

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DINH DƯỠNG



TRẦN KHÁNH VÂN

**XÂY DỰNG CÔNG THỨC TĂNG CƯỜNG VI CHẤT
DINH DƯỠNG VÀO THỰC PHẨM THÔNG DỤNG
CHO HỌC SINH 7-10 TUỔI THEO HƯỚNG DẪN CỦA
TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2016
VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ
CHUYÊN NGÀNH DINH DƯỠNG**

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DINH DƯỠNG



TRẦN KHÁNH VÂN

LUẬN ÁN TIẾN SỸ

**XÂY DỰNG CÔNG THỨC TĂNG CƯỜNG VI CHẤT
DINH DƯỠNG VÀO THỰC PHẨM THÔNG DỤNG
CHO HỌC SINH 7-10 TUỔI THEO HƯỚNG DẪN CỦA
TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2016
VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ**

CHUYÊN NGÀNH DINH DƯỠNG

MÃ SỐ: 9720401

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS. TS. NGUYỄN XUÂN HIỆP

PGS. TS. TRẦN THUYẾT NGA

HÀ NỘI - 2020

Lời cảm ơn

Tôi xin cảm ơn đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được báo cáo bất kỳ hội thảo nào.

Tôi xin cảm ơn rộng rãi giúp đỡ học tập đóng góp cho việc thực hiện luận án đã được cảm ơn, các thông tin trích dẫn trong luận án này đều được ghi rõ nguồn gốc.

Hà Nội, ngày 26 tháng 6 năm 2020

Tác giả luận án

Trần Khánh Vân

LỜI CẢM ƠN

Từ đáy lòng mình, tôi biết ơn sâu sắc bố mẹ, người đã sinh ra tôi, nuôi nấng niềm đam mê học hỏi của tôi và hỗ trợ nâng đỡ tôi trong suốt cả cuộc đời.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, cô giáo hướng dẫn là PGS.TS. Nguyễn Xuân Hiệp, PGS. TS. Trần Thúy Nga đã rất tận tâm khích lệ và chỉ bảo cho tôi trong quá trình hoàn thành luận án này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới Giáo sư Lê Danh Tuyên, Viện trưởng Viện Dinh dưỡng; người thầy, người anh, người đồng nghiệp đã hun đúc ý chí quyết tâm, rèn giũa tính kỷ luật, tạo điều kiện để tôi trưởng thành, vững vàng trong nghề nghiệp, và trong một giai đoạn đặc biệt là quá trình hoàn thành luận án này.

Lời cảm ơn chan chứa yêu thương được gửi tới Chồng và hai con trai tôi, những người đã luôn dang rộng vòng tay, tiếp năng lượng cho tôi, những người mang đến thêm “việc”, thêm “rắc rối” nhưng với ý nghĩa thân thương của tình yêu và cuộc sống, mang đến cho tôi hương vị của cuộc đời, niềm tin và động lực để hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, tôi xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp ở Trung tâm Đào tạo, Phòng Kế Hoạch, Khoa Vi chất Dinh dưỡng, Phòng Tổ chức Hành chính, Viện Dinh dưỡng, Trung tâm Y tế dự phòng Tỉnh Thái Nguyên, Trung tâm Y tế huyện Phú Bình, Thái Nguyên là những người luôn nhiệt tình giúp đỡ, không quản ngại cho tôi thêm những khoảng thời gian quý báu và các kỹ năng của họ để tôi có thể hoàn thành công trình nghiên cứu và báo cáo luận án

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN.....	iv
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	viii
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương I. TỔNG QUAN	4
1.1. VI CHẤT DINH DƯỠNG.....	4
1.1.1. Lịch sử về vi chất dinh dưỡng.....	4
1.1.2. Đặc điểm lứa tuổi học đường và vai trò dinh dưỡng đối với lứa tuổi này.....	5
1.1.3. Tình hình thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ tuổi học đường	6
1.1.3.1. Trên thế giới.....	6
1.1.3.2. Tại Việt Nam	8
1.1.4. Một số yếu tố nguy cơ thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ tuổi học đường	11
1.1.5. Các phương pháp đánh giá tình trạng vi chất dinh dưỡng cộng đồng (vitamin A, thiếu máu, sắt, kẽm) của học sinh lứa tuổi học đường	14
1.1.5.1. Đánh giá tình trạng thiếu vitamin A	14
1.1.5.2. Đánh giá tình trạng thiếu máu	14
1.1.5.3. Đánh giá tình trạng thiếu sắt.....	15
1.1.5.4. Đánh giá tình trạng thiếu kẽm	15
1.2. TĂNG CƯỜNG VI CHẤT DINH DƯỠNG VÀO THỰC PHẨM.....	17
1.2.1. Lịch sử tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm.....	17
1.2.2. Phương pháp tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm.....	18
1.2.3. Hiệu quả của tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm đối với tình trạng vi chất dinh dưỡng	20
1.2.3.1. Đối với tình trạng vitamin A	20
1.2.3.2. Đối với tình trạng sắt.....	22
1.2.3.3. Đối với tình trạng kẽm	25
1.2.3.4. Đối với tình trạng đa vi chất dinh dưỡng	26
1.2.4. Hiệu quả giá thành.....	27
1.2.5. Phương pháp tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa.....	29
1.2.6. Cảm quan thực phẩm tăng cường vi chất dinh dưỡng	32
*Một số hạn chế của các nghiên cứu tăng cường VCDD vào sữa	33
Chương II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. Đối tượng, địa điểm và chất liệu nghiên cứu	34
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	34
2.1.1.1. Đối tượng đánh giá hiệu quả can thiệp tới tình trạng nhân trắc dinh dưỡng.....	34

