. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3).

318. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thrombosis Research*. 1997 Mar 1;85(5):433-8.
319. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020 May 1;97(5):829-38.
320. Delbaere K, Close JC, Brodaty H, Sachdev P, Lord SR. Determinants of disparities between perceived and physiological risk of falling among elderly people: cohort study. *Bmj*. 2010 Aug 19;341.
321. Djordjevic V, Rakicevic LJ, Mikovic D, Kovac M, Miljic P, Radojkovic D, Savic A. Prevalence of factor V leiden, factor V cambridge, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations in healthy and thrombophilic Serbian populations. *Acta haematologica*. 2004 Nov 25;112(4):227-9.
322. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *The Oncologist*. 2017 Feb 1;22(2):199-207.
323. Jorde R, Haug E, Figenschau Y, Hansen JB. Serum levels of vitamin D and haemostatic factors in healthy subjects: the Tromsø study. *Acta haematologica*. 2007 Nov 28;117(2):91-7.
324. Kapil U, Pandey RM, Goswami R, Sharma B, Sharma N, Ramakrishnan L, Singh G, Sareen N, Sati HC, Gupta A, Sofi NY. Prevalence of Vitamin D deficiency and associated risk factors among children residing at high altitude in Shimla district, Himachal Pradesh, India. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017 Jan;21(1):178.
325. Kishimoto M, Lim HY, Tokuda Y, Narita M, Kitazono H, Ito H, Seto TB, Sumida KN, Gelber RP. Prevalence of venous thromboembolism at a teaching hospital in Okinawa, Japan. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(05):876-9.
326. Klok FA, Kruip MJ, Van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, Kaptein FH, van Paassen J, Stals MA, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*. 2020 Jul 1;191:145-7.
327. Kosch A, Koch HG, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Göttl U, Childhood Thrombophilia Study Group. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(02):308-14.
328. Kojima G, Bell C, Abbott RD, Launer L, Chen R, Motonaga H, Ross GW, Curb JD, Masaki K. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. *Stroke*. 2012 Aug;43(8):2163-7.
329. Leroyer C, Mercier B, Oger E, Chenu E, Abgrall JF, Férec C, Mottier D. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;80(07):49-51.
330. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Genomics and proteomics in venous thromboembolism: building a bridge toward a rational personalized medicine framework. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2007 Nov (Vol. 33, No. 08, pp. 759-770). © Thieme Medical Publishers.
331. Mao PJ, Zhang C, Tang L, Xian YQ, Li YS, Wang WD, Zhu XH, Qiu HL, He J, Zhou YH. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2013 Oct 30;169(2):106-11.
332. Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR. The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. *International journal of clinical practice*. 2013 Jan;67(1):97-.
333. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2005 Aug 1;16(6):261-6.
334. Mikovic D, Rakicevic L, Kovac M, Radojkovic D. Prevalence of factor V Leiden mutation in Yugoslav thrombophilic patients and its relationship to the laboratory diagnosis of APC resistance. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;84(10):723-4.

335. Mokhtari M, Salameh P, Kouчек M, Kashani BS, Taher A, Waked M, Avail Me Extension Study Group. The AVAIL ME Extension: a multinational Middle Eastern survey of venous thromboembolism risk and prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Jul 1;9(7):1340-9.
336. Piantoni S, Andreoli L, Allegri F, Meroni PL, Tincani A. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease. *Reumatismo*. 2012 Dec 11;64(5):307-13.
337. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.
338. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis care & research*. 2010 Aug;62(8):1160-5.
339. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E, HOPE 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*. 2009 Apr 1;40(4):1365-72.
340. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020 May 1;18(5):1094-9.
341. Théorêt JF, Yacoub D, Hachem A, Gillis MA, Merhi Y. P-selectin ligation induces platelet activation and enhances microaggregate and thrombus formation. *Thrombosis research*. 2011 Sep 1;128(3):243-50.
342. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj*. 2003 Mar 1;326(7387):469.
343. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome—initial experience. *Radiology*. 2004 Mar;230(3):831-5.
344. Yevgi R, Bilge N, Simsek F, Eren A, Cimilli Senocak GN. Vitamin D levels and C-reactive protein/albumin ratio in pregnant women with cerebral venous sinus thrombosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2022 Feb;53(2):532-9.
345. Zuern CS, Lindemann S, Gawaz M. Platelet function and response to aspirin: gender-specific features and implications for female thrombotic risk and management. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2009 Apr (Vol. 35, No. 03, pp. 295-306). © Thieme Medical Publishers.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

1. <https://www.xn--mxaafdcskbbdjf5cbbqjk8acaf.gr/2020/10/04/%CE%B7-%CE%B2%CE%B9%CF%84%CE%B1%CE%BC%CE%AF%CE%BD%CE%B7-d/>
2. <https://www.semanticscholar.org/paper/Vitamin-D-and-cardiovascular-disease.-Norman-Powell/fa52d61f39309853fea086048002c8f0e6897004/figure/2>
3. <https://www.tridentvein.com/vein-conditions/dvt-deep-vein-thrombosis/>
4. <https://www.iaso.gr/medical-directory/details/medical/2020/10/13/thromvoemvoliki-nosos-enas-ipoulos-ehthros-275>
5. <https://healthstories.gr/koronoios-covid-19/29919/i-fleviki-thromvoemvoli-mporei-na-symvei-kai-se-astheneis-me-metria-covid-19/>
6. <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/10/380>