

اثربخشی شیر غنی شده با ویتامین D در بالا بردن میزان سرمی این ویتامین

دکتر باقر لاریجانی*: استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ربابه شیخ الاسلام: متخصص تغذیه، دفتر بهبود تعذیه جامعه، معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دکتر حسین ادبی: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا شفایی: متخصص علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ژیلا مقبولی: کارشناس ارشد مامایی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نصرت الله محمدزاده: کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر آرش حسین نژاد: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصلنامه پایش

سال سوم شماره اول زمستان ۱۳۸۲ صص ۳۸-۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۷/۲۲

چکیده

مطالعات اخیر در ایران نشان دهنده شیوع بالای کمبود ویتامین D است. با توجه به فقر غذایی از نظر این ویتامین، غنی سازی در اولویت برنامه های مقابله با کمبود ویتامین D قرار می گیرد. لذا این مطالعه جهت بررسی اثربخشی این غنی سازی و انتقال تکنولوژی مناسب با جامعه انجام پذیرفته است.

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی چند مرکزی بر روی ۲۱۶ نفر انجام شد. تمامی شرکت کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. هر دو گروه از ۲ لیوان شیر در روز به مدت ۲ ماه استفاده کردند. مداخله در یکی از گروه ها به صورت اضافه نمودن ویتامین D به میزان 600 IU/L در لیتر به شیر مصرفی صورت گرفت. در کلیه نمونه ها خون گیری در ابتدا و انتهای مطالعه انجام و سنجش ویتامین D، کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیرویید، آلکالن فسفاتاز، آلبومین و پروتئین انجام پذیرفت. همچنین پرسشنامه هایی در رابطه با طعم و عوارض گوارشی در افراد مورد بررسی تکمیل گردید.

توزیع سنی و جنسی و میزان فعالیت در دو گروه مورد بررسی یکسان بود. میانگین پارامترهای بیوشیمیایی نیز در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. دو ماه بعد از غنی سازی شیر با ویتامین D، میزان تغییر ویتامین D سرمی در گروهی که از شیر غنی شده استفاده کرده بودند ($12/11 \text{ nmol/L}$) افزایش یافت و در گروه شاهد ($3/31 \text{ nmol/L}$) کاهش نشان داد که اختلاف سطح سرمی در دو گروه معنی دار بود ($P < 0.001$). از طرفی شیوع کمبود ویتامین D (مقادیر کمتر از 35 nmol/L) در شروع مطالعه $60/2$ درصد در گروه مصرف کننده شیر غنی شده در مقابل $51/4$ درصد در گروه شاهد بود که اختلاف معنی داری نداشت. اما بعد از غنی سازی، شیوع این اختلال به ترتیب به $9/3$ درصد در مقابل $39/3$ درصد رسید که اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($P < 0.001$). در تحلیل رگرسیون نیز نشان داده شد که تنها نوع شیر و سطح سرمی اولیه ویتامین D در پیشگویی تغییر سطح این ویتامین مؤثر بوده است ($P < 0.001$) و این یافته وابسته به سن و جنس نیست. در مورد طعم شیر غنی شده با شیر ساده و شیوع عوارض گوارشی هم اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

یافته های این مطالعه نشان می دهد شیر غنی شده با ویتامین D در بالا بردن سطح سرمی این ویتامین مؤثر بوده و جهت مقابله با کمبود ویتامین D توصیه می گردد.

* نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

تلفن: ۰۲۶۹۰۲-۳ نامبر: ۰۹۹۹۹۸۰

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

کلیدواژه‌ها: ویتامین D، غنی‌سازی، شیر

مقدمه

نیز در ابتدای قرن بیستم با افزایش شهرنشینی کمبود این ویتامین سبب شیوع بالای بیماری‌های ریکتز و نرمی استخوان شد [۴].

شیوع بالای کمبود ویتامین D از معضلات بهداشتی مهم جهان امروز است. در سال‌های گذشته تصور بر این بود که اپیدمی کمبود این ویتامین در جهان مهار شده است، ولی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اپیدمی‌های جدیدی از کمبود این ویتامین به وجود آمده به صورتی که در اروپا شیوعی بین ۳۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است [۱۳]. در استرالیا این کمبود شیوعی حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد در سالماندان و زنان باردار و در حدود ۲۳ درصد در بالغین جوان داشته است [۱۴]. همچنین اپیدمی جدیدی در سال ۲۰۰۳ در آمریکا گزارش شده است [۱۵].

در کشور ما هم مطالعات انجام شده توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که در ۵ شهر انجام گردیده، نشان دهنده شیوع کمبود این ویتامین در حدود ۴۰ تا ۸۰ درصد در مناطق مختلف بوده است [۱۶].

مهم‌ترین منابع تأمین کننده این ویتامین، غذاها و نور مستقیم آفتاب است. به صورتی که روغن جگر ماهی تنها غذای سرشار از این ماده بوده و لبنتیات و تخم مرغ تنها مقادیر اندکی از این ویتامین را دارا هستند. به عنوان مثال تخم مرغ تنها قادر به تأمین ۶ درصد نیاز روزانه به این ویتامین می‌باشد [۱۸-۲۰].

نور مستقیم آفتاب سبب ساختن این ویتامین در پوست می‌شود، اما مطالعات نشان می‌دهند که اثربخشی این سنتز بیش از نیمی از نیاز روزانه نبوده است. از طرفی مطالعات انجام شده در ترکیه و عربستان سعودی مؤید این مطلب هستند که قرارگیری در معرض نور مستقیم آفتاب نتوانسته نیاز به این ویتامین را تأمین کند. استفاده از کرم‌های ضد آفتاب، پوشش خانم‌ها، رنگ پوست تیره و مدت زمانی که فرد در معرض نور مستقیم قرار می‌گیرد و عوارض پوستی ناشی از قرارگیری بیش از اندازه در معرض نور خورشید از عوامل محدود

استفاده از مکمل‌ها برای بالا بردن ارزش غذایی عموماً به دو صورت مورد توجه قرار می‌گیرد، اول غنی‌سازی (Fortification) که شامل افزودن ماده مغذی به غذایی است که به طور طبیعی آن ماده را ندارد و دوم جبران‌سازی (Enrichment) در مواردی که غذای مورد نظر در مراحل تولید، ماده مغذی را از دست می‌دهد و برای جبران آن این ماده اضافه می‌گردد. در هر حال هدف از هر دو مورد افزایش ارزش غذایی است که می‌توان به جای آنها از اصطلاح مغذی‌سازی (Nutrification) استفاده نمود [۱].