2.1.1.2. Đối tượng đánh giá hiệu quả can thiệp lên tình trạng vi chất dinh dưỡng.....	35
2.1.1.3. Đối tượng đánh giá cảm quan thị hiếu sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng.....	35
2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	36
2.1.3. Chất liệu nghiên cứu.....	37
2.1.3.1. Sữa sử dụng cho nghiên cứu.....	37
2.1.3.2. Trang thiết bị.....	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.2.1. Xây dựng công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa.....	39
2.2.2. Đánh giá hiệu quả can thiệp của sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng	40
2.2.2.1. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.2.2. Cỡ mẫu	40
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu	43
2.2.4. Phân phối sản phẩm nghiên cứu	45
2.2.5. Theo dõi, giám sát	46
2.2.6. Phương pháp thu thập số liệu và tiêu chuẩn đánh giá.....	47
2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu.....	52
2.2.8. Các biện pháp khống chế sai số	53
2.2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	53
Chương III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. Một số đặc điểm nhân khẩu học của học sinh tham gia nghiên cứu.....	54
3.2. Xây dựng công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng.....	57
3.3. Cảm quan của sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng	61
3.4. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng.....	63
3.4.1. Tình trạng dinh dưỡng của học sinh tiểu học trước can thiệp.....	63
3.4.2. Hiệu quả sử dụng sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng tới chỉ số nhân trắc của học sinh tiểu học.....	65
3.4.3. Hiệu quả can thiệp đối với sự thay đổi chỉ số vi chất dinh dưỡng của học sinh tiểu học có nguy cơ suy dinh dưỡng thấp còi	72
Bảng 3.21. Thay đổi nồng độ vitamin A huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$) sau can thiệp.....	72
Chương IV. BÀN LUẬN	85
4.1. Xây dựng công thức tăng cường VCDD vào sữa cho trẻ em tuổi học đường.....	85
4.2. Một số đặc điểm khẩu phần và tình trạng dinh dưỡng của học sinh trước can thiệp.....	93
4.3. Hiệu quả sử dụng sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng đối với sự thay đổi chỉ số nhân trắc	95
4.4. Hiệu quả sử dụng sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng tới tình trạng vi chất dinh dưỡng ở học sinh nguy cơ suy dinh dưỡng thấp còi.....	102
4.4.1. Hiệu quả đối với tình trạng vitamin A	102

4.4.2. Hiệu quả đối với tình trạng tình trạng thiếu máu.....	104
4.4.5. Hiệu quả đối với tình trạng tình trạng kẽm.....	109
KẾT LUẬN.....	112
1. Đã xây dựng được công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa sử dụng cho học sinh tiểu học 7-10 tuổi.....	112
2. Hiệu quả sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh dưỡng và sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng đối với các chỉ số nhân trắc.....	112
3. Hiệu quả can thiệp đối với tình trạng vi chất dinh dưỡng.....	113
KHUYẾN NGHỊ.....	115
TÀI LIỆU THAM KHẢO	116

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BMI/T:	BMI theo tuổi
CC/T:	Chiều cao theo tuổi
CDC:	Centers for Disease and Prevention Control (Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa kỳ)
CN/T:	Cân nặng theo tuổi
DALY:	Disability-Adjusted Life-Year (Năm sống khỏe mạnh không bệnh tật)
GDP:	Gross Domestic Products (Tổng sản phẩm quốc nội)
Hb:	Hemoglobin
IVACG:	International Vitamin A Nutrition Consultative Group – Nhóm Tư vấn Dinh dưỡng quốc tế về vitamin A
IZiNCG:	International Zinc Nutrition Consultative Group - Nhóm Tư vấn Dinh dưỡng quốc tế về kẽm
NCDDKN:	Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị
SDD:	Suy dinh dưỡng
VAD-TLS:	Thiếu vitamin A thể tiền lâm sàng
VAD-GH:	Thiếu vitamin A giới hạn (marginal Vitamin A deficiency)
VCDD:	Vi chất dinh dưỡng
YNSKCD:	Ý nghĩa sức khỏe cộng đồng
WHO:	World Health Organization(Tổ chức y tế Thế giới)

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1	Tóm tắt các chỉ số giám sát và đánh giá	46
Bảng 2.2	Cách tính tuổi của trẻ	48
Bảng 2.3	Đánh giá chỉ số Z-score về tình trạng dinh dưỡng	48
Bảng 3.1	Đặc điểm chung của học gia đình học sinh	54
Bảng 3.2	Giá trị dinh dưỡng khẩu phần của 3 nhóm tại thời điểm T ₀	55
Bảng 3.3	Thành phần dinh dưỡng trong một hộp sữa 180ml và mức đáp ứng NCDDKN	59
Bảng 3.4	Phân bố theo giới tính và lớp học của trẻ tham gia đánh giá cảm quan	60
Bảng 3.5	Khả năng chấp nhận cảm quan hai loại sữa tăng cường VCDD	61
Bảng 3.6	Đặc điểm nhân trắc của học sinh tiểu học ở huyện Phú Bình	62
Bảng 3.7	Mức độ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân của học sinh tại thời điểm T ₀	63
Bảng 3.8.	Mức độ suy dinh dưỡng thể thấp còi theo trường tại thời điểm T ₀	63
Bảng 3.9.	Mức độ suy dinh dưỡng thể gầy còm theo trường tại thời điểm T ₀	64
Bảng 3.10	Tỷ lệ suy dinh dưỡng, thừa cân và béo phì theo giới tính	64
Bảng 3.11	Một số đặc điểm nhân trắc của học sinh tiểu học thời điểm T ₀	65
Bảng 3.12	Thay đổi về cân nặng sau can thiệp	65
Bảng 3.13	Thay đổi về chiều cao sau can thiệp	66
Bảng 3.14	Thay đổi chỉ số BMI sau can thiệp	66
Bảng 3.15	Thay đổi chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi sau can thiệp	67
Bảng 3.16	Thay đổi chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi sau can thiệp	67
Bảng 3.17	Thay đổi chỉ số Z-Score BMI/tuổi sau can thiệp	68
Bảng 3.18	Thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân sau can thiệp	69
Bảng 3.19	Thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi sau nghiên cứu	69
Bảng 3.20	Thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi sau nghiên cứu	70
Bảng 3.21	Thay đổi nồng độ vitamin A huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$) sau can thiệp	71
Bảng 3.22	Thay đổi tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng	72
Bảng 3.23	Thay đổi tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng và vitamin A giới hạn	72
Bảng 3.24	Thay đổi nồng độ hemoglobin (g/L) sau can thiệp	73

Bảng 3.25	Hiệu quả của sữa tăng cường VCDD với tình trạng thiếu máu	74
Bảng 3.26	Thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh sau can thiệp	74
Bảng 3.27	Thay đổi tỷ lệ dự trữ sắt sau can thiệp	75
Bảng 3.28	Thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$) sau can thiệp	76
Bảng 3.29	Thay đổi tỷ lệ thiếu kẽm sau can thiệp	76
Bảng 3.30	Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với hàm lượng vitamin A huyết thanh sau can thiệp	77
Bảng 3.31	Mô hình hồi quy logistic đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với thiếu vitamin A giới hạn ở nhóm 1 sau can thiệp	78
Bảng 3.32	Mô hình hồi quy logistic đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với thiếu vitamin A giới hạn ở nhóm 3 sau can thiệp	79
Bảng 3.33	Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với hàm lượng hemoglobin ở đối tượng nghiên cứu sau 6 tháng can thiệp	80
Bảng 3.34	Chỉ số ARR, RRR và NNT của sữa tăng cường VCDD đối với thiếu vi chất dinh dưỡng	81

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Mức đáp ứng NCDDKN về năng lượng, các chất sinh năng lượng của khẩu phần	56
Biểu đồ 3.2	Mức đáp ứng nhu cầu vi chất dinh dưỡng của khẩu phần	56
Biểu đồ 3.3.	Tình trạng SDD ở trẻ tại 6 trường tiểu học huyện Phú Bình	70

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu vi chất dinh dưỡng, gây ra gánh nặng về bệnh tật cho trẻ em ở nhiều quốc gia với những ảnh hưởng nặng nề tới phát triển thể chất và trí tuệ cũng như làm gia tăng tỷ lệ tàn tật và tử vong [1]. Thiếu vi chất dinh dưỡng, đặc biệt thiếu vitamin A, thiếu máu thiếu sắt, thiếu kẽm, thiếu Iod cùng với suy dinh dưỡng vẫn đang là vấn đề ý nghĩa sức khoẻ cộng đồng ở các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam) [2]. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), hàng năm trên thế giới có khoảng 3 triệu trẻ em khô mắt, 251 triệu trẻ thiếu vitamin A thể tiền lâm sàng [3], trong đó vùng Châu Á và Đông Nam Á chiếm 35%, có 750 triệu trẻ em bị thiếu máu, trên 30% trẻ em < 5 tuổi bị thiếu kẽm [4]. Các vấn đề thiếu vi chất khác như thiếu vitamin D, thiếu selen cũng còn tương đối trầm trọng ở những nước đang phát triển, đặc biệt là nước nghèo.

Ở Việt Nam, tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em đã giảm nhưng tới năm 2015, thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi vẫn còn ở mức 27,8% và tỷ lệ thiếu sắt ở trẻ em dưới 5 tuổi lên tới 50,3% [2]. Tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ em dưới 5 tuổi là 81,2%. Tỷ lệ này có giảm xuống vào năm 2015 nhưng vẫn còn rất cao (69,4%) [2].

Ở trẻ nhỏ, thiếu vi chất thường xảy ra đồng thời như thiếu sắt thường đi kèm với thiếu vitamin A, thiếu kẽm và các vi chất dinh dưỡng khác [3], thiếu vi chất đi kèm tình trạng suy dinh dưỡng (đặc biệt ở nông thôn, vùng nghèo) [5]. Nguyên nhân chủ yếu do khẩu phần ăn của trẻ không đáp ứng nhu cầu.

Trẻ em tuổi học đường (đặc biệt 7-10 tuổi) là giai đoạn quyết định sự phát triển tối đa các tiềm năng di truyền liên quan đến tầm vóc thể lực và trí tuệ, là giai đoạn tích lũy chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển tiếp theo. Đây là giai đoạn có sự biến đổi nhanh cả về thể chất và tâm lý, nhưng cũng là giai đoạn rất dễ bị tổn thương về dinh dưỡng. Thiếu vi chất dinh dưỡng ở lứa tuổi này thường để lại nhiều hậu quả trước mắt và lâu dài cho trẻ.

Nhiều chiến lược có hiệu quả trong việc giảm tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng cho các nhóm đối tượng khác nhau đã được khuyến nghị và hướng dẫn [6].

Có nhiều nghiên cứu trên thế giới về hiệu quả của thực phẩm tăng cường vi chất dinh dưỡng nói chung [7] và sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng cho trẻ em nói riêng (đặc biệt trẻ em ở lứa tuổi học đường) nhưng hầu hết chưa trình bày một cách chi tiết và hệ thống cơ sở xây dựng công thức vi chất dinh dưỡng sử dụng để tăng cường [8]. Năm 2016, Tổ chức Y tế Thế giới mới có "*Hướng dẫn sử dụng bột bổ sung đa vi chất tăng cường vào thực phẩm tại hộ gia đình cho trẻ em 6 đến 23 tháng và từ 2 tuổi đến 12 tuổi*" [9], là cơ sở xác định tăng cường đa vi chất vào thực phẩm cho trẻ em tuổi học đường.

Ở Việt Nam, nhằm cải thiện tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng, góp phần nâng cao tầm vóc người Việt Nam, thực hiện mục tiêu Chiến lược Quốc gia Dinh dưỡng giai đoạn 2010-2020 và tầm nhìn 2030, sử dụng thực phẩm tăng cường vi chất dinh dưỡng là một trong những biện pháp can thiệp quan trọng và có tính bền vững. Thực tế chưa có nghiên cứu về các loại vi chất dinh dưỡng tăng cường vào thực phẩm thông dụng (trong đó có sữa) với công thức phù hợp, cập nhật cho nhu cầu của trẻ em lứa tuổi học đường. Do vậy, việc triển khai đề tài nghiên cứu này là cần thiết.

Mục tiêu chung:

Xây dựng công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm thông dụng cho học sinh 7-10 tuổi theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới với sản phẩm cụ thể là sữa và đánh giá hiệu quả hai loại sữa tươi tiệt trùng có đường và sữa hoàn nguyên tiệt trùng có đường được tăng cường vi chất dinh dưỡng đối với học sinh 7-10 tuổi sau 6 tháng can thiệp tại 5 xã của huyện Phú Bình, tỉnh Thái Nguyên.

Mục tiêu cụ thể:

1. