اثربخشی شیر غنی‌شده با ویتامین D در بالابردن میزان سرمی این ویتامین

دکتر باقرلاریجانی:* استاد، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر ربابه شیخ الاسلام: متخصص تغذیه، دفتر بهبود تغذیه جامعه، معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دکتر حسین ادیبی: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر علیرضا شفایی: متخصص علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
ژیلا مقبولی: کارشناس ارشد مامایی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
نصرت‌الله محمدزاده: کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر آرش حسین‌نژاد: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز 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 نشان‌دهنده شیوع بالای کمبود ویتامین D است. با توجه به فقر غذایی از نظر این ویتامین، غنی‌سازی در اولویت برنامه‌های مقابله با کمبود ویتامین D قرار می‌گیرد. لذا این مطالعه جهت بررسی اثربخشی این غنی‌سازی و انتقال تکنولوژی متناسب با جامعه انجام پذیرفته است.

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی چند مرکزی بر روی ۲۱۶ نفر انجام شد. تمامی شرکت‌کنندگان به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. هر دو گروه از ۲ لیوان شیر در روز به‌مدت ۲ ماه استفاده کردند. مداخله در یکی از گروه‌ها به‌صورت اضافه نمودن ویتامین D به میزان۶۰۰ IU/ L در لیتر به شیر مصرفی صورت گرفت. در کلیه نمونه‌ها خون‌گیری در ابتدا و انتهای مطالعه انجام و سنجش ویتامین D، کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیرویید، آلکالن فسفاتاز، آلبومین و پروتئین انجام پذیرفت. همچنین پرسشنامه‌هایی 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 معنی‌داری نداشت. دو ماه بعد از غنی‌سازی شیر با ویتامین D، میزان تغییر ویتامین D سرمی در گروهی که از شیر غنی شده استفاده کرده بودند (۱۲/۱۱ nmol/l) افزایش یافت و در گروه شاهد (۳/۳۱ nmol/l) کاهش نشان داد که اختلاف سطح سرمی در دو گروه معنی‌دار بود(P<۰/۰۰۱). از طرفی شیوع کمبود ویتامین D (مقادیر کمتر از ۳۵ nmol/l) در شروع مطالعه ۶۰/۲ درصد در گروه مصرف کننده شیر غنی‌شده در مقابل ۵۱/۴ درصد در گروه شاهد بود که اختلاف معنی‌داری نداشت. اما بعد از غنی‌سازی، شیوع این اختلال به ترتیب به ۹/۳ درصد در مقابل ۳۹/۳ درصد رسید که اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱). 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<۰/۰۰۱) 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.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد شیر غنی شده با ویتامین D در بالا بردن سطح سرمی این ویتامین موثر بوده و جهت مقابله با کمبود ویتامین D توصیه می‌گردد.

* نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
تلفن: ۳-۸۰۲۶۹۰۲ نمابر: ۸۰۲۹۹۹۳
E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

کلیدواژه‌ها: ویتامین D، غنی‌سازی، شیر

مقدمه

استفاده از مکمل‌ها برای بالا بردن ارزش غذایی عموماً به دوصورت مورد توجه قرار می‌گیرد، اول غنی‌سازی (Fortification) که شامل افزودن ماده مغذی به غذایی است که به‌طور 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 به‌جای 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[۲، ۳]. در بین دو جنگ جهانی، غنی‌سازی در کشورهای اروپای شمالی و آمریکا رواج یافت. برنامه‌های غنی‌سازی شیر با ویتامین D ازسال 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 به‌عنوان علت بیماری‌های متابولیک استخوان از جمله ریکتز (Rickets)، نرمی استخوان (Osteomalacia)، پوکی استخوان (Osteoporosis) و بالأخره ضعف و کاهش توده عضلانی شرح داده شده [۶]، اما مطالعات جدیدتر مؤید تأثیر کمبود این ویتامین در کاهش قدرت ایمنی مخصوصاً ایجاد پنومونی در اطفال [۷]، کاهش قدرت باروری [۸]، افزایش سن شروع قاعدگی [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 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 به‌وجود آمده به‌صورتی که در اروپا شیوعی بین ۳۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است[۱۳]. در استرالیا این کمبود شیوعی حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد در سالمندان 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، ۱۶].

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[۱۷].

مهم‌ترین منابع تأمین کننده این ویتامین، غذاها و نور مستقیم آفتاب است. به‌صورتی که روغن جگر ماهی تنها غذای سرشار از این ماده بوده و لبنیات و تخم‌مرغ تنها مقادیر اندکی از این ویتامین را دارا هستند. به‌عنوان مثال تخم‌مرغ 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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

کننده‌ای هستند که از این طریق نمی‌توان مقدار کافی از این ویتامین را تأمین نمود[۲۷-۲۱]. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که در سالمندان تولید پوستی این ویتامین دچار نقصان شده و عملکرد قابل اعتمادی ندارد[۳۱-۲۸]. 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 لبنیات، مارگارین، روغن‌ها و آرد اشاره نمود. یکی از رایج‌ترین ناقل‌های این ویتامین برای غنی‌سازی، لبنیات 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 فن‌آوری 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 به‌صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور چند مرکزی انجام شد. افراد شرکت کننده در مطالعه طیف سنی ۲ تا ۹۸ سال داشتند که به‌صورت 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 سالمندان فرزانگان، کارکنان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و اعضای خانواده آنها که تمامی شرکت‌کنندگان به‌صورت 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 افزودن ویتامین D به شیر مصرفی صورت گرفت. در کلیه نمونه‌ها خون‌گیری در ابتدا و انتهای مطالعه صورت گرفت و محاسبه ویتامین D، کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید، آلکالن‌فسفاتاز، آلبومین و پروتئین سرم انجام پذیرفت. همچنین پرسشنامه‌ای 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 قلبی و فشار خون، سایمتیدین، تئوفیلین، کلستیرآمین و ... از مطالعه خارج شدند.

جهت غنی‌سازی شیر با ویتامین D با هماهنگی دفتر بهبود تغذیه وزارت بهداشت در نهایت، کارخانه پاک داوطلب تولید این محصول شد. پودر ویتامین D_3 (Dry vitamin D3, type 100 CWS) از کارخانه روش (Roche) تهیه گردید. این پودر حاوی ویتامین D_3 به اندازه ۱۰۰/۰۰۰ واحد در هر گرم بوده و حاوی ۲/۵ میلی‌گرم کله‌کلسیفرول در هر گرم ماده خشک است. این پودر قابلیت حل در آب را نیز دارد. در مراحل غنی‌سازی در آزمایشگاه کنترل کیفیت کارخانه لبنیات 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 D_3 اضافه شده در هر لیتر شیر مقدار ۶۰۰ واحد بین‌المللی کله‌کلسیفرول 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 به‌صورت بسته‌های ۲۴ تایی آماده توزیع گردید. جهت کنترل کیفی محصول با روش (High Performance Liquid Chromatography) HPLC

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

نمونه‌هایی از پره‌میکس، شیر قبل از غنی‌سازی و شیر غنی‌شده قبل و بعد از پاستوریزه شدن و بالأخره بعد از بسته‌بندی گرفته شد.

در گروه کنترل، از شیر غنی‌نشده با چربی معادل شیر غنی‌شده استفاده گردید. در هر دو گروه افراد مورد مطالعه از ۲ لیوان شیر معادل ۴۰۰ میلی‌لیتر شیر در روز استفاده کردند. در گروه مداخله، شیر غنی‌شده با ویتامین D3، به میزان ۲۴۰ واحد در روز به‌کار برده شد.

نمونه‌های سرمی افراد مورد مطالعه از نظر ویتامین D و پارامترهای بیوشیمیایی آزمون شد. سنجش ویتامین D با سنجش سطح سرمی D (OH) ۲۵ 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 کالری‌متری و با کیت کاوشیار آنزیم و سنجش فسفر هم به روش کالری‌متری و با کیت شیم آنزیم انجام گردید. آلکالن فسفاتاز سرم به روش آنزیماتیک کالری‌متری و با کیت پارس‌آزمون اندازه‌گیری شد.

تمامی اطلاعات به‌دست آمده در بانک اطلاعاتی نرم‌افزار SPSS (نسخه۱۱/۵) ذخیره و سپس تحلیل آماری انجام پذیرفت. آزمون T برای مقایسه دو گروه با هم به‌عمل آمده و در مواردی که توزیع نرمال برای متغیر مورد بررسی وجود نداشت از آزمون Mann - Whitney استفاده گردید.

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 مجذور کای و جهت ارزیابی ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی با تغییرات این ویتامین و هورمون پاراتیروئید از تحلیل رگرسیون استفاده گردید.

یافته‌ها

میانگین سنی، توزیع جنسی و میانگین مقادیر سرمی ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در شروع مطالعه در دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول شماره ۱).

در پایان مطالعه، میانگین سرمی ویتامین D در گروه مصرف کننده شیر غنی‌شده افزایش و در گروه شاهد کاهش یافت و مقادیر سرمی این ویتامین در پایان مطالعه در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱) همچنین مقادیر تغییر ویتامین D سرمی نیز در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱). سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در هر دو گروه مورد مطالعه کاهش یافته که البته میزان کاهش آن در گروه مصرف کننده شیر غنی‌شده بیش از دو برابر گروه شاهد می‌باشد و اختلاف معنی‌داری بین میزان کاهش هورمون پاراتیروئید در دو گروه مشاهده شد(P=۰/۰۱) (جدول شماره ۲).

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

	گروه شیر غنی‌شده*	گروه شاهد*	P
میانگین سن (سال)	۳۶/۵۱ (۳۰/۷-۴۲/۲)	۳۳/۹۹ (۲۸/۴-۳۹/۵)	NS**
توزیع جنسی*** (درصد)	۶۱	۶۲	NS
میانگین سرمی ویتامین D (nmol/l)	۳۹/۹۴ (۳۴/۶-۴۵/۲)	۴۳/۱۱ (۳۷/۱-۴۹)	NS
میانگین سرمی هورمون پاراتیرویید (pg/ml)	۳۲/۰۸ (۲۸/۵-۳۵/۶)	۲۸/۰۴ (۲۵/۲-۳۰/۸)	NS

* میانگین با حدود اطمینان ۹۵٪ ** اختلاف در دو گروه معنی‌دار نبوده است (Not significant).

*** توزیع جنسی به‌صورت 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

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

* میانگین با حدود اطمینان ۹۵٪

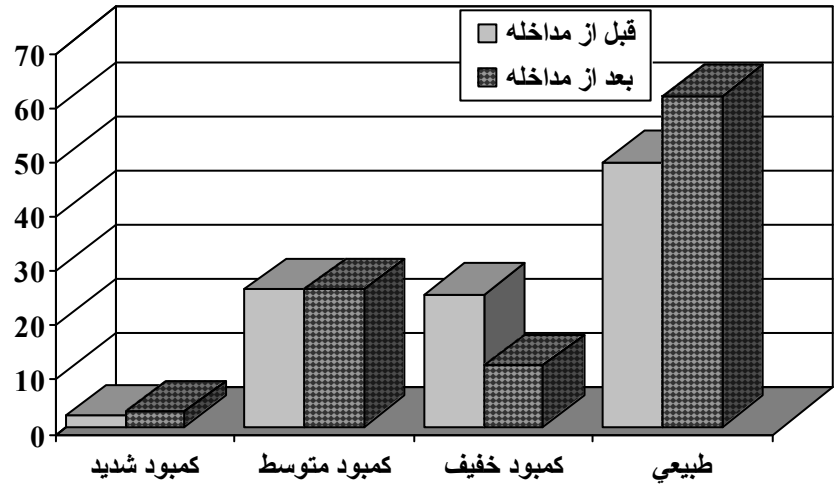
[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

شـیوع کمبود ویتامین D با غلظت سرمی زیر ۳۵ نانومول بر لیتر در گروه مصرف کننده شیر غنی‌شده در ابتدای مطالعه ۶۰/۶ درصـد و در گـروه شـاهد ۵۱/۴ درصـد بـود که اختلاف معنـی‌داری با هم نداشتند، ولی در پایان مطالعه این شیوع در گـروه مداخلـه بـا شیر غنی‌شده کاهش واضحی نشان داد و به ۹/۲ درصـد رسـید کـه اخـتلاف معنـی‌داری نـسبت به شروع مطالعـه نشان می‌دهد(P=۰/۰۰۱). در حالی که در گروه شاهد بـا وجـود کـاهش ایـن شـیوع بـه ۳۹/۳ درصـد، ایـن اختلاف معنـی‌دار نـبوده اسـت. نمـودارهای شماره ۱ و ۲ توزیع شیوع کمـبود ویتامین D را در شروع و پایان مطالعه نشان می‌دهند.

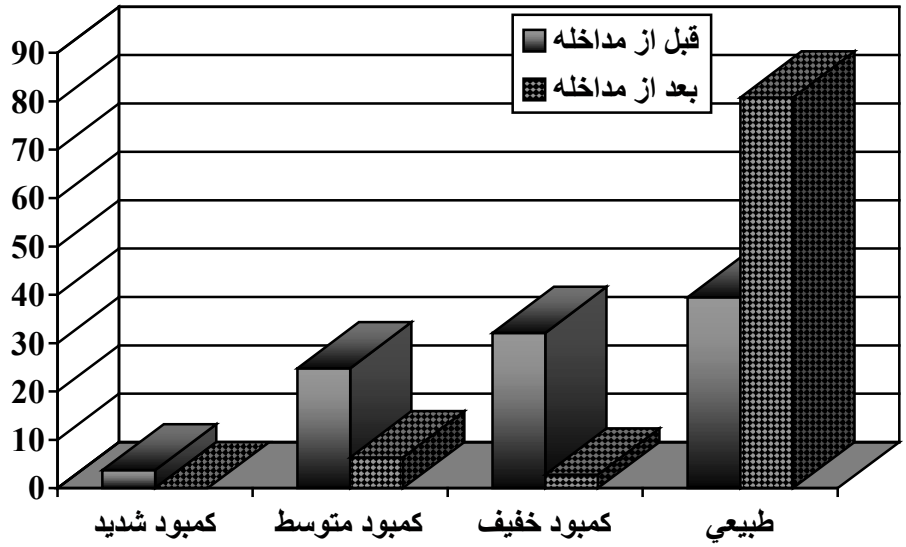
ایـن تغییر در توزیع مقادیر این ویتامین بیانگر تصحیح مقادیر سـرمی ویتامین D در گروه استفاده کننده از شیر غنی‌شده با الگـوی حـذف مقادیر کمبود شدید ویتامین D و کاهش شیوع مقادیـر کـم و متوسط کمبود ویتامین D و افزایش شیوع افراد دارای مقادیر کافی ویتامین D می‌باشد.

در حالـی کـه در گـروه شـاهد تـنها تغییـر در افراد دارای درجـات خفیف کمبود ویتامین D و تبدیل آن به مقادیر کافی دیـده مـی‌شـود و شـیوع افـراد دارای درجات شدید و متوسط کمبود ویتامین D تغییری را نشان نمی‌دهند.

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



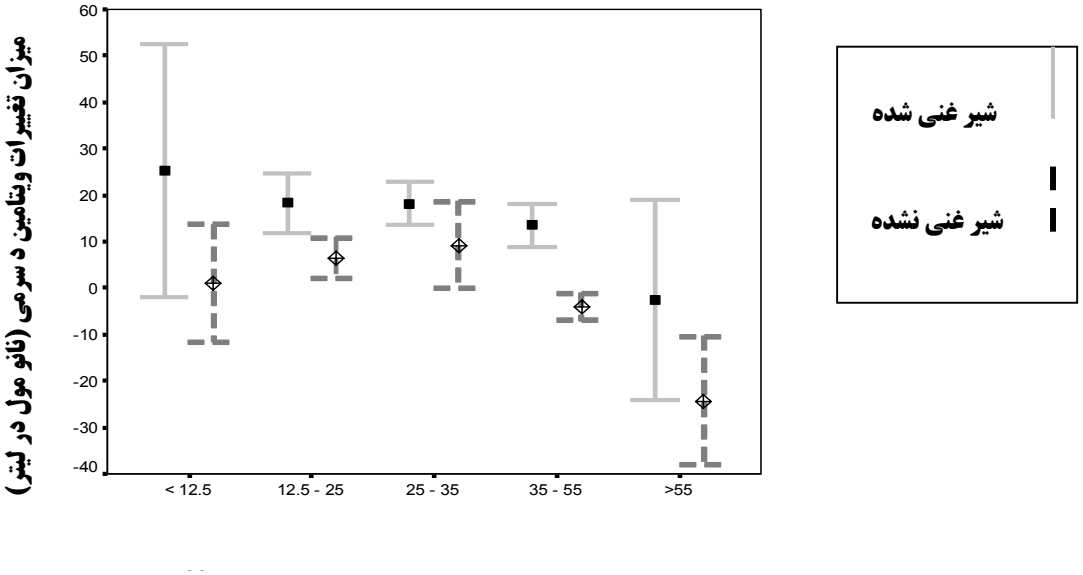
نمودار شماره ۲- توزیع درجات کمبود ویتامین D قبل و بعد از مداخله در گروه مصرف کننده شیر غنی‌شده



[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

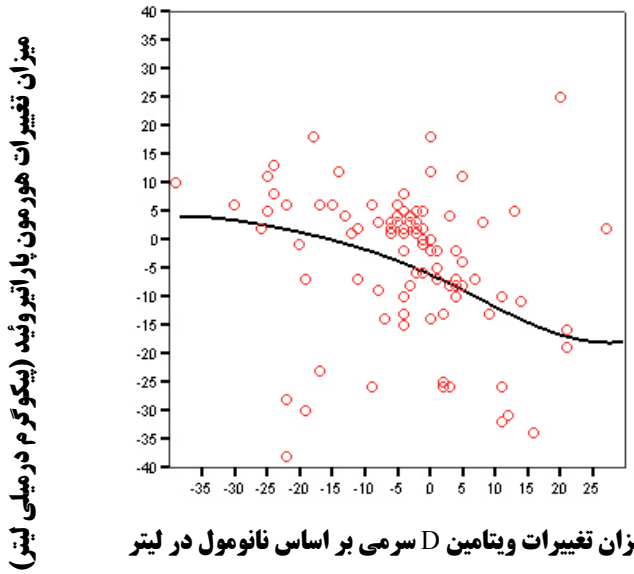
در ارزیابی اثر متغیرهای مورد بررسی در میزان تغییر ویتامین D سرمی، مهم‌ترین عامل در میزان این تغییر مقادیر پایه سرمی ویتامین D بوده است و در تحلیل رگرسیون سن و جنس عوامل مستقلی در این تغییر نبوده‌اند (نمودار شماره ۳). همچنین در تحلیل رگرسیون تغییرات سرمی هورمون پاراتیروئید به‌عنوان یک متغیر وابسته تنها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



میزان پایه سرمی ویتامین D بر اساس نانومول در لیتر

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



میزان تغییرات ویتامین D سرمی بر اساس نانومول در لیتر

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

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 غنی‌شده 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 سطوح فسفر و شواهدی از تغییرات مثبت انرژی و پروتئین و آلبومین سرمی مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین D مشکل شایعی در سطح جهان می‌باشد. مطالعه‌ای که در یازده 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[۲۳، ۲۴]. 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، به‌صورتی 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 می‌یابد و در تأمین نیازهای آنان کافی نیست[۳۷-۳۴]. همچنین صنعتی شدن و آلودگی هوا نیز از علل دیگر کاهش ساخته شدن ویتامین به‌وسیله نور خورشید است[۱۷، ۳۶]. از طرفی تغییرات فصلی، ضخامت پوستی و عوامل متعدد دیگری در این اختلافات نقش داشته‌اند[۴۱-۳۸]. در مجموع به‌نظر 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 غنی سازی مواد غذایی بالأخص شیر در تصحیح کمبود ویتامین D نقش ارزنده‌ای داشته است. از جمله بررسی‌های 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 به‌صورت گسترده در شمال اروپا سال‌ها به‌صورت متمادی انجام پذیرفته است. این در حالی است که کشورهای جنوب اروپا برنامه‌های جدی برای این منظور نداشته‌اند. بنابراین به‌نظر می‌رسد استراتژی غنی سازی نتایج درخور توجهی در جهان داشته است[۱۳].

در مطالعه حاضر استفاده از شیر غنی شده در تصحیح کمبود ویتامین D مخصوصاً در موارد شدید و متوسط 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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

ویتامین D در گروه شاهد بی‌تأثیر نباشد. اما به‌نظر می‌رسد بیشترین نقش در این تغییرات مربوط به میزان پایه اندک ویتامین D در شیر غنی نشده باشد. البته مطالعات نشان داده‌اند که مصرف منظم شیر غنی 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 غنی شده با کاهش واضح شیوع کمبود ویتامین D همراه است و ارتباط معنی‌داری با سطح سرمی آن دارد [۲۸، ۲۹]. یکی از مهم‌ترین عوامل نشان‌دهنده تغییرات مؤثر بر سلامت استخوان در برنامه‌ریزی‌های غنی‌سازی با ویتامین D، ارزیابی تغییرات هورمون پاراتیروئید است[۳۷]. مطالعه حاضر با این گزارشات همخوانی داشته و نشان‌دهنده ارتباط تغییرات هورمون پاراتیروئید با تغییرات ویتامین D می‌باشد که مؤید اثربخشی این غنی‌سازی بر کاهش این هورمون است. این تغییرات در گروه مصرف کننده شیر غنی‌شده بیش از دو برابر گروه شاهد بوده است و ارتباط معنی‌داری با سطح سرمی آن دارد.

انتخاب ناقل مناسب نیز از دغدغه‌های غنی‌سازی مواد غذایی است. مطالعات نشان می‌دهند که تنها مصرف ویتامین D به همراه مصرف مقدار کافی کلسیم می‌تواند اثربخشی لازم را در سلامت استخوان‌ها داشته باشد[۴۴-۴۲]. بنابراین در بعضی جوامع علاوه بر غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D، غنی‌سازی مواد با کلسیم نیز رایج است. لبنیات و به‌ویژه شیر از منابع مهم دریافت کلسیم هستند. لذا غنی‌سازی شیر با ویتامین D و توسعه فرهنگ مصرف شیر به‌طور همزمان می‌تواند نقش مهمی در تأمین نیاز به هر دو ماده غذایی داشته باشد. از طرفی فن‌آوری غنی‌سازی شیر، ساده و قابل دستیابی و نسبتاً ارزان می‌باشد. همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهد که پروتئین‌های شیر نیز مستقل از ویتامین D و کلسیم در متابولیسم استخوان و مهار بازجذب استخوانی نقش ارزنده‌ای دارند[۴۵].

ازدیاد دریافت انرژی از مواد غذایی و نهایتاً چاقی از معضلات سلامتی در دنیای امروز هستند. بنابراین غنی‌سازی شیر و توسعه فرهنگ مصرف آن همواره خطر چاقی را در پی دارد. اما مطالعات نشان می‌دهد که کالری دریافتی از شیر غنی‌شده به مراتب کمتر از مقدار آن از طریق مصرف دیگر مواد غنی شده است[۴۶]. مطالعات انجام شده در کشور ما نیز نشان می‌دهد که ازدیاد 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 غنی‌سازی مواد غذایی و به‌ویژه شیر با ویتامین D، مسمومیت و عوارض مصرف این ویتامین است. حداقل دوز سمی با این ویتامین ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز می‌باشد که ممکن است سبب تهوع، سردرد، افزایش حجم ادرار، بالا رفتن فشار خون، رسوب کلسیم در بافت نرم و اختلالات کلیوی شود[۵۲-۴۹]. از آن‌جا که دوز غنی‌سازی توصیه شده بین ۴۰۰ تا ۶۰۰ واحد بین‌المللی در لیتر می‌باشد، بنظر می‌رسد برای رسیدن به حداقل دوز سمی نیاز به مصرف بیش از ۳/۵ تا ۵ لیتر شیر غنی شده در روز می‌باشد که مؤید مزیت غنی‌سازی شیر با این ویتامین است. همچنین در مطالعه حاضر مسمومیت با این ویتامین در هیچیک از گروه‌های سنی مشاهده نشد. علاوه بر این علایم گوارشی ناشی از مصرف شیر و طعم و رنگ شیر در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت.

در مورد گروه هدف برای دریافت شیر غنی شده، برآوردهای جمعیتی مرکز آمار ایران نشان می‌دهد 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 درسنین ساخت استخوان و رسیدن به حداکثر توده استخوانی هستند که تأمین نیازهای این گروه سنی به ویتامین D و کلسیم می‌تواند در بالا بردن حداکثر توده استخوانی و نهایتاً پیشگیری از پوکی استخوان نقش ارزنده‌ای داشته باشد[۴۲، ۴۳].

از طرفی بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد 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 بچه‌ها به دیابت نوع I

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

است[۵۳، ۵۴]. ارتباط این ویتامین با بیماری مولتیپل اسکلروزیس و آرتریت روماتوئید هم در سنین جوانی شناخته شده است[۵۵، ۵۶]. این ویتامین نقش محافظتی در برابر انواع سرطان، به‌خصوص سرطان‌های پستان، پروستات و روده بزرگ داشته است[۵۹-۵۷]. بنابراین در مجموع به‌نظر 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 مقرون به‌صرفه بودن این روش‌ها است[۶۰]. مطابق برآوردهای بانک جهانی، هزینه پیشگیری از کمبود ویتامین‌ها و آهن در آمریکا برای هر فرد کمتر از ۱/۴۷ دلار بوده است و این در حالی است که هزینه پیشگیری از کمبود ویتامین D به تنهایی 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 فن‌آوری غنی‌سازی شیر با ویتامین D و بررسی اثربخشی این فرآورده می‌تواند راهگشای برنامه‌ریزی در جهت مقابله با کمبود ویتامین D در کشور باشد.

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 D_3 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 D_3 on islet insulin secretion in vitamin-deficient rats: influence of vitamin D_3 pre-treatment. Diabetes Metabolism 1989; 15:85-90

10- Cade C, Norman AW. Vitamin D_3 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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

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، هاشمی‌پور سیما، گویا محمد مهدی، پژوهی محمد، بررسی شیوع کمبود ویتامین D و عوامل مؤثر برآن در جمعیت ۶۹-۲۰ ساله شهر تهران، مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۸۲، ۲، ۱۳۱-۱۲۵
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- Maclaughin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3.Journal of Clinical Investigation 1985; 76: 1536-8
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, MorrisHA, 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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

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 determinats 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-hydroxivitamin 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 قند و لیپید تهران، مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۲، ۲، ۸۱-۷۳

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 Reunanen, Marjo-Riitta Järvelin, Suvi 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 1α-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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]

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

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1382.3.1.4.6]