اولین گزارش موجود از غنی‌سازی مربوط به ۴۰۰ سال قبل از میلاد مسیح است که در آن غنی‌سازی شراب با آهن توسط یک پزشک ایرانی صورت گرفته و هدف بالا بردن توان رزمی سربازان بوده است [۲].

در سال ۱۸۳۱ میلادی یک پزشک فرانسوی برای پیشگیری از گواتر اقدام به غنی‌سازی نمک با ید نمود [۳]. در بین دو جنگ جهانی، غنی‌سازی در کشورهای اروپای شمالی و آمریکا رواج یافت. برنامه‌های غنی‌سازی شیر با ویتامین D از سال ۱۹۲۴ در آمریکا مرسوم شده و تا به حال ادامه یافته است [۴].

ویتامین D با ساختمان استروئیدی دارای گیرنده‌های متعددی در بیشتر نقاط بدن است [۵]. اثر کمبود ویتامین D به عنوان علت بیماری‌های متابولیک استخوان از جمله ریکتز (Rickets)، نرمی استخوان (Osteomalacia)، پوکی استخوان (Osteoporosis) و بالآخره ضعف و کاهش توده عضلانی شرح داده شده [۶]. اما مطالعات جدیدتر مؤید تأثیر کمبود این ویتامین در کاهش قدرت اینمی مخصوصاً ایجاد پنومونی در اطفال [۷]، کاهش قدرت باروری [۸]، افزایش سن شروع قاعده‌گی [۹]، کاهش پاسخ انسولین به گلوکز [۱۰]، کاهش قدرت انقباض قلب [۱۱] و افزایش میزان فشار خون [۱۲] می‌باشد.

اپیدمی‌های کمبود ویتامین D برای اولین بار حدود ۳۰۰ سال قبل متعاقب مهاجرت به مراکز شهرهای صنعتی و محرومیت از آفتاب پدید آمد و در کشورهای در حال توسعه

در رابطه با طعم و عوارض گوارشی از افراد مورد بررسی تکمیل گردید.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیماری‌های استخوانی، اختلالات غدد درون‌ریز، اختلالات مزمن گوارشی (کرون، کولیت اولسرو، اسهال‌های مزمن و ...) و تمامی بیماری‌هایی که برروی متابولیسم ویتامین D و کلسیم اثر مشخص و ثابت شده‌ای دارند. همچنین موارد استفاده‌کننده از مکمل‌های ویتامین D و کلسیم حداقل یک ماه قبل از مطالعه یا از داروهایی که برروی مقادیر سرمی این ترکیبات اثر مشخص دارند نظیر داروهای ضد تشنج، مدرها، داروهای قلی و فشار خون، سایمیدین، تئوفیلین، کلسیتیرآمین و ... از مطالعه خارج شدند.

جهت غنی‌سازی شیر با ویتامین D با هماهنگی دفتر بهبود تغذیه وزارت بهداشت در نهایت، کارخانه پاک داولطب تولید این محصول شد. پودر ویتامین D₃ (Dry vitamin D₃) از کارخانه روش (Roche) تهیه گردید. این پودر حاوی ویتامین D₃ به اندازه ۱۰۰/۰۰۰ واحد در هر گرم بوده و حاوی ۲/۵ میلی‌گرم کله کلسیفرونول در هر گرم ماده خشک است. این پودر قابلیت حل در آب را نیز دارد. در مراحل غنی‌سازی در آزمایشگاه کنترل کیفیت کارخانه لینیات پاک، ۲/۹ گرم از این ویتامین به یک لیتر شیر اضافه شده و پره‌میکس حاصله کاملاً مخلوط و یکنواخت گردید. سپس در سالن خط تولید، این پره‌میکس به مخزن حاوی ۵۰۰ کیلوگرم شیر افزوده شد. چربی شیر داخل مخزن قبل از اضافه کردن نمونه شیر غنی‌شده در حد ۱/۵ درصد تقلیل داده شد. با احتساب وزن حجمی شیر و مقدار ویتامین D₃ اضافه شده در هر لیتر شیر مقدار ۶۰۰ واحد بین‌المللی کله کلسیفرونول قابل اندازه‌گیری خواهد بود.

شیر غنی‌شده کاملاً مخلوط و یکنواخت شده و سپس طی ۳ دقیقه با حرارت ۷۶ درجه سانتی‌گراد پاستوریزه شده و پس از عملیات سرد کردن به مخزن همگن‌سازی انتقال یافت. در مرحله بسته‌بندی، شیر غنی‌شده در لیوان‌های پلاستیکی با حجم ۲۰۰ میلی‌لیتر پر شد و به صورت بسته‌های ۲۴ تایی آماده توزیع گردید. جهت کنترل کیفی محصول با روش (High Performance Liquid Chromatography) HPLC

کننده‌ای هستند که از این طریق نمی‌توان مقدار کافی از این ویتامین را تأمین نمود [۲۱-۲۷]. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که در سالماندان تولید پوستی این ویتامین دچار نقصان شده و عملکرد قابل اعتمادی ندارد [۲۸-۳۱]. بنابراین در مجموع تنها راه قابل اطمینان، دریافت این ویتامین از طریق غنی‌سازی مواد غذایی یا مکمل‌های این ویتامین است. غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D با حامل‌های مختلفی صورت گرفته است که از آن جمله می‌توان به شیر و لینیات، مارگارین، روغن‌ها و آرد اشاره نمود. یکی از رایج‌ترین ناقل‌های این ویتامین برای غنی‌سازی، لینیات و مخصوصاً شیر بوده است. شیر حاوی مقادیر مناسب از کلسیم بوده و در فرایند غنی‌سازی با ویتامین D نیاز به غنی‌سازی با کلسیم ندارد.

هدف از این مطالعه انتقال فن آوری غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D و بررسی میزان اثربخشی شیر غنی‌شده با ویتامین D در بهبود وضعیت مختصات بیوشیمیایی استخوان است.

مواد و روش کار

افراد شرکت کننده در مطالعه ۲۱۶ نفر بودند. ۱۰۹ نفر از آنها در گروه شیر غنی‌شده و ۱۰۷ نفر در گروه شاهد قرار داشتند. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور چند مرکزی انجام شد. افراد شرکت کننده در مطالعه طیف سنی ۲ تا ۹۸ سال داشتند که به صورت تصادفی طبقه بندی شده و در هر یک از سه مرکز به دو گروه تقسیم شدند. این سه مرکز عبارت بودند از شیرخوارگاه آمنه، سرای سالماندان فرزانگان، کارکنان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و اعضا خانواده آنها که تمامی شرکت‌کنندگان به صورت داوطلب و در مورد اطفال با رضایت اولیا یا سرپرست ایشان مورد بررسی قرار گرفتند. هریک از افراد شرکت‌کننده در مطالعه از ۲ لیوان شیر در روز به مدت ۲ ماه استفاده کردند. مداخله در یکی از گروه‌ها به صورت افروزن ویتامین D به شیر مصرفی صورت گرفت. در کلیه نمونه‌ها خون گیری در ابتدا و انتهای مطالعه صورت گرفت و محاسبه ویتامین D، کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید، آکالن‌فسفاتاز، آلبومین و پروتئین سرم انجام پذیرفت. همچنین پرسشنامه‌ای

همچنین جهت مقایسه تغییرات قبل و بعد از مطالعه در هر گروه از آزمون Paired T و برای مقایسه شیوع عوارض و طعم در گروههای مورد بررسی از آزمون مجدور کای و جهت ارزیابی ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی با تغییرات این ویتامین و هورمون پاراتیروئید از تحلیل رگرسیون استفاده گردید.

يافتهها

میانگین سنی، توزیع جنسی و میانگین مقادیر سرمی ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در شروع مطالعه در دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند (جدول شماره ۱). در پایان مطالعه، میانگین سرمی ویتامین D در گروه مصرف کننده شیر غنی شده افزایش و در گروه شاهد کاهش یافت و مقادیر سرمی این ویتامین در پایان مطالعه در دو گروه اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($P=0.001$) همچنین مقادیر تغییر ویتامین D سرمی نیز در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($P=0.001$). سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در هر دو گروه مورد مطالعه کاهش یافته که البته میزان کاهش آن در گروه مصرف کننده شیر غنی شده بیش از دو برابر گروه شاهد می باشد و اختلاف معنی داری بین میزان کاهش هورمون پاراتیروئید در دو گروه مشاهده شد ($P=0.01$) (جدول شماره ۲).

نمونه هایی از پرمهیکس، شیر قبل از غنی سازی و شیر غنی شده قبل و بعد از پاستوریزه شدن و بالاخره بعد از بسته بندی گرفته شد.

در گروه کنترل، از شیر غنی شده با چربی معادل شیر غنی شده استفاده گردید. در هر دو گروه افراد مورد مطالعه از ۲ لیوان شیر معادل ۴۰۰ میلی لیتر شیر در روز استفاده کردند. در گروه مداخله، شیر غنی شده با ویتامین D3، به میزان ۲۴۰ واحد در روز به کار برده شد.

نمونه های سرمی افراد مورد مطالعه از نظر ویتامین D و پارامترهای بیوشیمیایی آزمون شد. سنجش ویتامین D با سنجش سطح سرمی D (OH) به روش RIA و با کیت IDS ساخت انگلستان انجام پذیرفت.

سنجش هورمون پاراتیروئید سرمی نیز به روش IRMA و با کیت DiaSorin ساخت ایالات متحده انجام شد. همچنین سنجش کلسیم سرمی به روش کالری متری و با کیت کاوشیار آنزیم و سنجش فسفر هم به روش کالری متری و با کیت شیم آنزیم انجام گردید. آلکالن فسفاتاز سرم به روش آنزیماتیک کالری متری و با کیت پارس آزمون اندازه گیری شد.

تمامی اطلاعات به دست آمده در بانک اطلاعاتی نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) ذخیره و سپس تحلیل آماری انجام پذیرفت. آزمون T برای مقایسه دو گروه با هم به عمل آمده و در مواردی که توزیع نرمال برای متغیر مورد بررسی وجود نداشت از آزمون Mann - Whitney جدول شماره ۱- مقایسه دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین سنی، توزیع جنسی و مقادیر سرمی ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در شروع مطالعه

جدول شماره ۱- مقایسه دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین سنی، توزیع جنسی و مقادیر سرمی ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در شروع مطالعه

P	گروه شیر غنی شده*	گروه شیر غنی شده*	میانگین سن (سال)
NS**	۳۳/۹۹ (۲۸/۴-۳۹/۵)	۳۶/۵۱ (۳۰/۷-۴۲/۲)	توزیع جنسی *** (درصد)
NS	۶۲	۶۱	میانگین سرمی ویتامین D (nmol/l)
NS	۴۳/۱۱ (۳۷/۱-۴۹)	۳۹/۹۴ (۳۴/۶-۴۵/۲)	میانگین سرمی هورمون پاراتیروئید (pg/ml)
NS	۲۸/۰۴ (۲۵/۲-۳۰/۸)	۳۲/۰۸ (۲۸/۵-۳۵/۶)	* میانگین با حدود اطمینان ۹۵% ** اختلاف در دو گروه معنی دار نبوده است (Not significant).

*** توزیع جنسی به صورت درصد زنان در هر گروه مشخص شده است.

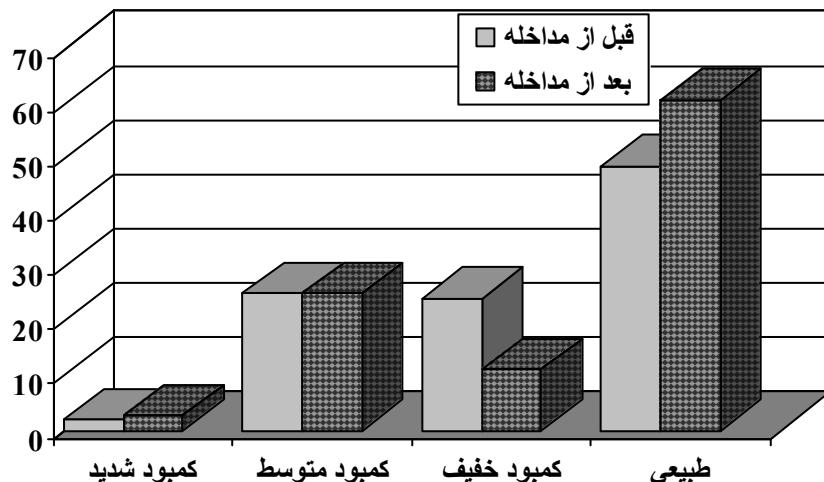
جدول شماره ۲- مقایسه سطح سرمی ویتامین D و هورمون پاراتیروئید و تغییرات سرمی آنها در پایان مطالعه

P	گروه شیر غنی شده*	گروه شیر غنی شده*	میانگین سرمی ویتامین D (nmol/l)
۰/۰۰۱	۳۹/۹ (۳۵/۶-۴۴/۱)	۵۳/۳۷ (۴۷/۶-۵۹/۱)	تغییرات سرمی ویتامین D (nmol/l)
۰/۰۰۱	-۳/۲ (-۸/۶ - ۱/۶)	۱۳/۳۹ (۸/۴-۱۸/۳)	میانگین سرمی هورمون پاراتیروئید (pg/ml)
۰/۰۰۷	۲۲/۷۹ (۲۰/۲-۲۵/۳)	۱۸/۴۴ (۱۶/۵-۲۰/۳)	تغییر سطح هورمون پاراتیروئید (pg/ml)
۰/۰۱	-۵/۲ (-۸/۵ - ۱/۹)	-۱۳/۸ (-۱۶/۷ - ۱۰/۶)	* میانگین با حدود اطمینان ۹۵%

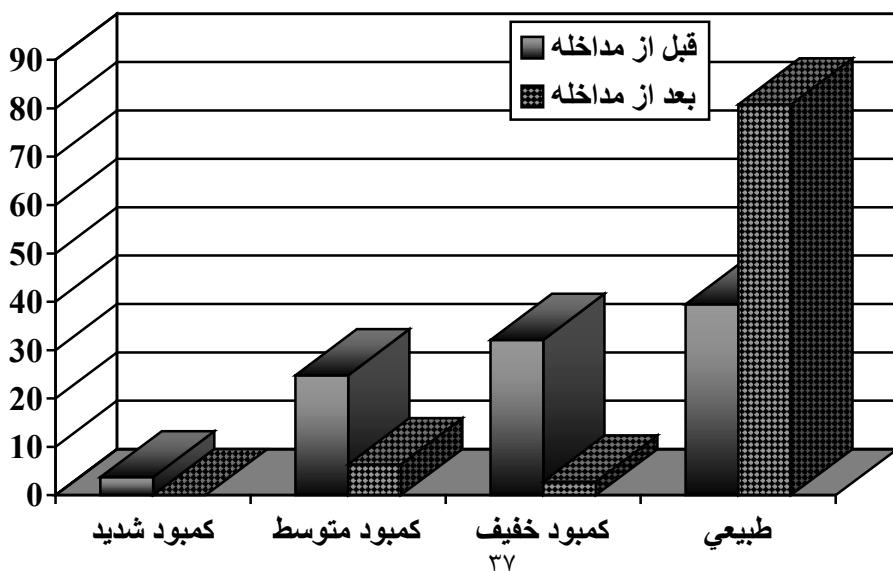
این تغییر در توزیع مقداری این ویتامین بیانگر تصحیح مقداری سرمی ویتامین D در گروه استفاده کننده از شیر غنی شده با الگوی حذف مقداری کمبود شدید ویتامین D و کاهش شیوع مقداری کم و متوسط کمبود ویتامین D و افزایش شیوع افراد دارای مقداری کافی ویتامین D می باشد.

در حالی که در گروه شاهد تنها تغییر در افراد دارای درجات خفیف کمبود ویتامین D و تبدیل آن به مقداری کافی دیده می شود و شیوع افراد دارای درجات شدید و متوسط کمبود ویتامین D تغییری را نشان نمی دهدن.

نمودار شماره ۱- توزیع درجات کمبود ویتامین D قبل و بعد از مداخله در گروه استفاده کننده از شیر غنی شده



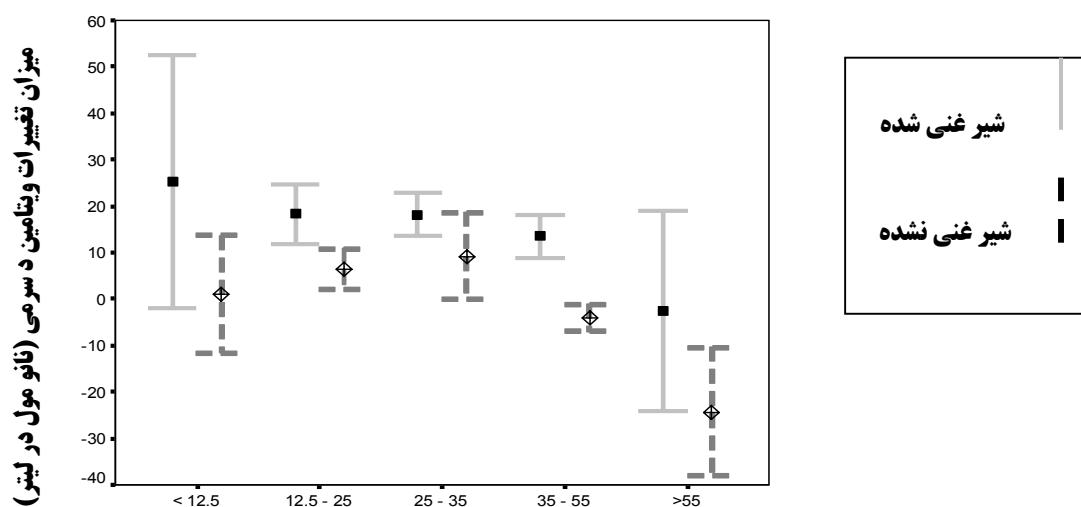
نمودار شماره ۲- توزیع درجات کمبود ویتامین D قبل و بعد از مداخله در گروه مصرف کننده شیر غنی شده



پاراتیروئید به عنوان یک متغیر وابسته تنها تغییرات سرمی ویتامین D و مقادیر پایه هورمون پاراتیروئید در این تغییر مؤثر بوده‌اند و سن، جنس و مقادیر پایه ویتامین D عوامل مستقلی در تغییرات هورمون پاراتیروئید نبوده‌اند (نمودار شماره ۴).

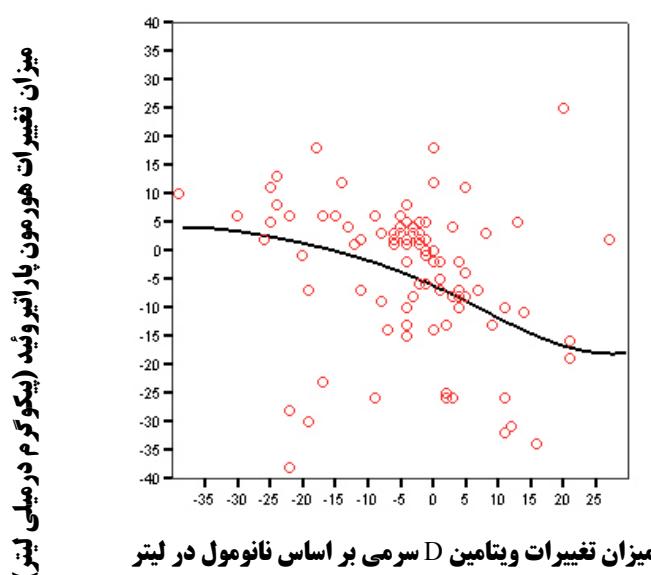
نمودار شماره ۳- مقایسه تغییرات ویتامین D بر اساس میزان پایه سرمی در دو گروه

در ارزیابی اثر متغیرهای مورد بررسی در میزان تغییر ویتامین D سرمی، مهم‌ترین عامل در میزان این تغییر مقادیر پایه سرمی ویتامین D بوده است و در تحلیل رگرسیون سن و جنس عوامل مستقلی در این تغییر نبوده‌اند (نمودار شماره ۳). همچنین در تحلیل رگرسیون تغییرات سرمی هورمون



نمودار شماره ۴- تغییرات هورمون پاراتیروئید بر اساس تغییرات ویتامین D سرمی

نمودار شماره ۴- تغییرات هورمون پاراتیروئید بر اساس تغییرات ویتامین D سرمی



هوا نیز از علل دیگر کاهش ساخته شدن ویتامین به وسیله نور خورشید است [۳۶، ۱۷]. از طرفی تغییرات فصلی، ضخامت پوستی و عوامل متعدد دیگری در این اختلافات نقش داشته‌اند [۴۱-۳۸]. در مجموع به نظر می‌رسد که سنتز این ویتامین در پوست و در مجاورت مستقیم نور خورشید برای تأمین نیاز روزانه به این ویتامین کافی نیست.

محدودیت در استفاده از نور آفتاب سبب شده که وضعیت ویتامین D وابستگی بیشتری با دریافت غذایی این ویتامین داشته باشد [۳۶] و این در حالی است که اغلب مواد غذایی از مقدار بسیار ناچیزی از این ویتامین برخوردارند. بنابراین غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D در اغلب نقاط جهان پذیرفته شده و سالهاست که مورد بهره برداری قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که غنی‌سازی مواد غذایی بالاخص شیر در تصحیح کمبود ویتامین D نقش ارزنده‌ای داشته است. از جمله برسی‌های انجام شده در اروپا نشان می‌دهد که کشورهای شمال اروپا مثل نروژ و دانمارک با وجود عرض جغرافیایی بالا از وضعیت ویتامین D به مراتب بهتری نسبت به کشورهای جنوب اروپا مثل اسپانیا برخوردارند و این در حالی است که در سال‌های گذشته این وضعیت معکوس بوده که علت این امر، برنامه‌های غنی‌سازی است که به صورت گستردگی در شمال اروپا سال‌ها به صورت متمادی انجام پذیرفته است. این در حالی است که کشورهای جنوب اروپا برنامه‌های جدی برای این منظور نداشته‌اند. بنابراین به نظر می‌رسد استراتژی غنی‌سازی نتایج در خور توجهی در جهان داشته است [۱۳].

در مطالعه حاضر استفاده از شیر غنی شده در تصحیح کمبود ویتامین D مخصوصاً در موارد شدید و متواتر کارآیی قابل توجهی نشان داده که با اغلب مطالعاتی که در این زمینه انجام شده همخوانی دارد [۲۸، ۲۹]. استفاده از شیر معمولی نیز تا حدی در کاهش کمبود این ویتامین مؤثر بوده است ولی بیشترین اثر آن در تصحیح موارد کمبود خفیف و افزایش سطح سرمی این ویتامین در افرادی با مقدار مرزی و حد واسط بوده است. البته باید توجه داشت که این مطالعه از اواسط خرداد تا اواسط مرداد انجام شده که تغییرات وضعیت آفتاب را نیز به همراه داشته که می‌تواند در توجیه تغییرات

در بررسی تغییرات سرمی کلسیم مقادیر سرمی این ماده در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه تغییر معنی‌داری در هر دو گروه نشان می‌دهد ($P < 0.001$). این افزایش سطح سرمی کلسیم در گروه استفاده کننده از شیر غنی شده ۰/۲۳ میلی‌گرم در لیتر و در گروه شاهد ۰/۱۷ میلی‌گرم در لیتر بوده است. البته با وجود این که این افزایش در گروه مداخله بیشتر از گروه شاهد می‌باشد ولی اختلاف دو گروه معنی‌دار نیست ($P = 0.06$). همچنین تغییرات معنی‌داری در سطح فسفر و شواهدی از تغییرات مثبت اثری و پروتئین و آلبومین سرمی مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین D مشکل شایعی در سطح جهان می‌باشد. مطالعه‌ای که در بازده کشور اروپایی انجام شده است بیانگر شیوع کمبود ویتامین D در حدود ۳۰ تا ۸۰ درصد در اغلب این کشورها می‌باشد [۱۳]. از طرفی شیوع این کمبود در استرالیا ۸۰ درصد در زنان باردار و ۷۶ درصد در افراد مسن بوده است [۱۴]. همچنین اپیدمی جدیدی از کمبود این ویتامین در آمریکا گزارش شده است [۱۶]. بر اساس مطالعاتی که در مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری معاونت سلامت وزارت بهداشت انجام شده است، شیوع این کمبود در کشور بین ۴۰ تا ۸۰ درصد است [۱۷]. مطالعات نشان می‌دهند که شیوع بالای این اختلال به چند عامل وابسته بوده است که مهم‌ترین آنها عدم اثربخشی کافی آفتاب و سنتز پوستی این ویتامین در تأمین نیاز بدن می‌باشد [۲۴، ۲۳]. این عدم اثربخشی در مطالعات اولیه با عرض جغرافیایی و محدودیت تابش آفتاب توجیه گردید و گزارش شد که در کشورهایی با عرض جغرافیایی بالاتر (شمالی‌تر) مثل شمال اروپا و کشورهای اسکاندیناوی تابش آفتاب به اندازه کافی نبوده است [۱۳]. در مطالعات بعدی نشان داده شد که رنگ پوست نیز در این امر مؤثر بوده است، به صورتی که در افراد غیر سفید پوست شیوع بیشتری از کمبود ویتامین D مشاهده شد [۱۴، ۳۳]. ساخته شدن پوستی این ویتامین در افراد مسن کاهش می‌باید و در تأمین نیازهای آنان کافی نیست [۳۷-۳۴]. همچنین صنعتی شدن و آسودگی

غنى شده به مراتب کمتر از مقدار آن از طریق مصرف دیگر مواد غنى شده است [۴۶]. مطالعات انجام شده در کشور ما نیز نشان می دهد که از دیاد مصرف شیر و لبنیات نه تنها سبب چاقی نشده بلکه در کنترل نمایه توده بدن نیز مؤثر بوده است [۴۷]. در مطالعه حاضر نیز شواهدی از تغییرات مثبت انرژی و پروتئین و آلبومین سرمی مشاهده نشده است که با مطالعات انجام شده در این زمینه هماهنگی دارد [۴۸]. نگرانی دیگر در مورد غنى سازی مواد غذایی و بهویژه شیر با ویتامین D، مسمومیت و عوارض مصرف این ویتامین است. حداقل دوز سرمی با این ویتامین ۲۰۰۰ واحد بین المللی در روز می باشد که ممکن است سبب تهوع، سردرد، افزایش حجم ادرار، بالا رفتن فشار خون، رسوب کلسیم در بافت نرم و اختلالات کلیوی شود [۴۹-۵۲]. از آن جا که دوز غنى سازی توصیه شده بین ۴۰۰ تا ۶۰۰ واحد بین المللی در لیتر می باشد، بنظر می رسد برای رسیدن به حداقل دوز سرمی نیاز به مصرف بیش از ۳/۵ تا ۵ لیتر شیر غنى شده در روز می باشد که مؤید مزیت غنى سازی شیر با این ویتامین است. همچنین در مطالعه حاضر مسمومیت با این ویتامین در هیچیک از گروه های سنی مشاهده نشد. علاوه بر این علایم گوارشی ناشی از مصرف شیر و طعم و رنگ شیر در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری نداشت.

در مورد گروه هدف برای دریافت شیر غنى شده، برآوردهای جمعیتی مرکز آمار ایران نشان می دهد که ۴۲ درصد جمعیت کشور در سنین زیر ۱۶ سال و ۴۲ درصد دیگر نیز در سنین ۱۶ تا ۴۹ سال هستند. بنابراین بیشتر جمعیت کشور در سنین ساخت استخوان و رسیدن به حداقل توده استخوانی هستند که تأمین نیازهای این گروه سنی به ویتامین D و کلسیم می تواند در بالا بردن حداقل توده استخوانی و نهایتاً پیشگیری از پوکی استخوان نقش ارزنده ای داشته باشد [۴۲، ۴۳].

از طرفی بررسی های اخیر نشان می دهد ویتامین D دارای اثرات متفاوتی غیر از تنظیم متابولیسم کلسیم و اثرات استخوانی آن است. این مطالعات حاکی از نقش مصرف ویتامین D توسط زنان باردار و همچنین در چهار سال اول دوران کودکی در پیشگیری از ابتلای بچه ها به دیابت نوع I

ویتامین D در گروه شاهد بی تأثیر نباشد. اما بهنظر می رسد بیشترین نقش در این تغییرات مربوط به میزان پایه اندک ویتامین D در شیر غنى نشده باشد. البته مطالعات نشان داده اند که مصرف منظم شیر غنى نشده با کاهش شیوع کمبود ویتامین D ارتباطی ندارد [۲۹] و یا فقط با افزایش جزئی سطح سرمی این ویتامین همراه بوده است. در حالی که مصرف شیر غنى شده با کاهش واضح شیوع کمبود ویتامین D همراه است و ارتباط معنی داری با سطح سرمی آن دارد [۲۸، ۲۹]. یکی از مهم ترین عوامل نشان دهنده تغییرات مؤثر بر سلامت استخوان در برنامه ریزی های غنى سازی با ویتامین D، ارزیابی تغییرات هورمون پاراتیروئید است [۳۷]. مطالعه حاضر با این گزارشات همخوانی داشته و نشان دهنده ارتباط تغییرات هورمون پاراتیروئید با تغییرات ویتامین D می باشد که مؤید اثربخشی این غنى سازی بر کاهش این هورمون است. این تغییرات در گروه مصرف کننده شیر غنى شده بیش از دو برابر گروه شاهد بوده است و ارتباط معنی داری با سطح سرمی آن دارد.

انتخاب ناقل مناسب نیز از دغدغه های غنى سازی مواد غذایی است. مطالعات نشان می دهند که تنها مصرف ویتامین D به همراه مصرف مقدار کافی کلسیم می تواند اثربخشی لازم را در سلامت استخوان ها داشته باشد [۴۲-۴۴]. بنابراین در بعضی جوامع علاوه بر غنى سازی مواد غذایی با ویتامین D غنى سازی مواد با کلسیم نیز رایج است. لبنیات و بهویژه شیر از منابع مهم دریافت کلسیم هستند. لذا غنى سازی شیر با ویتامین D و توسعه فرهنگ مصرف شیر بهطور همزمان می تواند نقش مهمی در تأمین نیاز به هر دو ماده غذایی داشته باشد. از طرفی فن آوری غنى سازی شیر، ساده و قابل دستیابی و نسبتاً ارزان می باشد. همچنین بررسی ها نشان می دهد که پروتئین های شیر نیز مستقل از ویتامین D و کلسیم در متابولیسم استخوان و مهار باز جذب استخوانی نقش ارزنده ای دارند [۴۵].

از دیاد دریافت انرژی از مواد غذایی و نهایتاً چاقی از معضلات سلامتی در دنیا امروز هستند. بنابراین غنى سازی شیر و توسعه فرهنگ مصرف آن همواره خطر چاقی را در بی دارد. اما مطالعات نشان می دهد که کالری دریافتی از شیر

کمتر از ۱/۴۷ دلار بوده است و این در حالی است که هزینه پیشگیری از کمبود ویتامین D به تنها بی ۰/۰۵۱ دلار برای هر فرد در سال می‌باشد [۶۱]. بر اساس مطالعه حاضر غنی‌سازی شیر با ویتامین D تأثیر ناچیزی در افزایش قیمت شیر تولید شده در حد ۶۰۰۰ ریال برای هر نفر در سال دارد. ویتامین D علاوه بر تأثیر بر متابولیسم کلسیم و سلامت استخوان، دارای نقش هورمونی بوده و گیرنده‌های متعددی در سرتاسر بدن دارد که ارتباط آن را با بسیاری از بیماری‌ها نشان می‌دهد. بنابراین کمبود ویتامین D یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی در دنیای امروز محسوب می‌شود. لذا مقابله با این اختلال در رأس برنامه‌های سلامتی در کشور مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با تحصیل فن آوری غنی‌سازی شیر با ویتامین D و بررسی اثربخشی این فرآورده می‌تواند راهگشای برنامه‌ریزی در جهت مقابله با کمبود ویتامین D در کشور باشد.

است [۵۳، ۵۴]. ارتباط این ویتامین با بیماری مولتیپل اسکلروزیس و آرتربیت روماتوئید هم در سنین جوانی شناخته شده است [۵۵، ۵۶]. این ویتامین نقش محافظتی در برابر انواع سرطان، به خصوص سرطان‌های پستان، پروستات و روده بزرگ داشته است [۵۷-۵۹]. بنابراین در مجموع به نظر می‌رسد تصحیح کمبود این ویتامین در تمامی گروه‌های سنی می‌تواند در پیشگیری و کنترل اختلالات متعددی نقش داشته باشد. مطالعه حاضر نشان دهنده اثربخشی شیر غنی‌شده در تمام گروه‌های سنی در طیف ۲ تا ۹۸ سال بوده است. بنابراین استفاده از آن را می‌توان در تمام گروه‌های سنی توصیه نمود. در زمینه مسایل اقتصادی، مطالعات زیادی در زمینه ارزش اقتصادی غنی‌سازی با ویتامین D و استفاده از مکمل‌های این ویتامین انجام شده که نشان‌دهنده مقرن به صرفه بودن این روش‌ها است [۶۰]. مطابق برآوردهای بانک جهانی، هزینه پیشگیری از کمبود ویتامین‌ها و آهن در آمریکا برای هر فرد

منابع

- 1- Bauernfeind JC, Lachance PA. Nutrient additions to food. Nutritional, technological and regulatory aspects. Trumbull, Conn, USA: Food and Nutrition Press, 1991
- 2- Mejia L. Fortification of foods: historical development and current practices. Food Nutrition Bulletin 1994; 15: 278-81
- 3- Borenstein B. Rationale and technology of food fortification with vitamins, minerals and aminoacids. CRC Critical Reviews in Food Technology. Boca Raton, Fla, USA: CRC Press, 1971
- 4- Hollick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. American Journal of Clinical Nutrition 1995; 61: 6382-6452
- 5- Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. Endocrine Review 1986; 7: 439-45
- 6- Walters MR. Newly identified actions of vitamin D on the endocrine system. Endocrine Review 1992; 4: 719-64
- 7- Manologus SC, Hustmyer FG. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and the immune system. Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine 1989; 191: 238-45
- 8- Stumpf WE, Densy ME. Vitamin D, light and reproduction. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1989; 161: 1375-79
- 9- Billaudel B, Faure A, Labriji-Mestaghanmi H, Sutter CJ. Direct in vitro effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on islet insulin secretion in vitamin-deficient rats: influence of vitamin D₃ pre-treatment. Diabetes Metabolism 1989; 15:85-90
- 10- Cade C, Norman AW. Vitamin D₃ improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in vitamin D deficient rats in vivo. Endocrinology 1986; 119: 84-95
- 11- Corutelli P, Petrarulo F, Buongiorno E, Giannattasio M, Antonelli G, Amerio A. Improvement in left ventricular function after treatment of hemodialysis patients with 25(OH)D. Contributed Nephrology 1984; 41: 433-43
- 12- Lind L, Wergle B, Wise C, Li Jung, Hall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D is dependent on plasma rennin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. American Journal of Hypertension 1989; 2: 20-25
- 13- Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. Osteoporosis International 1998; 8: 7-12

- 14- Caryl A Nowson, Claire Margerison. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Medical Journal of Australia* 2002; 177 : 149-152
- 15- Tangpricha V. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *American Journal of Medicine* 2002; 112: 659-62
- 16- Allain TJ, Dhesi J. Hypovitaminosis D in Older Adults. *Gerontology* 2003; 49: 273-78
- ۱۷- لاریجانی باقر، هاشمی پور سیما، گویا محمد مهدی، پژوهی محمد، بررسی شیوع کمبود ویتامین D و عوامل مؤثر بر آن در جمعیت ۲۰-۶۹ ساله شهر تهران، مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۸۲، ۲، ۱۲۵-۱۳۱
- 18- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*. National Academy Press: Washington, DC, 1999
- 19- Dietary Guidelines Advisory Committee, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture (USDA). Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2000. <http://www.ars.usda.gov/dgac>
- 20- Powel J. Bowes and Church's Food Values of Portions Commonly Used. 17th Edition. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998
- 21- Norman A. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998, 67: 1108-1110
- 22- Gloth MF, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *Journal of American Medical Association* 1995, 274: 1683-89
- 23- Delucia MC, Carpenter TO. Rickets in the sunshine? *Nutrition* 2002; 18: 97-99
- 24- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76: 1536-38
- 25- Institute of Medicine dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium vitamin D and fluoride. Washington DC: National Academy Press, 1997
- 26- Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H. Sunlight exposure and vitamin D in Turkish women. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 3: 173-7
- 27- Fonseca V, Tongia R, el-Hasmi M. Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *Postgraduate Medical Journal* 1984; 707: 589-91
- 28- Keane EM, Healy M, O'Moore R, Coakley D, Walsh JB. Vitamin D-Fortified Liquid Milk: Benefits for the Elderly Community-Based Population. *Calcified Tissue International* 1998; 62: 300-302
- 29- Keane EM, Rochfort A, Cox J, McGovern D, Coakley D, Walsh JB. Vitamin D-fortified liquid milk-a highly effective method of vitamin D administration for house-bound and institutionalized elderly. *Gerontology* 1992; 38: 280-284
- 30- Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *American Journal of Clinical Nutrition* 1990; 51: 1075-81
- 31- Mckenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and in the elderly. *American Journal of Medicine* 1992; 93: 69-77
- 32- Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74-76
- 33- Van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 2000; 346: 207-210
- 34- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76: 1536-38
- 35- Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 58: 882-85
- 36- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104-105
- 37- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Review* 2001; 22: 477-501

- 38- Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanely DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. Canadian Medical Association Journal 2002; 166: 1517-24
- 39- vieth R Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake dose not prevents it. European Journal of Clinical Nutrition 2001; 55: 1091-97
- 40- Nesby-O, Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age :third national health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. American Journal of Clinical Nutrition 2002; 76: 187-92
- 41- Looker AC, Dawson-Hughes 13, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002; 30: 771-77
- 42- Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1998; 27: 389-98
- 43- Heaney RP. Bone mass, nutrition and other lifestyles factors. American Journal of Medicine 1993; 54: 29-33
- 44- Dawson-Hughes B. Vitamin D and Calcium: Recommended Intake for Bone Health. Osteoporosis International 1998; 8: 30-34
- 45- Tuba Y, Takada Y, Yamamura J, Tanala M, Matsuoka Y. Milk Basic Protein: A novel protective function of milk against osteoporosis. Bone 2000; 27: 403-8
- 46- Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. Federation of American Societies for Experimental Biology Journal 2000; 14: 1132-8
- ۴۷- میرمیران پروین، اسماعیلزاده احمد، آزادبخت لیلا، عزیزی فریدون، رابطه معکوس بین مصرف شیر با نمایه توده بدنی: مطالعه قدر و لبید تهران، مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۲، ۲، ۷۳-۸۱
- 48- Gibson S. Micronutrient intakes, micronutrient status and lipid profiles among young people consuming different amounts of breakfast cereals: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of Young People aged 4 to 18 years. Public Health Nutrition 2003; 8: 815-20
- 49- McKenna MJ, Freaney R, Byrne P, McBrinn Y, Murray B, Kelly M, et al. Safety and efficacy of increasing wintertime vitamin D and calcium intake by milk fortification. Monthly Journal of the Association of Physicians 1999; 88: 895-98
- 50- Peregrin T. Expanding Vitamin D fortification: A balance between deficiency and toxicity. Journal of American Diet Association 2002, 9: 1214-26
- 51- Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. American Journal of Clinical Nutrition 2001; 2: 288-94
- 52- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 1. Chapter 3. Vitamin Deficiency, Dependency, And Toxicity. Vitamin D Toxicity. <http://www.merck.com/pubs/mmanual/section1/chapter3/3e.htm>
- 53- Elina Hyppönen, Esa Läärä, Antti Reunanan, Marjo-Riitta Järvelin, Suvia M Virtanen. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500-503
- 54- Al-Qadreh A, Voskaki I, Kassiou C, Athanasopoulou H, Sarafidou E, Bartsocas CS. Treatment of osteopenia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: The effect of 1 α -hydroxyvitamin D3. European Journal of Pediatrics 1996; 155: 15-17
- 55- Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. Neurology 1994; 44: 1687-92
- 56- Hillman L, Cassidy JT, Johnson L, Lee D, Allen SH. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. Journal of Pediatrics 1994; 124: 910-16
- 57- John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 1999; 5: 399-406
- 58- Zhao XY, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer. Steroids 2001; 3-5: 293-300
- 59- La Vecchia C, Braga C, Negri E, Franceschi S, Russo A, Conti E, et al. Intake of selected

micronutrients and risk of colorectal cancer. Internal Journal of Cancer 1997; 73: 525-30
60- Buckley LM, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. Journal of Rheumatology 2003; 1: 132-8

61- Food and Nutrition Board, National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th Edition, Washington DC: National Academy Press, 1989