

دستنامه فنی:

غنی سازی مواد غذایی با ویتامین D و نقش آن در سلامت جامعه

اکبر جوکار و جلال جمالیان



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

مؤسسه تحقیقات فنی و مهندسی کشاورزی

دستنامه فنی:

غنی سازی مواد غذایی با ویتامین D و نقش
آن در سلامت جامعه

تهیه و تدوین:

اکبر جوکار و جلال جمالیان

به ترتیب عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات و آموزش
کشاورزی و منابع طبیعی استان فارس و استاد دانشکده
کشاورزی دانشگاه شیراز

سال انتشار

۱۴۰۲



وزارت جهاد کشاورزی

سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی

مؤسسه تحقیقات فنی و مهندسی کشاورزی



نوع نوشتار: دستنامه فنی

عنوان نوشتار: غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D و نقش آن در سلامت جامعه

نگارندگان: اکبر جوکار و جلال جمالیان

ویراستار ادبی: محمدرضا داهی

صفحه‌آرا: شبنم جباری

طراح جلد: سمیه وطن دوست

ناشر: مؤسسه تحقیقات فنی و مهندسی کشاورزی

شمارگان: محدود

نوبت چاپ: اول

سال انتشار: ۱۴۰۲



مسئولیت صحت مطالب با نگارندگان است.

شماره ثبت ۶۴۰۶۹ در مرکز فناوری اطلاعات و اطلاع‌رسانی کشاورزی
سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی به تاریخ ۱۴۰۲/۰۶/۰۴

مخاطبان دستنامه:

کارشناسان صنایع غذایی، کارشناسان تغذیه، پژوهشگران و علاقه‌مندان به ویتامین D

هدف‌های آموزشی:

شما خوانندگان گرامی این دستنامه با:

ساختار ویتامین D، متابولیسم ویتامین D، نحوه تاثیر ویتامین D بر بدن، ارتباط ویتامین D با انواع بیماری‌های انسان، غذاهای حاوی ویتامین D، اهمیت و لزوم غنی سازی غذاها با ویتامین D، لزوم غنی سازی نان با ویتامین D

آشنا خواهید شد.

فهرست عنوان‌ها

عنوان‌ها	شمارهٔ صفحه
فصل اول: غنی سازی.....	۱
۱-۱- غنی‌سازی مواد غذایی.....	۱
۱-۲- نکات مهم در غنی‌سازی مواد غذایی.....	۳
۱-۳- انتخاب مواد مغذی ضروری با هدف غنی‌سازی.....	۴
فصل دوم: غنی‌سازی با ویتامین D.....	۷
۲-۱- غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D.....	۷
۲-۲- غنی‌سازی آرد و نان با ویتامین D.....	۸
۲-۳- پایداری ویتامین D.....	۱۵
۲-۴- درون‌پوشانی.....	۱۶
فصل سوم: نقش ویتامین D در سلامت جامعه.....	۲۱
۳-۱- کلیات ویتامین D.....	۲۱
۳-۲- ساختار.....	۲۲
۳-۳- متابولیسم.....	۲۳
۳-۴- اثرهای مثبت.....	۲۷
فصل چهارم: کمبود ویتامین D.....	۲۹
۴-۱- کمبود ویتامین D و پیامدهای آن.....	۲۹

- ۳۰.....۴-۲- نرمی استخوان یا راشیتیسم.....
- ۳۲.....۴-۳- کمبود ویتامین D و خطر زمینخوردن.....
- ۳۴.....۴-۴- ویتامین D و بیماری‌های عفونی.....
- ۳۵.....۴-۵- ویتامین D و سرطان.....
- ۳۷.....۴-۶- بیماری MS و ویتامین D.....
- ۳۷.....۴-۷- بیماری‌های مزمن.....
- ۴۰.....۴-۸- تأثیر ویتامین D بر بیماری‌های ویروسی و کرونا.....
- ۴۲.....فصل پنجم: غذاهای حاوی ویتامین D.....
- ۴۲.....۵-۱- منابع غنی از ویتامین D.....
- ۴۷.....نتیجه‌گیری.....
- ۴۸.....منابع.....

فصل اول

غنی سازی

۱-۱- غنی سازی مواد غذایی

در سال ۱۹۸۷ میلادی، کمیسیون کدکس مواد غذایی^۱ قوانین افزودن مواد مغذی به مواد غذایی را تدوین کرد و بعد از آن تا سال ۲۰۱۵ میلادی نیز ویرایش‌های جدیدی از آن منتشر شده است. غنی‌سازی شامل افزودن یک یا چند ماده مغذی ضروری به مواد غذایی در سطوحی بالاتر از مقداری است به‌طور طبیعی ممکن است در آن وجود داشته باشد یا نداشته باشد، هدف از این کار نیز پیشگیری از کمبود یک یا چند ماده مغذی است که در کل جامعه یا گروه‌های خاصی از جمعیت دیده می‌شود. ایالات متحده آمریکا در تدوین رویه غنی‌سازی و راهنمایی برنامه غنی‌سازی تلاش مداوم دارد. در حال حاضر سازمان غذا و دارو اضافه کردن مواد مغذی به غذا را تحت چهار شرط پوشش داده است. این چهار شرط عبارت- اند از ۱- کمبود مواد مغذی، مانند یددار کردن نمک ۲- بازیابی مواد مغذی تلف‌شده، مانند افزودن ریزمغذی‌ها به آرد سفید گندم ۳- بهبود کیفیت غذاهای جایگزین، مانند غنی‌کردن مارگارین ۴- متعادل کردن مقدار مواد مغذی در غذاهای صنعتی که جایگزین حجم زیادی از غذاهای طبیعی شده است. سازمان غذا و دارو اضافه‌کردن ۲۲ ماده مغذی به مواد غذایی

¹ Codex Alimentarius Commission

جدید را پوشش داده است. برنامه غنی‌سازی غذا می‌تواند در سطح گسترده برای کل جامعه، برای گروه‌های محدود و خاص و همچنین برای کشش بازار اجرا شود (ضوابط و مقررات مربوط به غنی‌سازی، ۱۳۸۸؛ Mannar & Hurrell, 2018; Alimentarius, 2015).

امروز درصد چشمگیری از جمعیت جهان دچار کمبود ویتامین‌ها و مواد معدنی هستند. دریافت کافی و دسترسی این‌گونه ترکیبات ارتباط تنگاتنگ با بقا، تکامل فیزیکی و روانی، تندرستی و رفاه کلی افراد و جوامع دارد. غنی‌سازی غذاها با آن دسته از ریزمغذی‌هایی که در رژیم غذایی روزانه به اندازه کافی وجود ندارند، به مقدار زیادی در کاهش کمبودهای ویتامینی و مواد معدنی در کشورهای توسعه‌یافته دخیل بوده است (Darnton-Hill, 2018).

در انتخاب ماده مغذی غنی‌کننده باید به موارد زیر توجه شود:

مشکلات حسی: غنی‌سازی نباید هیچ‌گونه مشکلات حسی غیرقابل قبول (مانند رنگ، عطر، طعم، بو و بافت) در سطح در نظر گرفته‌شده برای غنی‌سازی ایجاد کند. ماده مغذی باید در محدوده به‌کار رفته پایدار باشد و از ماتریکس غذایی جدا نشود.

برهم‌کنش با ترکیبات دیگر: احتمال برهم‌کنش بین ریزمغذی‌ها با حامل و با سایر مواد مغذی وجود نداشته باشد.

هزینه: هزینه غنی‌سازی نباید تأثیری بر توانایی خرید مواد غذایی و رقابت با جایگزین‌های غیرغنی‌شده دیگر داشته باشد.

زیست‌فراهمی: غنی‌کننده باید به‌طور قابل‌توجهی جذب شود و بتواند وضعیت ریزمغذی را در مکان هدف (سلول‌ها) بهبود بخشد.

ایمنی: ماده غنی‌کننده و ماده غذایی غنی‌شده باید سالم و ایمن باشد و سطح مصرف مواد مورد نیاز برای غنی‌سازی باید سازگار با یک رژیم غذایی سالم باشد (ضوابط و مقررات مربوط به غنی‌سازی، ۱۳۸۸؛ Rowe, Luthringer, & Garrett, 2018).

۲-۱- نکات مهم در غنی‌سازی مواد غذایی

انتخاب نوع ماده غذایی به عنوان حامل در غنی‌سازی

عموماً غذاهای فرآوری‌شده غنی‌سازی می‌شوند. افزودن مواد مغذی ضروری و ریزمغذی‌ها به مواد غذایی زیر ممنوع است:

- محصولات کشاورزی خام مانند میوه‌ها، سبزی‌ها، حبوبات و غلات.
- غذاهای فرآوری‌شده‌ای مانند چای، قهوه و کاکائو و ادویه.
- آب آشامیدنی.
- غذاهای خام مانند گوشت قرمز، ماکیان، ماهی، میگو، تخم‌مرغ و نیز فرآورده‌های گوشتی حاصل از آنها (سوسیس، کالباس، همبرگر و ...).
- غذاهای با سدیم بیش از ۴۵۰ میلی‌گرم به ازای هر اندازه سهم یا ۱۰۰ گرم از فرآورده‌هایی که اندازه سهم در آنها مشخص نشده است.
- غذاهای کنسروی و نیمه‌کنسروی.
- غذاهایی با اسیدهای چرب اشباع شده و اسیدهای چرب ترانس بیش از ۲ گرم در ۱۰۰ گرم و یا فرآورده‌هایی که بیش از ۱۵ درصد انرژی آنها از اسیدهای چرب اشباع شده و یا اسیدهای چرب ترانس تأمین می‌شود، جز موارد استثناسده.
- غذاهایی که بیش از ۳۰ درصد از انرژی آنها حاصل از قندهای ساده افزوده (مونوساکاریدها و دی‌ساکاریدها) باشد.
- فرآورده‌های حجیم‌شده مانند اسنک‌ها، چیپس و ...

در مورد محصولاتی که میزان مواد مغذی اضافه شده به آنها در دامنه حداقل و حداکثر است باید روی برچسب محصول طبق ضابطه عبارت مناسب درج شود.

۳-۱- انتخاب مواد مغذی ضروری با هدف غنی سازی

ویتامین ها و مواد معدنی را که می توان به شکل اختیاری به غذا افزود به دو دسته تقسیم می شوند:

دسته A: ریزمغذی هایی که اثرهای جانبی از آنها گزارش نشده است یا محدوده امنیت بالایی دارند یا در صورت داشتن محدوده امنیت پایین اثرهای جانبی جدی از آنها گزارش نشده است، مانند: تیامین، ریبوفلاوین، اسید پانتوتیک، بیوتین، ویتامین B12، ویتامین C، بتاکاروتن، ویتامین B6 و نیاسین.

دسته B: ریزمغذی هایی که اثرهای جانبی جدی دارند اما در غنی سازی های اختیاری امکان جذب بیش از حد آنها^۱ در مقادیر افزوده شده وجود ندارد، مانند: کلسیم، فولیک اسید، منیزیم و ویتامین D (ضوابط و مقررات مربوط به غنی سازی، ۱۳۸۸؛ (Alimentarius, 2015).

افزودن ویتامین ها، املاح و دیگر مواد افزودنی به منظور غنی سازی به مواد غذایی باید با دقت پایش و کنترل شود. این مواد به شدت نسبت به اکسیداسیون، حرارت، نور و غیره حساس اند و در مقادیر بسیار کم مورد نیاز بسیار فعال هستند و به مواد غذایی در مقادیر بسیار اندکی افزوده می شوند. علاوه بر کنترل مقادیر افزوده شده، این مواد باید به شکلی یکنواخت در کل ماده غذایی حامل پخش شوند. از این رو کارخانه های تولیدی مواد غذایی نیاز به تهیه روش هایی دارند تا میزان ویتامین و املاح و دیگر مواد افزوده شده به منظور

¹ Over dose

غنی‌سازی را در ماده غذایی نهایی مشخص کنند. بدین منظور کارخانه‌های تولیدی باید نکات زیر را رعایت کنند:

○ درخواست هرگونه غنی‌سازی مواد غذایی باید همراه با ارائه اطلاعات علمی کامل در خصوص نتیجه تحقیقات توسط صنایع غذایی با همکاری مراکز تحقیقاتی. در این تحقیقات باید با روش‌شناسی صحیح و معتبر روش اجرایی غنی‌سازی، روش‌های پایش و اثربخشی آن به تأیید رسیده باشد.

○ کارخانه‌های درخواست‌کننده باید دارای HACCP یا یکی از سیستم‌های مدیریت ایمنی غذا باشند.

○ کارخانه‌های درخواست‌کننده تولید مواد غذایی غنی‌شده باید دستگاه‌های آزمایشگاهی با قابلیت تجزیه، کنترل و پایش ماده غذایی حامل را از نظر وجود مواد مغذی افزوده داشته باشند و یا با آزمایشگاه مورد تأیید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به‌منظور اجرای این بند قرارداد همکاری داشته باشند.

○ در شش ماه نخست تولید محصولات غنی‌شده، کارخانه‌های تولیدی باید محصولات فوق‌الذکر را هر هفته کنترل و پایش کنند و برای دو سری ساخت اول طبق اصول علمی و ممکن بتوانند پایداری مواد مغذی اضافه‌شده را تا انتهای تاریخ انقضای آن اثبات کنند.

○ در صورت همکاری با آزمایشگاه خارج از کارخانه، باید در قرارداد ذکر شود که در شش ماه نخست هر هفته به صورت تصادفی از خط تولید و فرآورده نهایی نمونه‌برداری شود و آزمایش‌های لازم صورت می‌گیرد... وجود دستورالعمل‌های نمونه‌برداری، نحوه و زمان نمونه‌برداری و غیره در کارخانه الزامی است.

- از کلیه نتایج آزمایش‌های مقدار مواد مغذی افزوده موجود در محصول نهایی باید هر سه ماه یک‌بار یک رونوشت به ادارات نظارت بر مواد غذایی استان‌ها ارسال شود.
- کارخانه‌های تولیدی باید تمامی آزمایش‌ها و فرآیندها را ثبت و به‌صورت مستندات نگهداری کنند.
- درج میزان متوسط مواد مغذی‌های افزوده موجود تا پایان زمان ماندگاری محصول ضروری است.
- به‌منظور پایداری ریزمغذی‌ها در فرآورده نهایی باید با توجه به نوع حامل غذایی و فرآیند تولید، نوع ماده انتخابی و زمان و مرحله افزودن آن به حامل بر اساس استانداردهای رایج و موجود و با در نظر گرفتن اولویت به دقت مشخص شود.
- یکنواختی در پخش مواد مغذی افزوده در ماده غذایی رعایت شود.
- کارخانه‌های تولیدی باید شرایط نگهداری ماده اولیه غنی‌کننده از جمله شرایط انبار سرد و غیره را رعایت کنند.
- کلیه مواد اولیه مورد مصرف در غنی‌سازی باید دارای شناسنامه در واحد تولیدی باشند. ویتامین‌ها، املاح و دیگر مواد مغذی افزوده مورد نظر باید اطلاعات تجزیه‌ای و خصوصیات مندرج در کتاب‌های مرجع را داشته باشند (ضوابط و مقررات مربوط به غنی‌سازی، ۱۳۸۸؛ Alimentarius, 2015).

فصل دوم

غنی سازی با ویتامین D

۱-۲- غنی سازی مواد غذایی با ویتامین D

غنی سازی غذا با ویتامین D3 یکی از بهترین روش ها برای رسیدن به سطح مناسب ویتامین D در افراد است. در مقایسه با درمان مشکلات ناشی از کمبود ویتامین D3، غنی سازی گزینه ای مؤثر و عملی است. با این حال، غنی سازی با ویتامین D3 می تواند چالش هایی به همراه داشته باشد. یکی از این چالش ها ممکن است در سطوح توصیه شده برای مصرف ویتامین باشد، زیرا تمامی افراد جامعه به میزان یکسان دچار کمبود ویتامین D3 نیستند. یکی دیگر از محدودیت ها در غنی سازی، انتخاب سیاست های تقویت غذاهای اصلی است که ممکن است همه گروه ها در معرض کمبود ویتامین نباشند یا افراد دارای محدودیت های رژیم غذایی خاص باشند. برای غلبه بر این موانع می توان تعداد و نوع غذاهای غنی شده را با در نظر گرفتن اولویت های فرهنگی گسترش داد. در زمینه غنی کردن مواد غذایی مختلف با ویتامین D و تأثیر آنها بر سلامتی افراد جامعه تاکنون پژوهش های متعددی شده است. جدول ۱ خلاصه این پژوهش ها را نشان می دهد (اسلامی و شاهدی، ۱۳۹۵، Cashman & Flynn, 2018; Yang *et al* 2013).

۲-۲- غنی سازی آرد و نان با ویتامین D

گستره کمبود ویتامین D در بین بزرگسالان جهان حدود ۵۰ درصد است. کمبود ویتامین D در بزرگسالان به ویژه در خاورمیانه و قاره آسیا بسیار رایج است. زمانی که نیاز بخش زیادی از جمعیت به ویتامین مشخص شود و غذاهای رایج یا رژیم غذایی محدود باشد، نیاز به غنی سازی غذا خود را نشان می دهد و غذاهای اصلی هدف قرار می گیرند. عوامل مختلفی در افزایش درخواست میزان ویتامین D و کلسیم در رژیم غذایی افراد کهنسال نقش دارد. این عوامل عبارتند از کاهش جذب کلسیم و نگهداری کلسیم در سیستم کلیه افراد کهنسال که هر دو اینها به کمبود ویتامین D مربوط می شود. کمبود ویتامین D به کاهش دریافت از غذا، کاهش جذب مؤثر، کاهش ظرفیت پوست برای ساخت، و آفتاب نگرفتن کافی مربوط است. بنابراین، برنامه غنی سازی غذاهای اصلی با ویتامین D راهکاری عملی و ضروری است (Basran *et al.*, 2013; Calvo, Whiting, & Barton, 2004; V. Mocanu *et al.*, 2013). بسیاری از کشورها برنامه غنی سازی اجباری برای تعدادی از غذاهای اصلی را بنا گذاشته اند اما در برخی از کشورهای دیگر این برنامه اختیاری است. در هر دو صورت، پرسش اصلی این است که کدام غذا بهترین حامل برای ویتامین D است؟ منبع غذایی انتخاب شده باید به طور گسترده ای در دسترس عموم باشد. ممکن است در نگاه اول شیر و فرآورده های حاصل از آن بهترین انتخاب باشند، اما غنی سازی شیر و محصولات آن برای جلوگیری از کمبود ویتامین D در عموم جمعیت مؤثر نبوده است. علت آن احتمالاً تفاوت در میزان مصرف شیر و فرآورده های آن در اقشار مختلف مردم است (Basran *et al.*, 2013; Calvo *et al.*, 2004; Dahl, 2010).

جدول ۱- مطالعات اجراشده در مورد تأثیر مواد غذایی غنی شده با ویتامین D و کلسیم بر مردان مسن و زنان یائسه

کشور و منبع	افراد	سطح ویتامین D	سطح کلسیم	مدت زمان	ماده غذایی حامل	آزمون ویتامین D	تأثیر
فرانسه، (Bonjour <i>et al.</i> , 2009)	زنان سالمند در خانه سالمندان	ویتامین D3 (۲/۵ میکروگرم در روز)	۳۲۰ میلی گرم در روز	یک ماه	پنیر	RIA ¹	طی یک ماه ویتامین D افزایش و هورمون پاراتیروئید کاهش چشمگیری یافت. به طور کلی کاهش هورمون پاراتیروئید منجر به افزایش تراکم استخوان می شود.
رومانی، (Mocanu <i>et al.</i> , 2009)	افراد خانه سالمندان	ویتامین D3 (۱۲۵ میکروگرم در روز)	۳۲۰ میلی گرم در روز	یک سال	نان	RIA	بعد از ۱۲ ماه، میانگین ویتامین D از ۲۸/۵ به ۱۲۵/۶ میلی مول در لیتر افزایش یافت. تراکم مواد معدنی استخوان افزایش چشمگیری یافت (در لگن از ۰/۷۳۴ به ۰/۹۰۶ میلی گرم در سانتی متر مکعب)
یونان، (Manios <i>et al.</i> , 2009)	زنان یائسه (میانگین ۶۰/۵ سال)	ویتامین D (۷/۵ میکروگرم در روز)	۱۲۰۰ میلی گرم در روز	پنج ماه	محصولات لبنی	CIA ²	کمتز بودن هورمون پاراتیروئید در گروه های دریافت کننده ویتامین D بعد از پنج ماه

¹ Radioimmunoassay

² Chemiluminescence immunoassay

<p>طی دو سال ویتامین D و هورمون پاراتیروئید بالاتر از نمونه‌های کنترل بود. شیر غنی‌شده موجب افزایش تراکم استخوان لگن و نیز موجب بهبود مشکلات استخوان لگن^۱ گردید.</p>	RIA	شیر	دو سال	۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز	ویتامین D3 (۲۰ میکروگرم در روز)	مردان سالمند (بزرگتر از ۵۰ سال)	استرالیا، (Daly & Nowson, 2009)
<p>ویتامین D در افراد تحت رژیم ۲۳ درصد افزایش یافت. تراکم استخوان در پایین کمر^۲ از ۱/۴ به ۱/۵ درصد افزایش یافت.</p>	RIA	شیر	یک سال	۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز	ویتامین D (۲۰ میکروگرم در روز)	مردان بزرگسال	استرالیا، (Kukuljan et al., 2008)
<p>بعد از هشت هفته، ویتامین D افزایش چشمگیر و هورمون پاراتیروئید کاهش چشمگیری یافت. کمبود کلسیم در افراد مورد آزمایش مشاهده نشد.</p>	RIA	پنیر معمولی کم چرب و پر چرب	هشت هفته	مشخص نیست	ویتامین D (۱۰۰ میکروگرم در روز)	مردان بزرگسال	کانادا، (Wagner, et al 2008)
<p>ویتامین D به‌طور چشمگیری در افراد دریافت‌کننده نان غنی شده افزایش یافت. هورمون پاراتیروئید حدود ۱۳ درصد کاهش یافت. در این افراد LDL و HDL به ترتیب کاهش و افزایش یافت.</p>	HPLC	نان	هشت هفته	مشخص نیست	ویتامین D3 (۲۵ میکروگرم در روز)	۹۰ نفر از افراد سالم بین ۲۰ تا ۶۰ سال	ایران، (Nikooyeh et al., 2016)

¹ Femoral neck

² Lumbar spine

مطالعات اخیر در ایران نشان داده‌است که میزان مصرف سرانه شیر و فرآورده‌های شیر به ترتیب ۳۸ و ۱۴۰ گرم در روز است. در زمان اجرای این تحقیق شیر تحت حمایت یارانه‌ای دولت بوده است. اما گزارش‌های پراکنده نشان می‌دهد که مصرف شیر پس از حذف یارانه دولتی به‌طور وسیعی کاهش یافته است (Nikooyeh *et al.*, 2016; Shokrvash *et al.*, 2015).

تاکنون در محصولات محصولاتی مانند شیر و فرآورده‌های آن، غنی‌سازی با ویتامین D صورت گرفته است. در کشورهای آمریکا و کانادا و همچنین در کشورمان ایران از شیر برای غنی‌سازی ویتامین D استفاده شده است؛ اما در ایران، بسیاری از خانواده‌ها مصرف شیر روزانه پایین دارند یا بیماری‌های مانند تحمل‌نداشتن به لاکتوز مانع مصرف شیر می‌شود. در بین مواد غذایی مختلف، نان می‌تواند با غنی‌سازی به‌عنوان یک غذای فراسودمند استفاده شود (Watson, 2013). در آمریکا، شیر و غلات صبحانه از غذاهای اصلی برای دریافت ویتامین D هستند و بیشتر آنها با ویتامین D غنی می‌شوند (Dahl, 2010).

نان غذای اصلی بسیار رایج در میان بسیاری از مردم است و به دلیل پایین بودن قیمت آن، تمامی قشرهای کشور می‌توانند از این محصول استفاده کنند. نان در دماهای بالا پخته می‌شود و از این رو می‌توان آن را ماده غذایی مناسب برای غنی‌کردن با مواد مغذی مقاوم به حرارت مانند مواد معدنی و ویتامین D در نظر گرفت. گندم و ذرت غنی‌شده جزء غذاهای اصلی هستند که در مقدار زیاد و قابل توجه در کلیه گروه‌های سنی و طبقات اقتصادی تقریباً با هر وعده غذایی مصرف می‌شوند. این ویژگی‌ها غلات را به ماده حامل ایده‌آل برای غنی‌سازی تبدیل می‌کنند (Mocanu *et al.*, 2013). نان یکی از اقلام غذایی اصلی در ایران است که تقریباً با هر غذایی مصرف می‌شود. میزان مصرف نان به‌عنوان غذای اصلی در ایران بیشتر از ۳۰۰ گرم در روز است. این موضوع نان را به یک حامل بسیار خوب برای

آهن و فولیک اسید تبدیل کرده‌است و غنی‌سازی نان با آهن و فولیک اسید بیشتر از ده سال است که به‌طور اجباری اجرا می‌شود. ویژگی‌های منحصر به فرد نان‌های ایرانی و از طرف دیگر نبود تجربه در مورد غنی‌سازی نان با ویتامین D از موضوعات چالش‌برانگیز در ایران است (Nikooyeh *et al.*, 2016; Rosell, 2007). پژوهشگران دیگر نیز در مورد الگوی تغذیه در ایران گزارش کرده‌اند که پرمصرف‌ترین گروه ماده غذایی در ایران نان و غلات است (حدود ۴۵۰/۲ گرم در روز). مصرف غلات در بین مردم ایران ۴۰ درصد بیشتر مصرف غلات در بین دیگر مردم دنیا است. بیشترین مقدار مصرف نان مربوط به استان کهگیلویه و کمترین مقدار آن به استان تهران مربوط می‌شود (عبدی و همکاران، ۱۳۹۴؛ Abdollahi *et al.*, 2014). اکثر نان‌های ایرانی مسطح هستند و با حرارت مستقیم پخت می‌شوند و این موضوع در تخریب ویتامین D مؤثر است. زیست‌فراهمی ویتامین D در چنین نان‌هایی یکی دیگر از موضوعات مورد بحث است. نیکویه و همکاران (Nikooyeh *et al.*, 2016) با بررسی میزان اتلاف ویتامین D در نان لواش و اثر سلامت این نوع نان غنی‌شده با ویتامین D گزارش داده‌اند که مصرف ۵۰ گرم نان لواش غنی‌شده با ویتامین D اثر بسیار مطلوبی بر سلامتی افراد خواهد داشت. هر ۵۰ گرم نان حاوی ۲۵ میکروگرم ویتامین D (معادل ۱۰۰۰ واحد بین‌المللی) بوده است و تفاوت قابل توجهی بین نان معمولی و نان غنی‌شده از نظر ترکیبات شیمیایی و ویژگی‌های حسی وجود نداشته است. بنابراین، با توجه به اینکه نان یکی از غذاهای اصلی و پر مصرف در ایران است غنی‌سازی آن با ویتامین D نتایج گسترده و مطلوبی بر سلامتی افراد جامعه خواهد داشت (Nikooyeh *et al.*, 2016).

طبق آمار ارائه‌شده توسط فائو، میزان مصرف سرانه گندم، ذرت و فراورده‌های آنها در دنیا در روز به ترتیب ۱۸۳ و ۶۱ گرم است. بیشتر از ۸۰ درصد از گندم تولیدی در جهان در آسیاب‌های صنعتی به آرد تبدیل می‌شود (FAO, 2019 ; Pachón, 2018). در حال حاضر

حدود ۶۵ کشور دنیا آرد و نان را با ویتامین‌ها و مواد معدنی به‌طور اجباری غنی‌سازی می‌کنند و حداقل چهار کشور غنی‌کردن غلات و آرد آنها را با ویتامین D به‌طور اجباری و تعداد دیگری نیز به‌صورت اختیاری پیش می‌برند (FFI, 2017). بنابراین، امکان و فرصت‌های زیادی برای سازندگان و کارخانه‌های فرآوری غلات وجود دارد که کمبود ویتامین D در افراد جامعه را به‌صورت غنی‌سازی کاهش دهند. طبیعت همه‌جایی بودن غلات و فرآورده‌های آنها می‌تواند غلات را در چرخه تأمین مواد غذایی به غذایی ایده‌آل برای حمل ویتامین D تبدیل کند. غنی‌کردن نان و غلات راهکاری عملی برای بهبود دریافت ویتامین D است. غنی‌سازی آرد غلات در آسیاب به‌طور نسبی ساده، کاربردی و اقتصادی است. مواد غنی‌کننده مانند ویتامین D به‌صورت پودر از طریق یک تغذیه‌کننده^۱ که می‌تواند به‌صورت خودکار تنظیم شود، به آرد اضافه می‌شود. به دلیل تأثیر توأم ویتامین D و کلسیم بر سلامتی استخوان، توصیه شده است که غنی‌کردن ویتامین D و کلسیم در غلات هم‌زمان باشد (Dahl, 2010 Mocanu *et al.*, 2013 Pachón, 2018;).

در اروپا، ویتامین D در مواد غذایی کم چرب غنی‌سازی می‌شود که در این مورد نیز نان می‌تواند یکی از این نوع غذاها و حمل‌کننده‌های بسیار خوب و مؤثر باشد. در آمریکا اضافه کردن ۹۰ واحد بین‌المللی ویتامین D در ۱۰۰ گرم نان مجاز شناخته شده است. پژوهشگران اعلام کرده‌اند که غنی‌سازی غلات روشی است ایمن زیرا افراد بیشتر از میزان توصیه‌شده، ویتامین D دریافت نخواهند کرد. میزان توصیه‌شده غنی‌سازی نان ۴۰۰ واحد بین‌المللی (۱۰ میکروگرم) در ۱۰۰ گرم نان است که ۵۰ درصد میزان دریافت توصیه‌شده روزانه (RDA: 800 IU) است. برای حصول اطمینان از رسیدن به سطح توصیه‌شده 25-

¹ Feeder

(OH)D در خون، تشکل‌های پزشکی، غنی کردن نان با این مقدار را توصیه کرده‌اند (Dahl, 2010; Mocanu *et al.*, 2013).

در حال حاضر مخمرهای جدید حاوی مقادیر بالای ویتامین D2 وجود دارند که می‌توان آنها را در غنی‌سازی نان به کار گرفت یا نان را با مخمر حاوی ویتامین D بالا تولید کرد. ویتامین D3 مؤثرتر از ویتامین D2 است. بنابراین، برای استفاده از مخمر با ویتامین D2 بالا یا خود ویتامین D2 لازم است مجوز اضافه کردن مقادیر بالای آن در نان کسب شود. مخمر اگر در معرض نور فرابنفش قرار بگیرد، مقدار ویتامین D در آن بالا می‌رود. در این مورد پتانسیل بالایی وجود دارد و حتی می‌توان این راهکار را در کشورهایی نیز به کار گرفت که در آنها غنی‌سازی نان با ویتامین D مجاز نیست (Dahl, 2010; Mocanu *et al.*, 2013).

پژوهشگران در دانمارک اعلام کرده‌اند که محصولات نانوائی غنی‌شده انتخابی است مناسب برای دریافت و تکمیل ویتامین D روزانه. غنی کردن آرد با ویتامین D و کلسیم موجب افزایش سطح این مواد در بدن افراد مورد مطالعه در دانمارک شده است (Osler & Heitmann, 1998). در فنلاند دانشمندان نیز معتقدند که نان غذایی مناسب و بسیار ایمن برای غنی‌کردن با ویتامین D است و قابل دسترس و قابل مصرف توسط کلیه افراد جامعه است. در فنلاند نان با ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D در ۱۰۰ گرم نان غنی می‌شود. قابل دسترس بودن ویتامین D در نان چاودار با فیبر بالاتر (۱۲ درصد) ۳۰ درصد کمتر از نان گندم (۳ درصد فیبر) است. بنابراین، در غنی‌کردن نان‌های مختلف به‌ویژه نان‌های حاوی فیبر بالا باید قابل دسترس بودن ویتامین D در آنها بررسی و بر اساس آن میزان غنی‌سازی اصلاح شود (Natri *et al.*, 2006).

۳-۲- پایداری ویتامین D

در بیشتر موارد، ویتامین D در چربی‌های اکسیدشده از بین می‌رود. فرآوری مواد غذایی، پخت و پز و انبار کردن مواد غذایی معمولاً تأثیر زیادی بر فعالیت ویتامین D ندارند. ویتامین D در دودی کردن ماهی، پاستوریزه کردن و استریلیزه کردن شیر و خشک کردن پاششی تخم‌مرغ حفظ می‌شود (Ball, 2005). طبق بررسی‌های پژوهشگران مختلف، میزان اتلاف ویتامین D در شیر هنگام پاستوریزاسیون، تبخیر تحت فشار بالا، خشک‌شدن، معنی‌دار نیست. شیر هنگام فرآوری و انبارمانی نباید در معرض نور قرار بگیرد زیرا ویتامین D توسط اکسیژن تک اتمی ایجادشده از تأثیر نور بر ریوفلاوین، به ماده‌ای غیر فعال به نام اپوکسید^۱ اکسیدخواهد شد (Ball, 2005; Indyk, Littlejohn, & Woollard, 1996). پژوهشگران دیگری نیز در مورد کاهش کم ویتامین D درون پوشانی^۲ شده طی پاستوریزاسیون، جوشاندن و استریلیزاسیون شیر گزارش‌هایی ارائه کرده‌اند (Kaushik, Sachdeva, & Arora, 2014). در مورد کاهش ویتامین D در اثر تابش پرتو خورشید و بی‌اثر بودن هوا در پایداری ویتامین D گزارش‌هایی ارائه شده است. اعلام شده است که نگهداری شیر غنی‌شده با ویتامین D در شیشه‌های شفاف پایدارتر از نگهداری شیر غنی‌شده با این ویتامین در ظرف‌های پلی‌اتیلنی با دانسیته کم (LDPE) است (Renken & Warthesen, 1993). بسته‌بندی شیر غنی‌شده با ویتامین D در ظرف‌های شیشه‌ای و پلاستیکی و نگهداری آنها در دمای یخچال تأثیری بر کاهش ویتامین D ندارد، اما بسته‌بندی در ظرف‌های پلی‌اتیلنی موجب کاهش قابل‌توجه ویتامین D خواهد شد. زیرا ویتامین D توسط پلی‌اتیلن جذب می‌شود (Kaushik et al., 2014). به‌طور کلی، ویتامین D در برابر دما، رطوبت، نور و

¹ 5,6-Epoxyde

² Encapsulation

محیط اسیدی حساس است، در برابر اکسیژن بسیار حساس اما در محیط قلیایی پایدار است (Ball, 2005).

در یک پژوهش معلوم شد دمای تخمیر خمیر نان مسطح تافتون غنی شده با ویتامین D (۱۰۰ نانوگرم ویتامین D2 و D3 در یک گرم از خمیر) در محدوده ۵ تا ۳۵ درجه سلسیوس تأثیر معنی داری بر میزان ویتامین D ندارد، اما با افزایش زمان تخمیر (بیشتر از ۶۰ دقیقه) و دمای پخت (بیشتر از ۲۰۰ درجه سلسیوس) میزان ویتامین D کاهش می یابد. افزایش زمان نگهداری نان بیشتر از یک روز موجب کاهش ویتامین D می شود. به طور کلی، حدود ۵۰ درصد از ویتامین D در نان از بین می رود (Tabibian *et al.*, 2017). ویتامین D ممکن است در حین فرآوری و نگهداری مواد غذایی کاهش یابد. ویتامین D در محیط اسیدی ناپایدار است و با افزایش دما ناپایداری آن بیشتر می شود. بنابراین، برای حفظ هرچه بیشتر ویتامین D و جلوگیری از تغییرات آن در غذاهای غنی شده، چه در حین فرآوری چه در هنگام نگهداری، معمولاً از روش درون پوشانی و ریزپوشانی^۱ استفاده می شود. ویتامین D درون پوشانی شده تا حدود زیادی خواص خود را در هنگام فرآوری مواد غذایی حفظ می کند.

۴-۲- درون پوشانی

در درون پوشانی یا ریزپوشینه کردن، ذرات ماده خاص و مورد نظر در یک زمینه با پوششی از جنس پلیمر یا مواد آلی دیگر پوشیده یا احاطه می شوند، به طوری که محتویات آن یا همان ماده مورد نظر با سرعت کنترل شده در شرایط خاص آزاد می شود. ماده پوشینه یا ریزپوشینه شده با نامها و اصطلاحات متفاوتی مانند هسته، پرکننده، فاز داخلی، فاز بارگیری شده، فاز فعال تعریف می شود و ماده پوشش دهنده با نامهای غشا، پوسته، ماده حامل، فاز خارجی، کپسول و ماتریکس خوانده می شود. ریزپوشینهها بر حسب اندازه به نانو (کوچکتر از

¹ Microencapsulation

۰/۱ میکرومتر)، میکرون (بین ۵۰۰۰-۰/۱ میکرومتر) و ماکرو (بزرگتر از ۵۰۰۰ میکرومتر) تقسیم‌بندی می‌شوند (Zuidam & Shimoni, 2010).

یک روش جدید برای افزایش تأثیر و محدوده کاربرد تعداد بسیار زیادی از اجزای عملگرای طبیعی، استفاده از سیستم انتقال ریزدرون‌پوشانی است. فناوری درون‌پوشانی در فرآوری مواد غذایی شامل پوشاندن ذرات ریز اجزای ماده غذایی مانند چربی‌ها، مواد طعم و عطر دار با ریزدرون‌پوشانی و همچنین کل اجزا مانند آجیل‌ها، رزین‌ها، محصولات قنادی با پوشش‌دهی است (Shahidi & Han, 1993).

دلایل استفاده از ریزدرون‌پوشانی در صنایع غذایی عبارت است از:

- ۱- کاهش میزان واکنش ماده مورد نظر یا هسته با محیط بیرون مانند نور، اکسیژن و آب.
- ۲- کاهش تبخیر یا انتقال هسته به محیط بیرون.
- ۳- افزایش راحت انتقال و جابه‌جایی هسته برای جلوگیری از تجمع و خوشه‌ای شدن.
- ۴- قرار گرفتن یکنواخت‌تر هسته در ماده غذایی با کاهش اندازه و ایجاد سطح بیرونی مانند بقیه اجزای بستر.
- ۵- تبدیل مایع به جامد.
- ۶- مخلوط کردن آسان‌تر هسته در بستر.
- ۷- کنترل رهاپش هسته در بستر در زمان و مکان مورد نظر.
- ۸- پوشاندن طعم هسته در ماده غذایی (طعم بد ویتامین، املاح و مواد دیگر).

- ۹- امکان به کارگیری مقادیر بسیار کم هسته با پخش شدگی یکنواخت در ماده میزبان.
- ۱۰- جداسازی ترکیبات درون مخلوط از هم در شرایطی که ممکن است با یکدیگر واکنش دهند.
- ۱۱- افزایش ایمنی (کاهش اشتعال پذیری ترکیبات فرار مثل آروما و تجمع نیافتن روغن های فرار)
- ۱۲- جابه جانشدن عوامل فعال در سیستم های فرآوری مواد غذایی (Shahidi & Han, 1993; Zuidam & Nedovic, 2010)
- این مزایا باید بر اثرهای منفی این تکنیک غلبه کند، اثرهایی مانند: هزینه های اضافی، افزایش پیچیدگی فرآیند تولید و یا زنجیره تأمین، ملاحظات نامطلوب مشتری (بصری یا لمسی) از مواد ریزپوشینه شده در مواد غذایی، چالش های پایداری مواد ریزپوشینه شده طی فراورش و نگهداری محصول غذایی. برای طراحی فرآیند درون پوشانی، ابتدا باید به پرسش - های زیر پاسخ داده شود:
- ۱- ماده درون پوشانی شده چه وظیفه ای دارد و چه اثری باید در محصول نهایی داشته باشد؟
- ۲- چه نوع از ماده پوشش دهنده باید انتخاب شود؟
- ۳- ماده درون پوشانی شده در کدام شرایط فرآوری قبل از رهایش باید سالم بماند؟
- ۴- غلظت مناسب ماده فعال در ریزکپسول باید چقدر باشد؟
- ۵- ماده هسته تحت چه مکانیسمی آزاد خواهد شد؟
- ۶- اندازه ذرات، چگالی و پایداری اجزای درون پوشانی شده چقدر باید باشد؟

۷- محدودیت‌های هزینه‌ای درون‌پوشانی اجزا چقدر است؟ (Shahidi & Han, 1993; Zuidam & Shimoni, 2010)

ریزپوشانی نیاز به تکنیک‌ها و علوم متفاوت علمی و مهندسی دارد به طوری که توضیح و شرح آن در اینجا مقدور نیست. بنابراین، در اینجا به ارائه‌ی نمای کلی از این تکنیک می‌پردازیم. برای انتخاب ماده‌ی پوشش‌دهنده‌ی مناسب باید ویژگی‌های کاربردی آن مورد توجه قرار گیرد. این ویژگی‌ها عبارت‌اند از: ظرفیت بارگیری، راندمان بارگیری، مکانیسم آزادسازی، حفاظت در مقابل تخریب شیمیایی، و زیست‌فراهمی. ویژگی‌های فناوری این پوشش‌ها نیز اهمیت زیادی دارد که شامل قابلیت خوراکی، سازگاری با بستر ماده‌ی غذایی، سازگاری با فرآیند ماده‌ی غذایی و تولید مقرون به صرفه است. برای ریزپوشانی از مواد مختلفی استفاده می‌شود که شامل پروتئین‌ها (ژلاتین، کازئین، پروتئین‌های سرم شیر و ..)، لیپیدها (موم، استوگلیسریدها، لسیتین‌ها، لیپوزوم‌ها و ...)، کربوهیدرات‌ها (مالتودکسترین، نشاسته‌ی تغییر یافته، سیکلودکسترین و ...) و صمغ‌ها (آلژینات، کیتوزان، صمغ عربی و ...) هستند (Shahidi & Han, 1993; Wandrey, Bartkowiak, & Harding, 2010; Wang, Chen, et al., 2020; Zhang et al., 2020)

ریز پوشینه‌کردن اجزای غذایی می‌تواند با روش‌های مختلفی صورت گیرد. انتخاب فرآیند ریزپوشینه‌دار کردن توسط ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی هسته و ماده‌ی پوشش‌دهنده و کاربرد مورد نظر آن تعیین می‌شود. این روش‌ها شامل اکستروژن^۱، خشک کردن پاششی^۲، خشک کردن پاششی^۳، دربرگیری مولکولی^۴، توده‌ای کردن^۵، بارگذاری داخلی لیپوزومی^۶

¹ Extrusion

² Spray Chilling

³ Spray Drying

⁴ Inclusion Complexation

⁵ Coaservation

⁶ Liposome Entrapment

پوشش دهی بستر سیال^۱، اکستروژن سانتریفوژی، خشک کردن انجمادی، کوکریستالیزاسیون و جداسازی چرخشی سوسپانسیون^۲ هستند (Coelho, Estevinho, & Rocha, 2021; Khoshnoudi-Nia, Forghani, & Jafari; Shahidi & Han, 1993; Zuidam & Shimoni, 2010).

¹ Fluid Bed Coating

² Rotational Suspension Separation

فصل سوم

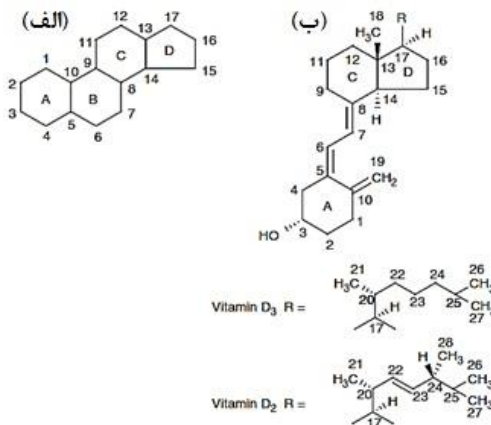
نقش ویتامین D در سلامت جامعه

۱-۳- کلیات ویتامین D

ویتامین D به گروهی از ترکیبات استروئیدی با فعالیت ضدنرمی استخوان گفته می‌شود. این ویتامین در گروه ویتامین‌های انحلال‌پذیر در چربی قرار می‌گیرد و عملکردی شبیه به هورمون دارد. ویتامین D در حقیقت ویتامین نیست بلکه پروهورمون یا پیش‌ساز هورمون است. در تعریف علمی، ویتامین‌ها ترکیباتی هستند که بدن انسان قادر به تولید آنها نیست و باید آن را از رژیم غذایی تأمین کند، در حالی که ویتامین D در بدن نیز تولید می‌شود. این ویتامین به‌طور طبیعی در غذاهای بسیار کمی وجود دارد. به همین دلیل این ویتامین اغلب به عنوان یک مکمل در رژیم غذایی به مصرف می‌رسد. چندین شکل از ویتامین D شناخته شده که البته همگی آنها به‌طور طبیعی وجود ندارند (Ball, 2005).

۲-۳- ساختار

در بدن انسان دو شکل از این ویتامین با نام‌های D3 یا کوله‌کلسیفرول^۱ و D2 یا ارگوکلسیفرول^۲ وجود دارد. در حالت کلی ۵ شکل از ویتامین D شناخته شده‌اند که از نظر ساختاری تقریباً یکسان هستند و از سکواستروئیدها^۳ تشکیل می‌شوند. سکواستروئیدها گونه‌ای از استروئیدها هستند که یکی از پیوندهای حلقه‌های استروئیدی آنها شکسته شده است. تفاوت ساختاری بین دو شکل D3 و D2 در زنجیره جانبی آنهاست. زنجیره جانبی در D2 شامل پیوند دوگانه‌ای بین کربن ۲۲ و کربن ۲۳ است و یک گروه متیل در کربن ۲۴ خود دارد (شکل ۱) (Ball, 2005; Holick, 2008).



شکل ۱- ساختار دو شکل فعال ویتامین D (D2 و D3)؛ (الف): هسته استروئیدی مادری؛ (ب):

ویتامین D

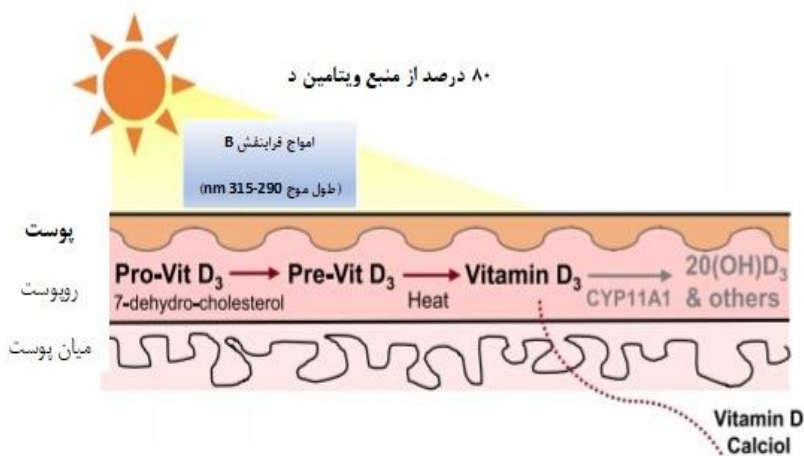
¹ Cholecalciferol

² Ergocalciferol

³ Secosteroid

۳-۳- متابولیسم

هنگامی که پرتوهای فرابنفش از تابش نور خورشید به پوست برخورد می‌کنند، باعث سنتز ویتامین D در بدن می‌شوند. ویتامین‌های D حاصل از قرار گرفتن در معرض آفتاب، مواد غذایی و مکمل‌ها از نظر بیولوژیکی غیرفعال هستند و برای ایجاد شکل فعال ویتامین D باید تغییری در بدن (دو فرآیند هیدروکسیلاسیون) روی آنها اجرا شود. انسان‌ها در طول زندگی برای تکامل به ساخت ویتامین D از پرتو خورشید نیاز دارند. با تابش نور خورشید، امواج فرابنفش B (طول موج ۲۹۰-۳۱۵ nm) توسط مولکول ۷-دهیدروکلسترول^۱ (پیش‌ساز ویتامین D3) موجود در پوست انسان و همچنین توسط ارگوسترول^۲ (پیش‌ساز ویتامین D2 در گیاهان) در گیاهان، قارچ‌ها و مخمرها جذب و به ترتیب به پیش‌ویتامین D3 و پیش-ویتامین D2 تبدیل می‌شوند. پس از جذب پرتو فرابنفش توسط ۷-دهیدروکلسترول و ارگوسترول، با استفاده از دمای موجود در پوست بدن یا گیاه ایزومریزاسیون اجرا خواهد شد و ویتامین D3 و D2 تولید می‌شود (شکل ۲) (Ball, 2005; Holick, 2008).



¹ 7-dehydrocholesterol

² Ergosterol

شکل ۲- تأثیر پرتو فرابنفش در ساخت ویتامین D در پوست

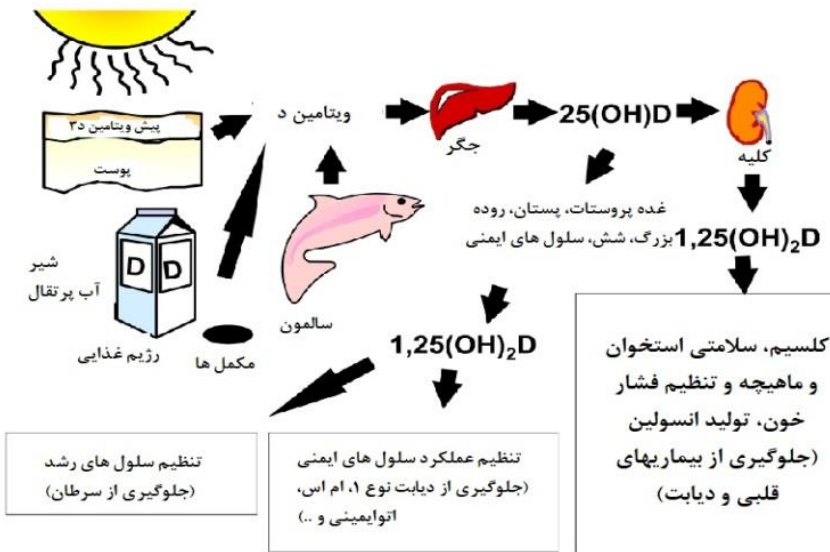
زاویه تابش پرتو خورشید در تولید ویتامین D بسیار مهم است. گاز ازن موجود در جو باعث جذب پرتو فرابنفش و موجب کاهش تولید ویتامین D می‌شود. بنابراین، در اول صبح و بعد از ظهر، بر اثر پرتو خورشید ویتامین D تولید نمی‌شود یا تولید آن خیلی کم است. در زمستان پرتو فرابنفش خیلی کم است و تولید ویتامین D کاهش می‌یابد. فصل، موقع روز، طول روز، پوشش ابر، دود، مقدار ملانین پوست و استفاده از فرآورده‌های ضدآفتاب از عواملی هستند که در میزان قرارگیری در معرض پرتو فرابنفش و سنتز ویتامین D تأثیر می‌گذارند (Elder & Bishop, 2014; Holick, 2008).

هوای کاملاً ابری، انرژی پرتو فرابنفش خورشید را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد، سایه‌ای که در اثر آلاینده‌ها و گرد و غبار در هوا تشکیل می‌شود نیز تا ۶۰ درصد انرژی حاصل از پرتو خورشید را کم می‌کند. پرتو فرابنفش خورشید نمی‌تواند از شیشه عبور کند. بنابراین، قرار گرفتن در معرض پرتو خورشید از پشت شیشه پنجره، باعث تولید ویتامین D در بدن نمی‌شود. استفاده از کرم‌های ضدآفتاب که دارای فاکتورهای محافظت در برابر پرتو خورشید هستند، نفوذ پرتو فرابنفش را از راه‌های مختلف مسدود می‌کند. با این حال حتی زمانی که پوست با کرم‌های ضدآفتاب پوشیده شده است می‌تواند مقداری ویتامین D سنتز کند (Watson, 2013).

با توجه به عواملی که بر نفوذ پرتو فرابنفش در پوست فرد تأثیر می‌گذارند و زمانی از روز که پوست در معرض پرتو خورشید قرار دارد، برای حفظ روند تولید ویتامین D در بدن، نمی‌توان شیوه مشخصی را برای قرار گرفتن در معرض پرتو خورشید تعیین کرد. بر طبق تحقیقات کارشناسان در این زمینه، برای مثال، تقریباً تا ۵:۳۰ دقیقه قرار گرفتن در معرض پرتو خورشید (صورت، بازو، پاها بدون کرم ضدآفتاب) در ساعاتی بین ۱۰ صبح تا ۳ بعد از ظهر و به مدت دو بار در هفته، باعث تولید کافی ویتامین D در بدن می‌شود. حدود ۸۰

درصد از ویتامین D مورد نیاز بدن از طریق تابش پرتو خورشید به پوست تأمین می‌شود (Holick, 2002).

افرادی که به میزان کافی در معرض پرتو خورشید قرار نمی‌گیرند، نیاز به دریافت این ویتامین از منابع غذایی یا مکمل‌های ویتامین D دارند. به‌رغم نیاز بدن به پرتو خورشید برای سنتز ویتامین D، محدودیت‌هایی نیز برای برخورد پرتو خورشید با پوست وجود دارد. پرتوهای فرابنفش، کارسینوژن یا عامل سرطان‌زا هستند به‌طوری‌که در آمریکا ابتلای بیش از ۱/۵ میلیون نفر به سرطان پوست یا ملانوما و مرگ تعدادی از آنها به دلیل متاستاز سرطان پوست در اثر پرتو فرابنفش است (Elder & Bishop, 2014; Watson, 2013).



شکل ۳- متابولیسم ویتامین D در گیاهان و جانوران (Holick, 2008)

ویتامین D زمانی که در پوست ساخته یا از طریق غذا دریافت می‌شود، به جگر منتقل و در آنجا به مولکول ۲۵-هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود. این مولکول که اصلی‌ترین

حالت در حال گردش ویتامین D است، در کلیه به صورت فعال خود یعنی ۲۵،۱-هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود. تولید این حالت فعال از ویتامین D در کلیه برای تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفات به کار گرفته می‌شود. تبدیل ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به ۲۵،۱-هیدروکسی ویتامین D در اندام‌های دیگری مانند پروستات، روده بزرگ، پستان، شش‌ها، سلول‌های ایمنی نیز صورت می‌گیرد.

ویتامین D از نظر زیستی غیرفعال است و باید به حالت فعال متابولیزه شود. زمانی که ویتامین D در پوست ساخته شد یا با غذا وارد بدن گردید به کبد منتقل خواهد شد و در آنجا در اثر واکنش هیدروکسیلاسیون به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D ($25(\text{OH})\text{D}$) تبدیل می‌شود. این ماده بدون تأخیر وارد خون می‌شود و در کلیه در اثر واکنش هیدروکسیلاسیون دوم به حالت فعال ۲۵،۱-هیدروکسی ویتامین D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) تبدیل خواهد شد. حالت فعال ویتامین D در کلیه‌ها برای تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفر به کار گرفته می‌شود، به طوری که از روی آن RNA و آنزیم‌ها ساخته می‌شوند و این آنزیم‌ها موجب افزایش جذب کلسیم و فسفر و رسوب آنها در استخوان می‌شود. حالت $25(\text{OH})\text{D}$ ویتامین D در بافت‌ها و اندام‌های دیگری مانند پروستات، روده بزرگ، سینه‌ها، شش‌ها، سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و مونوسیت‌ها نیز به $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ تبدیل می‌شود (شکل‌های ۳ و ۴). تولید حالت فعال ویتامین D در هر نقطه‌ای از بدن موجب تنظیم رشد سلول‌ها، کنترل ایمنی، و تأثیر بر ۲۰۰ نوع ژن مسئول سلامتی می‌شوند (Ball, 2005; Holick, 2008; Mbuya, 2013; Neufeld, 2018; Watson, 2013).

¹ 25-hydroxyvitamin D

۴-۳- اثرهای مثبت

تأثیر مثبت مقدار کافی از ویتامین D بر سیستم ایمنی، سلامتی قلب و عروق، چندین نوع سرطان، درد و استحکام ماهیچه‌ها گزارش شده است. ویتامین D به دلایل مختلف برای بدن انسان ضروری است. این ویتامین می‌تواند در سلامت استخوان‌ها و دندان‌ها مؤثر باشد. ویتامین D از بدن در برابر بسیاری از بیماری‌ها مانند دیابت نوع دو محافظت می‌کند. ویتامین D نقش‌های مختلفی در بدن بر عهده دارد و در تنظیم کلسیم و حفظ سطح مناسب فسفر خون نقش کلیدی دارد. بدن انسان برای جذب کلسیم از طریق روده و بازجذب آن از کلیه به ویتامین D نیاز دارد. کمبود ویتامین D در کودکان موجب کاهش کلسیم و فسفر می‌شود و بیماری راشیتیس را به وجود می‌آورد. در این بیماری خمیدگی‌هایی در استخوان‌های کودکان به دلیل مستحکم‌نبودن آنها به وجود می‌آید. کمبود ویتامین D در بزرگسالان نیز بیماری مشابه با راشیتیس به نام استئومالاسی یا نرمی استخوان ایجاد می‌کند. استئومالاسی به کاهش تراکم استخوان‌ها و ضعف ماهیچه‌ها می‌انجامد (Ball, 2005; Watson, 2013).

ویتامین D موجب پشتیبانی از عملکرد و حفظ سلامت سیستم ایمنی، مغز و سیستم عصبی، تنظیم سطح انسولین و کنترل بیماری دیابت، کمک به عملکرد بهتر شش‌ها و سلامت سیستم قلبی و عروقی و تأثیر در بیان ژن‌های دخیل در سرطان خواهد شد. ویتامین D باعث افزایش تأثیر ضدالتهابی گلوکوکورتیکوئیدها^۱ می‌شود. از این ویژگی ویتامین D می‌توان در درمان تکمیلی برای افراد مبتلا به آسم مقاوم به استروئید استفاده کرد. روده بزرگ، پروستات، پوست و مونوسیتس‌ها^۲ می‌توانند $25(OH)D$ را به $1,25(OH)2D$ تبدیل کنند. حالت فعال ویتامین D که در این اندام‌ها، بافت‌ها و سلول‌ها تولید شده است می‌تواند

¹ Glucocorticoids

² Monocytes (بزرگترین نوع گلبول‌های سفید که در سیستم ایمنی بدن تأثیر دارند)

بر تعداد زیادی از ژن‌های مختلف تأثیر بگذارد و با محل جذب ویتامین D در هسته^۱ واکنش دهد و موجب تنظیم تکثیر، تمایز، از بین رفتن سلول^۲، توقف چرخه سلولی^۳، تولید سیتوکراتین^۴ و تولید ای-کاده‌رین^۵ شوند (Watson, 2013).

¹ Vitamin D receptor (VDR)

² Apoptosis

³ Cell cycle arrest

⁴ Cytokeratin (نوعی کراتین درون سلولی است که موجب استحکام بافت‌های بدن می‌شود)

⁵ E-Cadherin (نوعی پروتئین در غشاء سیتوپلاسمی که منجر به ایجاد پل ارتباطی بین سلول‌ها می‌شود)

فصل چهارم

کمبود ویتامین D

۱-۴- کمبود ویتامین D و پیامدهای آن

ارتباط سطح ویتامین D در خون با بیماری‌های عفونی، ایمنی بدن، متابولیسم، تحلیل بافت و اندام‌ها^۱، بیماری‌های تومور و رشد غیرطبیعی^۲ مشخص شده است. نشانه‌های رایج کمبود ویتامین D شامل خلق و خوی پایین، درد استخوان، تضعیف عضلات، التهاب و درد مفاصل و خستگی مزمن است (Oberhelman & Thacher, 2013).

کمبود ویتامین D یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های سلامتی است که در همه اقوام، جنس‌ها، و زیرگروه‌های سنی تقریباً در تمامی مناطق جغرافیایی وجود دارد. فرض بر این است که داشتن رژیم غذایی متعادل و زندگی کردن نزدیک خط استوا برای تأمین ویتامین D کافی است. اما کارمندان بزرگسال و افراد اداری مشابه به شدت در معرض کمبود ویتامین D هستند. همه افراد دنیا به جز کسانی که به مقدار کافی در معرض تابش خورشید هستند

¹ Degenerative

² Neoplastic disease

یا روزانه ۱۰۰۰ واحد ویتامین D دریافت می‌کنند، به شدت در معرض خطر کمبود ویتامین D و عوارض سلامت اسکلتی و غیر اسکلتی آن هستند (Holick, 2008).

گزارش‌های متعددی از میزان بالای کمبود ویتامین D در کودکان و بزرگسالان آمریکا، اروپا، خاورمیانه، استرالیا، نیوزیلند و آسیا ارائه شده است. حدود ۵۰ درصد از بزرگسالان جهان، کمبود ویتامین D دارند. کمبود ویتامین D در بزرگسالان خاورمیانه و قاره آسیا خیلی رایج است. در واقع هیچ‌کس از عوارض کمبود ویتامین D در امان نیست (Cashman & Flynn, 2018; Holick, 2008).

طبق گزارش برنامه ملی نظارت بر غذا و تغذیه در ایران حتی در تابستان نیز ۷۰ درصد از جمعیت ایران در رده سنی ۶۵-۱۶ سال کمبود ویتامین D داشتند. با توجه به بار اقتصادی کمبود ویتامین D به علت سهم و نقش آن در بسیاری از بیماری‌های انسان، بهینه‌کردن میزان ویتامین D در جامعه یکی از اولویت‌های سلامت و بهداشت عمومی در بیشتر کشورهاست (Neyestani *et al.*, 2012; Nikooyeh *et al.*, 2016).

۲-۴- نرمی استخوان یا راشیتیسم^۱

بیماری راشیتیسم که از دوران قدیم شناخته شده است. این بیماری برای مدت‌های طولانی، با اختلالات تغذیه‌ای استخوانی اشتباه گرفته می‌شد. در قرن نوزدهم، راشیتیسم یکی از رایج‌ترین بیماری‌ها در اروپای غربی و مرکزی و در آمریکای شمالی بود؛ بیش از ۸۰ درصد کودکان طبقات فقیر در مراکز صنعتی به این بیماری مبتلا بودند. در قرن هجدهم، دو پزشک فرانسوی قدرت ضد راشیتیسمی روغن جگر و ماهی را تأیید کردند. در سال ۱۸۹۰ نقش حفاظت و در سال ۱۹۲۵ عامل ضد راشیتیسمی پرتو خورشید مشخص شد. بعدها ثابت شد ویتامین D در پوست بر اثر تابش پرتو فرابنفش تولید می‌شود. کمبود ویتامین D در

^۱ Rickets

نوزادان و کودکان باعث نرمی استخوان می‌شود که در آن استخوان به‌درستی توسعه نمی‌یابد و به طریق رسوب ناکافی کلسیم و فسفر تغییر شکل می‌دهد (شکل ۴). معادل این بیماری در بزرگسالان پوکی استخوان^۱ نامیده می‌شود که در آن استخوان تازه تشکیل شده نمی‌تواند مواد معدنی را به اندازه کافی رسوب دهد که باعث شکننده‌شدن استخوان‌ها می‌شود (Laird, et al, 2010).

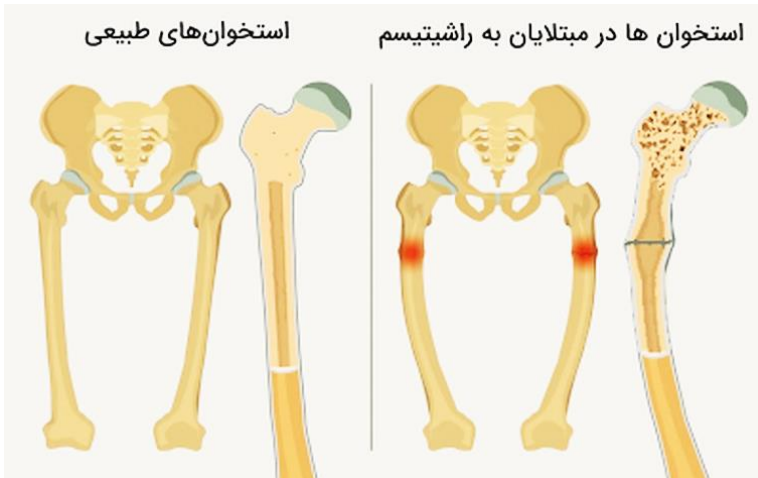
در سراسر تاریخ، راشیتیس با خطر بالای مرگ و میر در اروپا و آمریکای شمالی مرتبط بوده است. نتایج دو مورد فراتحلیل نشان داده است که با تأمین ویتامین D در افراد مسن، ۶ تا ۷ درصد از مرگ و میر در آنها کاهش می‌یابد. اثر تنظیمی حالت فعال ویتامین D بر تعداد سلول‌ها و تکثیر آنها، از طریق تأثیر بر فعالیت آنزیم تلومراز^۲ و ترمینال ترانسفراز^۳ منجر به حفظ تلومر و در نهایت تکثیر و افزایش سلول‌ها می‌شود. تلومراز یک ریبونوکلئوپروتئین^۴ و مسئول اضافه کردن تلومر در انتهای کروموزوم است. تلومر توالی تکرار شونده در انتهای کروموزوم است (Laird et al., 2010 Zittermann & Prokop, 2013).^۵

¹ Osteomalacia

² Telomerase

³ Terminal transferase

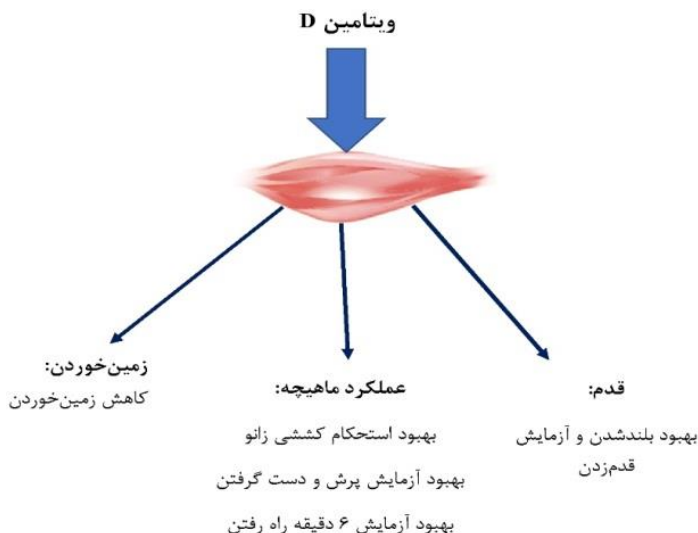
⁴ Ribonucleoprotein



شکل ۴- تغییر شکل استخوان‌ها در بیماری راشیتیس

۳-۴- کمبود ویتامین D و خطر زمین خوردن

افزایش خطر زمین خوردن یا افتادن افراد مسن با کمبود ویتامین D گزارش شده است. کمبود ویتامین D بر سیستم ماهیچه‌های اسکلتی بدن تأثیر می‌گذارد و موجب تحلیل آنها می‌شود و خطر زمین خوردن را به‌ویژه در افراد بزرگسال افزایش می‌دهد. شکل ۵ تأثیر بالینی ویتامین D بر ماهیچه‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۵ - تأثیرات بالینی ویتامین D بر ماهیچه‌های قدم‌زدن و زمین خوردن

کمبود ویتامین D موجب تحلیل بافت‌ها و اندام‌ها^۱ می‌شود و سارکوپنی^۲ در ماهیچه‌ها را به وجود می‌آورد. سارکوپنی یا کم‌ماهیچه‌گی به زوال و از دست رفتن ماهیچه‌های اسکلتی بدن در اثر بیماری یا پیری گفته می‌شود. سارکوپنی کورتیکال^۳ یا لایه سخت بیرونی استخوان را تغییر می‌دهد و در پی زمین خوردن شخص منجر به شکستن استخوان می‌شود. حالت فعال ویتامین D (1,25(OH)2D) به جایگاه جذب ویتامین D (VDR) در هسته متصل می‌شود و با جایگاه جذب رتینوئید^۴ (RXR) یک کمپلکس تشکیل می‌دهد. این کمپلکس موجب فعال شدن نسخه برداری از ژن می‌شود که به تأثیرات ژنتیکی معروف است. از طرف دیگر، 1,25(OH)2D به جایگاه فعال غشای سلولی نیز متصل می‌شود و موجب

¹ Degenerative

² Sarcopenia

³ Cortical

⁴ Retinoid

فعال شدن مسیرهای MAP کیناز (MAPK) و فسفولیپاز C (PLC) و سرانجام موجب تأثیرات غیر ژنتیکی و ورود سریع کلسیم خواهد شد (Basran, Duckham, & Hogan, 2015; Halfon, Phan, & Teta, 2013).

زمین خوردن رایج‌ترین علت مرگ و میر در بزرگسالان است که یکی از دلایل آن کمبود ویتامین D است. دریافت روزانه ۲۰۰۰-۸۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D خطر زمین خوردن در بزرگسالان مبتلا به کمبود ویتامین D را ۳۴ درصد کاهش می‌دهد. ویتامین D اثر خود را در جلوگیری از زمین خوردن افراد از طریق افزایش قدرت و فعالیت ماهیچه‌های اسکلتی و فعالیت انتقال بین اعصاب و ماهیچه‌ها اعمال می‌کند. مقدار مؤثر ویتامین D در خون برای جلوگیری از زمین خوردن ۶۰ نانو مول در لیتر و برای استحکام ماهیچه‌ها و تعادل ۷۵ نانو مول در لیتر و برای جلوگیری از شکستگی احتمالاً بالاتر از این مقادیر است (Basran *et al.*, 2013; Kiel, 2011).

۴-۴- ویتامین D و بیماری‌های عفونی

میزان ویتامین D در مادران و کودکان سیاه‌پوست، به ویژه آنهایی که در مناطق شمالی (مناطق با عرض جغرافیایی ۳۵ درجه به بالا) زندگی می‌کنند، پایین‌تر است. شواهد و نتایج پژوهش‌ها نشان داده است کمبود ویتامین D در رحم موجب تغییر در گسترش شش‌ها و عملکرد سیستم ایمنی می‌شود و خطر ابتلا به بیماری‌های تنفسی پس از زایمان را افزایش می‌دهد. شواهد زیادی وجود دارد که نشان‌دهنده ارتباط کمبود ویتامین D با افزایش خطر مرگ و میر ناشی از عفونت‌های تنفسی است. میزان مرگ و میر کودکان زیر پنج سال به دلیل عفونت‌های تنفسی ۱۹ درصد گزارش شده است و درصد قابل توجهی (۵۳ درصد) از کودکان زیر پنج سال که به دلیل عفونت‌های تنفسی و ویروسی و باکتریایی دچار مرگ و میر

می‌شوند، مبتلا به کمبود ویتامین D هستند (Dawodu & Balan, *et al*, 2013; Wagner, 2007; Yamshchikov, *et al*, 2009).

برای تثبیت مکانیسم ایمنی و محافظتی، کنترل مقدار مناسب ویتامین D در خون بسیار مهم است. در این مکانیسم، ویتامین D در ساخت پپتیدهای ضد میکروبی مانند کاتلیسیدین^۱ و بتا-دیفنسیس^۲ که قوی‌ترین مکانیسم در برابر ویروس و باکتری‌های بیماری‌زاست، تأثیر زیادی دارد. بنابراین، ویتامین D مکمل، غنی‌سازی غذاها، بودن زنان باردار یا شیرده و کودکان آنها در معرض تابش آفتاب ممکن است روندی مؤثر در کمک به جلوگیری از گسترش سینه پهلوی و بیماری‌های عفونی رایج در کودکان کمتر از پنج سال و نوزادان کمتر از یک ماه باشد. این امکان بالقوه وجود دارد که بتوان با این روش پیشگیرانه، زندگی بیش از یک میلیون جوان را حفظ کرد (Adams & Hewison, 2008 Balan *et al.*, 2013; Yamshchikov *et al.*, 2009).

۵-۴- ویتامین D و سرطان

کمبود مزمن ویتامین D ممکن است باعث افزایش خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها مانند سرطان روده بزرگ، پروستات، کبد، لوزالمعده، پوست، مری، پستان و تخمدان شود. حالت بیولوژیکی فعال ویتامین D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) بیشتر از ۲۰۰ نوع ژن را تنظیم می‌کند و تأثیر متابولیکی متعددی بر تقریباً تمامی بافت‌های بدن اعمال خواهد کرد. از جمله تأثیرات این ویتامین بر ویژگی‌های ضد رشد^۳، شروع مرگ سلولی^۴، شروع‌کننده یا محرک تمایز

¹ Cathelicidin

² Beta-defensins

³ Antiproliferative

⁴ Pro-apoptotic

سلولی^۱، ضد ساخت عروق خونی^۲ در سلول‌های سرطانی در مدل و در بدن است (Ahn *et al.*, 2010; Chen & Chiang, 2013; Garland, *et al.*, 2009).

با توجه به اثرهای جانبی و بسیار کشنده افزایش کلسیم در خون^۳ و همچنین افزایش کلسیم در ادرار^۴، استفاده بالینی از حالت فعال ویتامین D امکان‌پذیر نیست. بنابراین، مواد مشابه حالت فعال ویتامین D که دارای پتانسیل مشابه با ویتامین D، و حتی بیشتر از آن هستند، در ممانعت از رشد سلول‌های تومر در درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود. لازم است گفته شود مواد مشابه ویتامین D اثر جانبی منفی افزایش کلسیم در خون و ادرار را ندارند. این مواد به تنهایی یا در ترکیب با دیگر مواد در درمان سرطان استفاده می‌شوند. مواد مشابه ویتامین D مانند MART-10^۵ هزار برابر فعال‌تر از حالت فعال ویتامین D در ممانعت از تکثیر سلول‌های پروستات^۶، سلول‌های سرطانی پروستات^۷ و همچنین سلول‌های سرطانی جگر^۸ هستند (Chen & Chiang, 2013; Colston, *et al.* 1997).

ویتامین D و مواد مشابه آن تأثیر زیادی در جلوگیری از بروز این سرطان‌ها به‌ویژه سرطان لوزالمعده دارند. سرطان لوزالمعده یکی از کشنده‌ترین سرطان‌ها با میزان زنده‌مانی کمتر از ۵ سال است. مواد مشابه حالت فعال ویتامین D تأثیر ممانعت‌کنندگی معنی‌داری بر سلول‌های سرطانی لوزالمعده دارند. بنابراین، کمبود ویتامین D خطر سرطان لوزالمعده و

¹ Pradifferentiation

² Anti-angiogenesis

³ Hypercalcemic

⁴ Hypercalciuric

⁵ 19-nor-2-(3-hydroxypropyl)-1,25-dihydroxyvitamin D3

⁶ LNCaP

⁷ PC-3

⁸ HepG2

دیگر سرطان‌ها را افزایش می‌دهد (Chen & ; Chiang, 2013 Zugmaier *et al.*, 1996).

۶-۴- بیماری MS و ویتامین D

بیماری MS^۱ یک بیماری التهابی در سیستم عصبی مرکزی است که در آن سلول‌های T خود واکنشی^۲ درگیر بیماری می‌شوند. چندین مطالعه^۳ ژنتیکی و اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D عامل بالقوه^۳ خطر گسترش MS است. به‌طور خلاصه تغییر شکل چندگانه آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم ویتامین D و همچنین گیرنده‌های ویتامین D^۳ و حالت کمبود ویتامین D قبل از شروع بیماری به خطر گسترش و ایجاد MS ختم می‌شود. درمان بیماران MS با ویتامین D موجب کاهش این بیماری و کاهش گسترش ناتوانی آنها شده است (Munger & Ascherio, 2011; Muris, Damoiseaux, & Smolders, 2009; Joost Smolders *et al.*, 2009; J. Smolders *et al.*, 2013).

۷-۴- بیماری‌های مزمن

میانگین جهانی سطح ویتامین D در انسان‌ها تقریباً ناکافی است و این موضوع موجب بروز یا تشدید بیماری‌های مزمن می‌شود. در سالمندان مبتلا به کمبود ویتامین D، نشانه‌های درد عضلانی، خستگی، ضعف عضلانی و اختلالات راه رفتن رایج است و کمبود مزمن این ویتامین ممکن است باعث افزایش خطر ابتلا به فشار خون بالا، MS، سرطان روده بزرگ، پروستات، پستان و تخمدان شود. به‌طور کلی، شواهد زیاد و قوی وجود دارد که ثابت می‌کند کمبود ویتامین D دلیل بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های قلبی و عروقی در افراد مسن

¹ Multiple Sclerosis

² Auto-reactive T-cell

³ Vitamin D receptor

است. تأمین این ویتامین عوامل و علت‌های مرگ و میر در افراد مسن را کاهش می‌دهد (Watson, 2013).

مقاومت به انسولین^۱ با پاسخ ناکافی و کم سلول‌ها و بدن به انسولین شناخته می‌شود و با مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی به نام سندرم مقاومت به انسولین همراه است. مشخصه‌های مرتبط با مقاومت به انسولین شامل تحمل نکردن گلوکز، مقدار انسولین بالا^۲، مقدار تری‌گلیسرید بالا^۳، فشار خون بالا است و همه اینها با هم احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ را فراهم می‌سازد. مطالعات مختلف اپیدمیولوژی، بالینی، بافت و سلول نشان می‌دهد که ویتامین D در جلوگیری از مقاومت به انسولین نقش دارد (Larrick, et al., 2013). مقاومت به انسولین بر خلاف میزان بالای سطح انسولین، اغلب با افزایش گلوکز خون بروز می‌کند. ترشح زیاد و طولانی مدت انسولین، همان طور که در مقاومت به انسولین مشاهده شده است، ممکن است منجر به از دست رفتن عملکرد سلول‌های بتای پانکراس شود و سرانجام دیابت نوع ۲ ایجاد کند. سلول‌های ماهیچه‌ای جایگاه اولیه دفع گلوکز هستند. بنابراین، نقش کلیدی در تنظیم گلوکز کل بدن دارند. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که کمبود 25(OH)D در خون با کاهش حساسیت انسولین مرتبط است. دخالت ویتامین D موجب کاهش مقاومت به انسولین می‌شود و این تأثیر ویتامین D ممکن است از طریق افزایش حجم و عملکرد ماهیچه‌ها باشد (Larrick et al., 2013). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد 1,25(OH)2D حساسیت به انسولین را تنظیم می‌کند، به این صورت که موجب افزایش بیان پروتئین‌های جذب‌کننده انسولین می‌شود، انتقال گلوکز به غشای سلولی افزایش می‌یابد

¹ Insulin resistance

² Hyperglycemia

³ Hypertriglyceridemia

و در نهایت جذب گلوکز زیاد می‌شود. هورمون پاراتیروئید¹ و حالت فعال ویتامین D، تنظیم-کننده‌های اصلی کلسیم خون هستند. افزایش هورمون پاراتیروئید به حساسیت انسولین مرتبط است و ویتامین D با کاهش دادن هورمون پاراتیروئید، موجب بهبود حساسیت به انسولین می‌شود. ویتامین D برای ساخت انسولین و ترشح آن در سلول‌های بتاپانکراس لازم است. زمانی که $25(OH)D$ بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر از خون باشد، تأثیرات بسیار زیادی بر بدن دارد مانند: تنظیم سلول‌های فعال T و B (گلوبول‌های سفید که بر سیستم ایمنی بدن تأثیر دارند)، و افزایش تخریب مواد عفونت‌زا با افزایش تولید کالچیسیدین (پپتیدهای ضد میکروبی). ویتامین D بر تکثیر سلول‌های نرم ماهیچه‌ای تأثیر مثبت دارد، لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) را کاهش و لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (HDL) را افزایش می‌دهد. ویتامین D موجب کاهش تولید رنین و افزایش تولید انسولین می‌شود و تمام این تأثیرات به جلوگیری از ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی کمک می‌کند (Larrick *et al.*, 2013).

در کودکان، کمبود ویتامین D با فشار خون بالا مرتبط است. در تحقیقاتی در سال ۲۰۱۸ میلادی، این نتیجه به دست آمد که ارتباط مستقیمی بین میزان پایین ویتامین D و شکنندگی دیواره عروق در کودکان وجود دارد. از طرفی دیگر، کمبود ویتامین D در نوزاد موجب بروز خطر ابتلا به انواع حساسیت می‌شود. از آنجایی که تخم‌مرغ یکی از منابع اولیه ویتامین D به شمار می‌آید، نوزادانی که بعد از ماه ششم زندگی خود شروع به دریافت این ویتامین از تخم‌مرغ می‌کنند بیشتر از نوزادانی دچار حساسیت می‌شوند که مصرف تخم‌مرغ را از ۴ ماهگی آغاز کرده‌اند (Ball, 2005; Zittermann & Prokop, 2013).

¹ Parathyroid hormone (PTH)

زنان باردار دچار کمبود ویتامین D، بیشتر از دیگر زنان در معرض ابتلا به پری اکلامپسی^۱ و زایمان زودرس قرار دارند. چندین مطالعه تجربی نشان داده است که فقدان کامل یا جزئی ویتامین D منجر به مرگ نوزادان زودرس می‌شود. علاوه بر این، در زنان باردار دچار کمبود ویتامین D، احتمال ابتلا به دیابت بارداری و عفونت‌های باکتریایی رحمی بسیار بالاست. براساس مطالعات، در زمینه کمبود ویتامین D در زنان باردار، مشخص شده است که نوزادان زنان مبتلا به عوارض کمبود ویتامین D با خطر ابتلا به حساسیت‌های غذایی در دو سال اول زندگی خود مواجه هستند (Dror, 2013; Linke, 2013; Zittermann & Prokop, 2013).

ویتامین D همچنین در تعدیل وضع تغذیه نقش مؤثری دارد و افراد را به سوی تغذیه مناسب‌تر سوق می‌دهد. به این ترتیب که ویتامین D سبب مصرف فسفر در بدن می‌شود و آستانه ترشح فسفات‌ها را از کلیه بالا می‌برد و جذب دوباره این ترکیبات از کلیه را امکان‌پذیر می‌سازد. اعتقاد بر این است که ویتامین D در تمامی سیستم ایمنی مرتبط با عصب نوزادان، کاهش خطر ابتلا به دیابت، بیماری قلبی و عروقی و انواع سرطان نقش دارد (Dror, 2013; Linke, 2013).

۸-۴- تأثیر ویتامین D بر بیماری‌های ویروسی و کرونا

در سال ۲۰۱۸ میلادی، براساس مطالعات صورت گرفته نقش حفاظتی ویتامین D در برابر ابتلا به ویروس آنفلونزا تأیید شد. کمبود ویتامین D و ارتباط آن با افرادی مبتلا به ویروس HIV مشخص شده است، معلوم شد افراد مبتلا به HIV کمبود ویتامین D دارند. اگر چه کمبود ویتامین D در این افراد زیاد رایج نیست اما عوامل مربوط به این بیماری و درمان آن مانند ضعف ایمنی بدن و همچنین استفاده از داروهای ضد ویروس با کمبود ویتامین

¹ Pre-eclampsia

D مرتبط است. تأثیر ویتامین D بر این افراد در درازمدت خود را نشان داده است. کمبود ویتامین D موجب گسترش و پیشرفت نامطلوب این بیماری شده است. مکمل ویتامین D در افراد مبتلا به HIV مؤثر و ایمن است، به طوری که شروع نشانه‌های بالینی و مرگ را به تأخیر می‌اندازد (Viard & Souberbielle, 2013). حدود ۱۴۱ مقالهٔ مختلف شواهد قابل-قبول بیولوژیکی و اساسی برای پشتیبانی از این ادعا را ارائه کرده‌اند که مقدار کافی ویتامین D مقاومت به عفونت‌های ویروسی را افزایش می‌دهد و در جلوگیری از ایجاد نشانه‌های خطرناک کووید ۱۹ (کرونا) منجر به مرگ مؤثر است. محققان نشان دادند که کمبود ویتامین D با افزایش نشانه‌های کووید ۱۹ ارتباط مستقیم دارد، و مصرف روزانه ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D را برای جلوگیری از عفونت و گسترش کوید ۱۹ پیشنهاد کرده‌اند. غلظت ۶۰ نانوگرم ویتامین D در هر میلی‌لیتر از خون موجب بهبود بسیاری از بیماری‌ها می‌شود (Benskin, 2020).

¹ Covid-19

فصل پنجم

غذاهای حاوی ویتامین D

۱-۵- منابع غنی از ویتامین D

مواد غذایی طبیعی حاوی مقادیر بسیار کمی از ویتامین D هستند. غذاهای کمی هستند که به طور طبیعی حاوی مقادیر قابل توجه ویتامین D باشند. این غذاها شامل ماهی‌های روغنی (سالمون^۱، ماکرل^۲ و هرینگ^۳)، روغن جگر ماهی کاد^۴، تون^۵، کوسه، جگر گاو، و زرده تخم‌مرغ هستند (جدول ۲). بیشترین مقدار ویتامین D در ماهی هرینگ به مقدار ۳۱-۷ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم وجود دارد. ویتامین D در تخم‌مرغ کامل خام به میزان ۱/۸ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم وجود دارد (Ball, 2005; Holick, 2007). قارچ‌هایی که در معرض آفتاب خشک شده‌اند، حاوی مقداری ویتامین D2 هستند. غذاهای معدودی نیز وجود دارند که با

¹ Salmon

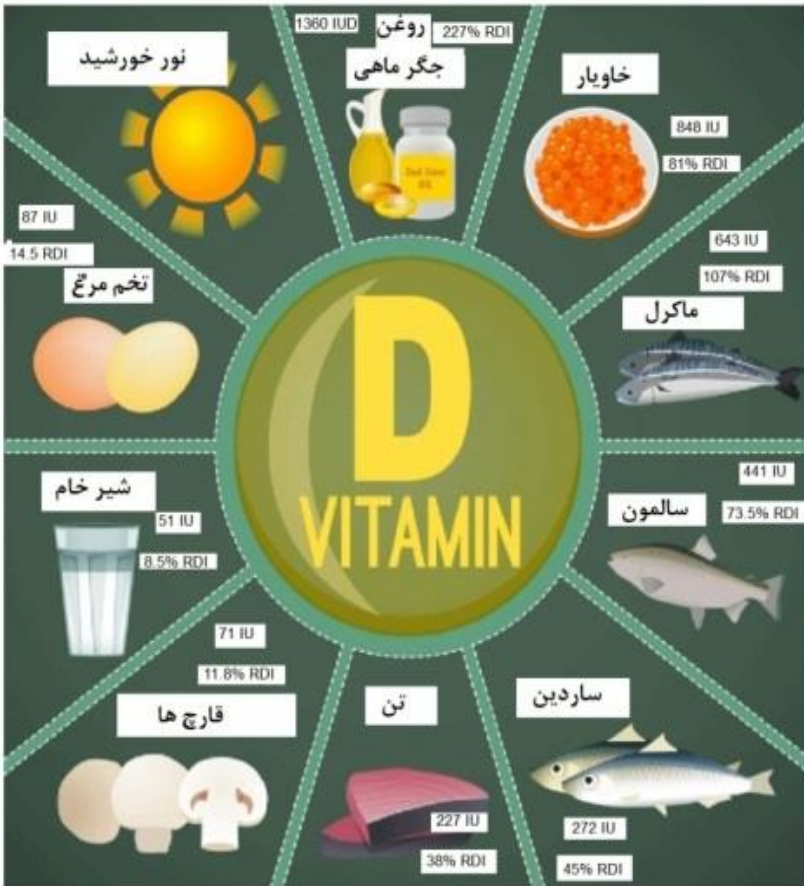
² Mackerel

³ Herring

⁴ Cod

⁵ Tuna

ویتامین D غنی شده‌اند. در اروپا بعضی از مارگارین‌ها و غلات و در سوئد و فنلاند شیر نیز با ویتامین D غنی می‌شوند. در آمریکا شیر، نان‌ها، بعضی از ماست‌ها و پنیرها با ویتامین D غنی می‌شوند (Ball, 2005; Holick, 2007, 2008). غنی‌سازی غذا با ویتامین D به مقدار ۱۰۰ واحد بین‌المللی در هر وعده، از گسترش راشیتیسم در کودکان جلوگیری می‌کند ولی از کمبود ویتامین D در بچه‌ها و بزرگسالان جلوگیری نمی‌کند. دریافت و هضم ۱۰۰ واحد بین‌المللی (IU) ویتامین D سطح 25(OH)D خون را تا ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش می‌دهد. کارشناسان متعدد توصیه کرده‌اند که حداقل ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد ویتامین D در روز نیاز است تا سطح 25(OH)D خون را بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نگه دارد. مقادیر کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر 25(OH)D در خون کمبود تعریف شده است، بیشتر از ۳۰ کافی و بین ۲۱ تا ۲۹ ناکافی تعریف شده است (Holick, 2007, 2008). همان‌طور که در شکل ۱۰ مشاهده می‌شود، بهترین مقدار ویتامین D در خون حدود ۶۰ نانوگرم در میلی‌لیتر است. شکل ۶ منابع حاوی ویتامین D، مقدار و میزان توصیه‌شده ویتامین D در غذاها را نشان می‌دهد.



شکل ۶- مقدار ویتامین D در ۱۰۰ گرم از مواد غذایی و میزان تأمین مقدار توصیه شده روزانه

مقدار توصیه شده دریافت ویتامین D روزانه^۱ توسط سازمان‌های بین‌المللی برای افرادی که به اندازه کافی در معرض تابش خورشید قرار ندارند، ۱۰ میکروگرم در روز است. برای تأمین و ثابت نگه داشتن مقدار کافی ویتامین D در خون بدون هیچ‌گونه دریافتی از تابش

¹ Recommended Dietary Allowance (RDA)

پرتو خورشید بر پوست، دریافت حداقل ۱۲/۵ میکروگرم از این ویتامین در روز است. به جز تخم‌مرغ و ماهی چرب، غذاهای طبیعی دارای ویتامین D احتمالاً فقط یک میکروگرم ویتامین D در روز را تأمین می‌کنند (Ball, 2005). هر میکروگرم برابر ۴۰ واحد بین‌المللی است. بنابراین، میزان مورد نیاز حدوداً ۵۰۰ واحد بین‌المللی در روز است اما برخی منابع میزان مورد نیاز ویتامین D را بسته به شرایط بین ۶۰۰ تا ۸۰۰ واحد بین‌المللی اعلام کرده‌اند.

جدول ۲- مقدار ویتامین D در غذاهای مختلف (Ball, 2005)

مقدار (میکروگرم ویتامین D در ۱۰۰ گرم از غذا)	غذا
ناچیز	شیر گاو کامل پاستوریزه شده
۰/۹	کره
۰/۳	پنیر چدار
۱/۸	تخم مرغ کامل خام
۰/۵	گوشت گاو بدون چربی خام (متوسط)
۰/۴	گوشت گوسفند بدون چربی خام (متوسط)
۰/۵	گوشت خوک بدون چربی خام (متوسط)
۰/۱	گوشت مرغ خام (متوسط)
۰/۹	جگر گوسفند سرخ شده
۱۹ (۷-۳۱)	ماهی هرینگ خام
۱۶/۱	ماهی هرینگ کباب شده
۱۴	ماهی پیلکارد ^۱ کنسرو شده در سس گوجه فرنگی
۴/۶	ماهی ساردین کنسرو شده در آب نمک
۸	ماهی ساردین کنسرو شده در سس گوجه فرنگی
۳/۶	ماهی تون کنسرو شده در آب نمک
۳	ماهی تون کنسرو شده در روغن

^۱ Pilchards

نتیجه گیری

ویتامین D در واقع هورمونی است که وظائف متعددی در بدن دارد. تأثیر مثبت ویتامین D کافی بر کاهش درد و استحکام ماهیچه‌ها و استخوان، سیستم ایمنی، سلامتی قلب و عروق، و کاهش چند نوع سرطان گزارش شده است. ارتباط کمبود ویتامین D در خون با بیماری‌های عفونی، بیماری‌های ویروسی و کرونا، ایمنی بدن، متابولیسم، تحلیل بافت و اندام‌ها، بیماری‌های تومور، رشد غیرطبیعی و نشانه‌هایی مانند ضعف عضلات، درد استخوان، درد و التهاب مفاصل، خلق و خوی پایین و خستگی مزمن مشخص شده است. کمبود ویتامین D مشکل جهانی است و با روند افزایشی بیماری‌های خطرناک حاد و مزمن مرتبط است. عوامل مختلفی در افزایش درخواست میزان ویتامین D و کلسیم در رژیم غذایی افراد کهنسال نقش دارد. این عوامل عبارت‌اند از کاهش جذب کلسیم و نگهداری کلسیم در سیستم کلیه افراد کهنسال که هر دو به کمبود ویتامین D مربوط می‌شود. کمبود ویتامین D به کاهش دریافت از غذا، کاهش جذب مؤثر، کاهش ظرفیت پوست برای ساخت، و آفتاب‌نگرفتن کافی مربوط می‌شود. ویتامین D به‌طور طبیعی در پوست و با قرارگرفتن در معرض پرتو فراءبنفش خورشید (۳۱۵-۲۹۰ nm) تأمین و ساخته می‌شود. اما عوامل محیطی و جغرافیایی، اجتماعی، فرهنگی، فردی و سن در میزان رسیدن امواج فراءبنفش به پوست و در نتیجه ساخت کلسیفرول (Calciferol) تأثیر دارند. از آنجا که دریافت ویتامین D از طریق غذاها بسیار محدود است، بنابراین تأمین ویتامین D عمدتاً بر اساس دریافت غذاهای غنی‌شده و مکمل‌ها بنا شده است. با غنی‌کردن مواد غذایی با ویتامین D می‌توان میزان دریافت دارو در بزرگسالان را کاهش داد. امروزه نیاز به غذاهای حاوی ویتامین D اولویت به‌شمار می‌آید و غلات و فرآورده‌های آنها به عنوان یک غذای اصلی، ارزان و قابل‌دسترس حامل بسیار مناسبی برای تولید غذاهای غنی‌شده با ویتامین D هستند. غنی‌سازی نان با ۴۰۰ واحد بین‌المللی یا ۱۰ میکروگرم ویتامین D در ۱۰۰ گرم نان روشی کاملاً ایمن و تأثیرگذار است.

منابع

- اسلامی، م. و شاهدی، م. ۱۳۹۵. تولید نان فراسودمند با استفاده از ریزپوشینه‌های ویتامین D. پایان‌نامه کارشناسی ارشد. دانشکده کشاورزی، دانشگاه صنعتی اصفهان.
- ضوابط و مقررات مربوط به غنی‌سازی مواد خوراکی و آشامیدنی. ۱۳۸۸. اداره کل نظارت بر مواد غذایی، آشامیدنی، آرایشی و بهداشتی. تجدید نظر اول.
- عبدی، ف.، عطاردی کاشانی، ز.، میرمیران، پ. و استکی، ت. ۱۳۹۴. بررسی و مقایسه الگوی مصرف غذایی در ایران و جهان: یک مقاله مروری. مجله دانشگاه علوم پزشکی فسا. ۵:۲، ۱۵۹-۱۶۷.
- Abdollahi, M., Mohammadi-Nasrabadi, F., Houshiarrad, A., Ghaffarpur, M., Ghodsi, D., & Kalantari, N. (2014). Socio-economic Differences in Dietary Intakes: The Comprehensive study on household food consumption patterns and nutritional status of I.R. Iran . *Nutrition Food Science Research*, 1(1), 19-26 .
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism*, 4, 80-90 .
- Ahn, J., Yu, K., Stolzenberg-Solomon, R., Simon, K. C., McCullough, M. L., Gallicchio, L., Albanes, D. (2010). Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Human molecular genetics*, 19(13), 2739-2745. doi: 10.1093/hmg/ddq155

- Alimentarius, C. (2015). General principles for the addition of essential nutrients to foods: Available at www.codexalimentarius.org.
- Balan, K. V., Babu, U. S., Godar, D. E., & Calvo, M. S. (2013). Vitamin D and respiratory infections in infants and toddlers: a nutri-shine perspective. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 276-297). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Ball, G. F. (2005). *Vitamins in foods: analysis, bioavailability, and stability* London: CRC Press.
- Basran, R., Duckham, L., & Hogan, D. B. (2013). Vitamin D and fall risk *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 67-81). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Benskin, L. L. (2020). A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Frontiers in Public Health*, 8. doi: 10.3389/fpubh.2020.00513
- Bonjour, J.-P., Benoit, V., Pourchaire, O., Ferry, M., Rousseau, B., & Souberbielle, J.-C. (2009). Inhibition of markers of bone resorption by consumption of vitamin D and calcium-fortified soft plain cheese by institutionalised elderly women. *British Journal of Nutrition*, 102(7), 962-966. doi: 10.1017/s0007114509371743
- Calvo, M. S., Whiting, S. J., & Barton, C. N. (2004). Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl), 1710S-1716S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1710s

- Cashman, K. D., & Flynn, A. (2018). Chapter 27 - Vitamin D and Calcium. In M. G. V. Mannar & R. F. Hurrell (Eds.), *Food Fortification in a Globalized World* (pp. 263-272): Academic Press.
- Chen, T. C., & Chiang, K. C. (2013). Vitamin D in the prevention and treatment of pancreatic cancer. In R. R. Watson) Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 392-416). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Coelho, S. C., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2021). Encapsulation in food industry with emerging electrohydrodynamic techniques: Electrospinning and electrospraying - A review. *Food Chemistry*, 339, 11. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127850
- Colston, K. W., James, S. Y., Ofori-Kuragu, E. A., Binderup, L., & Grant, A. G. (1997). Vitamin D receptors and antiproliferative effects of vitamin D derivatives in human pancreatic carcinoma cells in vivo and in vitro. *British Journal of Cancer*, 76, 1017-1020 .
- Dahl, W. (2010). Breads and cereals: A possible solution for vitamin D deficiency? *Cereal Foods World*, 55(2), 63-65.
- Daly, R. M., & Nowson, C. A. (2009). Long-term effect of calcium-vitamin D3 fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(8), 993-1000. doi: 10.1038/ejcn.2008.79
- Darnton-Hill, I. (2018). Chapter 2 - Prevalence, Causes, and Consequences of Micronutrient Deficiencies. The Gap Between Need and Action. In M. G. V. Mannar & R. F.

- Hurrell (Eds.), *Food Fortification in a Globalized World* (pp. 13-28): Academic Press.
- Dawodu, A., & Wagner, C. L. (2007). Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Archives of disease in childhood*, 92, 737-740 .
- Dror, D. (2013). Vitamin D in pregnancy. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 671-692). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Elder, C. J., & Bishop, N. J. (2014). Rickets. *Lancet*, 383(9929), 1665-1676. doi: 10.1016/s0140-6736(13), 61650-5
- FAO. (2019). *Food Outlook - Biannual Report on Global Food Markets*: November 2019. Rome.
- FFI. (2017). Food Fortification Initiative, Global progress. *Food Fortification Initiative*. Available from: <http://www.ffinetwork.org> .
- Garland, C. F., Gorham, E. D., Mohr, S. B., & Garland, F. C. (2009). Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Annals of Epidemiology*, 19(7), 468-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.03.021>
- Halfon, M., Phan, O., & Teta, D. (2015). Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall ,and Frailty. *Biomed Research International*, 2015, 11. doi: 10.1155/2015/953241
- Holick, M. F. (2002). Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 296-307. doi: 10.1002/jcb.10338
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281. doi: 10.1056/nejmra070553

- Holick, M. F. (2008). The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Molecular aspects of medicine*, 29(6), 361-368. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.008
- Indyk, H., Littlejohn, V., & Woollard, D. C. (1996). Stability of vitamin D-3 during spray-drying of milk. *Food Chemistry*, 57(2), 283-286. doi: 10.1016/0308-8146(95)00225-1
- Kaushik, R., Sachdeva, B., & Arora, S. (2014). Vitamin D-2 stability in milk during processing, packaging and storage. *Lwt-Food Science and Technology*, 56(2), 421-426. doi: 10.1016/j.lwt.2013.11.029
- Khoshnoudi-Nia, S., Forghani, Z., & Jafari, S. M. A systematic review and meta-analysis of fish oil encapsulation within different micro/nanocarriers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 22. doi: 10.1080/10408398.2020.1848793
- Kiel, D. P. (2011). Review: Exercise/physical therapy and vitamin D each reduce risk for falls in older community-dwelling adults. *Annals of Internal Medicine*, 154(8), 1. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-02005
- Kukuljan, S., Nowson, C. A., Bass, S. L., Sanders, K., Nicholson, G. C., Seibel, M. J., . . . Daly, R. M. (2008). Effects of a multi-component exercise program and calcium–vitamin-D3-fortified milk on bone mineral density in older men: a randomised controlled trial. *Osteoporosis International*, 20(7), 1241-1251. doi: 10.1007/s00198-008-0776-y
- Laird, E., Ward, M., McSorley, E., Strain, J. J., & Wallace, J. (2010). Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients*, 2(7), 693-724. doi: 10.3390/nu2070693

- Larrick, B., Donkin, S., & Teegarden, D. (2013). Vitamin D and insulin sensitivity. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 503-526). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Linke, H. K. (2013). Neonatal effects of enhanced vitamin D and vitamin D for premature infants. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 610-632). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Manios, Y., Moschonis, G., Panagiotakos, D. B., Farajian, P., Trovas, G., & Lyritis, G. P. (2009). Changes in biochemical indices of bone metabolism in post-menopausal women following a dietary intervention with fortified dairy products. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(2), 156-165. doi: 10.1111/j.1365-277x.2008.00934.x
- Mannar, M. G. V., & Hurrell, R. F. (2018). Food Fortification: Past Experience, Current Status, and Potential for Globalization. In M. G. V. Mannar & R. F. Hurrell (Eds.), *Food Fortification in a Globalized World* (pp. 3-11): Academic Press.
- Mbuya, M. N. N., & Neufeld, L. M. (2018). Chapter 3 - Developing National Strategies to Prevent and Control Micronutrient Deficiency: The Role of Food Fortification. In M. G. V. Mannar & R. F. Hurrell (Eds.), *Food Fortification in a Globalized World* (pp. 29-40): Academic Press.
- Mocanu, V., Galesanu, C., & Vieth, R. (2013). Bread as a vehicle vitamin D fortification: Application to nursing home residents. In V. R. Preedy, R. Srirajaskanthan & V. B. Patel

- (Eds.), *Handbook of Food Fortification and Health* (Vol. 2, pp. 179-193). New York: Springer.
- Mocanu, V., Stitt, P. A., Costan, A. R., Vroniuc, O., Zbranca, E., Luca, V., & Vieth, R. (2009). Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 µg (5000 IU) vitamin D3 per daily serving. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), 1132-1137. doi: 10.3945/ajcn.2008.26890
- Munger, K. L., & Ascherio, A. (2011). Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(12), 1405-1411. doi: 10.1177/1352458511425366
- Muris, A. H., Damoiseaux, J., & Smolders, J. (2013). Monitoring in vivo immune modulation by vitamin D in multiple sclerosis. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 474-501). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Natri, A. M., Salo, P., Vikstedt, T., Palssa, A., Huttunen, M., Kärkkäinen, M. .U., Lamberg-Allardt, C. J. (2006). Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr*, 136(1), 123-127. doi: 10.1093/jn/136.1.123
- Neuhouser, M .L. (2003). Dietary supplement use by American women: Challenges in assessing patterns of use, motives and costs. *Journal of Nutrition*, 133(6), 1992S-1996S. doi: 10.1093/jn/133.6.1992s
- Neyestani, T. R., Hajifaraji, M., Omidvar, N., Eshraghian, M. R., Shariatzadeh, N., Kalayi, A., Nikooyeh, B. (2012). High

- prevalence of vitamin D deficiency in school-age children in Tehran, 2008: A red alert. *Public Health Nutrition*, 15(2), 324-330. doi: 10.1017/S1368980011000188
- Nikooyeh, B., Neyestani, T. R., Zahedirad, M., Mohammadi, M., Hosseini, S. H., Abdollahi, Z., Maleki, M. R. (2016). Vitamin D-fortified bread is as effective as supplement in improving Vitamin D Status: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101. 2511-2519, (6). doi: 10.1210/jc.2016-1631
- Oberhelman, S. S., & Thacher, T. D. (2013). Vitamin D deficiency in the 21st century: an overview. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 13-38). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Osler, M., & Heitmann, B. L. (1998). Food patterns, flour fortification, and intakes of calcium and vitamin D: a longitudinal study of Danish adults. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 52(3), 161-165.
- Pachón, H. (2018). Chapter 12 - Wheat and Maize Flour Fortification. In M. G. V. Mannar & R. F. Hurrell (Eds.), *Food Fortification in a Globalized World* (pp. 123-129): Academic Press.
- Renken, S. A., & Warthesen, J. J. (1993). VITAMIN-D STABILITY IN MILK. *Journal of Food Science*, 58(3), 552- &. doi: 10.1111/j.1365-2621.1993.tb04322.x
- Rosell, C. M. (2007). Vitamin and mineral fortification of bread. In B. R. Hamaker (Ed.), *Technology of Functional Cereal Products* (pp. 336-361). Cambridge :Woodhead Publ Ltd.

- Rowe, L. A., Luthringer, C. L., & Garrett, G. S. (2018). Chapter 29 - Regulatory Monitoring of Mandatory Fortification Programs. In M. G. V. Mannar & R. F. Hurrell (Eds.), *Food Fortification in a Globalized World* (pp. 283-290): Academic Press.
- Shahidi, F., & Han, X. Q. (1993). Encapsulation of food ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 33(6), 501-547. doi: 10.1080/10408399309527645
- Shokrvash, B., Salehi, L., Hariri Akbari, M., Ebrahimi Mamagani, M., Nedjat, S., Asghari, M., . . . Montazeri, A. (2015). Social support and dairy products intake among adolescents: a study from Iran. *BMC Public Health*, 15(1). doi: 10.1186/s12889-015-2399-5
- Smolders, J., Peelen, E., Thewissen, M., Menheere, P., Tervaert, J. W., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2009). The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 8, 621-626 .
- Smolders, J., Thewissen, M., Peelen, E., Menheere, P., Tervaert, J. W. C., Damoiseaux, J., & Hupperts, R. (2009). Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *Public Library of Science One*, 4(8), e6635-e6635. doi: 10.1371/journal.pone.0006635
- Tabibian, M., Torbati, M., Mogaddam, M. R. A., Mirlohi, M., Sadeghi, M., & Mohtadinia, J. (2017). Evaluation of Vitamin D-3 and D-2 Stability in Fortified Flat Bread Samples During Dough Fermentation, Baking and Storage. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(2), 323-328. doi: 10.15171/apb.2017.038

- Viard, J. P & ,Souberbielle, J. C. (2013). Vitamin D in HIV/AIDS: a role? In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 298-319). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Wagner, D., Sidhom, G., Whiting, S .J., Rousseau, D. r., & Vieth, R. (2008). The Bioavailability of Vitamin D from Fortified Cheeses and Supplements Is Equivalent in Adults. *The Journal of Nutrition*, 138(7), 1365-1371. doi: 10.1093/jn/138.7.1365
- Wandrey, C., Bartkowiak, A., & Harding, S. E. (2010) .Materials for encapsulation. In N. J. Zuidam & V. A. Nedovic (Eds.), *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing* (pp. 31-100). New York: Springer.
- Wang, C. Y., Chen, X., Nakamura, Y., Yu, C. X., & Qi, H. (2020). Fucoxanthin activities motivate its nano/micro-encapsulation for food or nutraceutical application: a review. *Food & Function*, 11(11), 9338-9358. doi: 10.1039/d0fo02176h
- Watson, R. R. (2013). *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity*. Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Yamshchikov, A. V., Desai, N. S., Blumberg, H. M., Ziegler, T. R., & Tangpricha, V. (2009). Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocrine Practice*, 15(5), 438-449. doi: 10.4158/ep09101.orr
- Yang, Z., Laillou, A., Smith, G., Schofield, D., & Moench-Pfanner, R. (2013). A review of vitamin D fortification: implications for nutrition programming in Southeast Asia.

- Food and nutrition bulletin*, 34(2 Suppl), S81-89. doi: 10.1177/15648265130342s110
- Zhang, R. Y., Belwal, T., Li, L., Lin, X. Y., Xu, Y. Q., & Luo, Z. S. (2020). Recent advances in polysaccharides stabilized emulsions for encapsulation and delivery of bioactive food ingredients: A review. *Carbohydrate Polymers*, 242, 17. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116388
- Zittermann, A., & Prokop, S. (2013). Vitamin D deficiency and premature death. In R. R. Watson (Ed.), *Handbook of vitamin D in human health Prevention, treatment and toxicity* (pp. 175-192). Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Zugmaier, G., Jäger, R., Grage, B., Gottardis, M. M., Havemann, K., & Knabbe, C. (1996). Growth-inhibitory effects of vitamin D analogues and retinoids on human pancreatic cancer cells. *British Journal of Cancer*, 73, 1341-1346 .
- Zuidam, N. J., & Nedovic, V. A. (2010). *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing*. New York: Springer.
- Zuidam, N. J., & Shimoni, E. (2010). Overview of microencapsulates for use in food products or processes and methods to make them. In N. J. Zuidam & V. A. Nedovic. (Eds.), *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing* (pp. 3-30). New York: Springer.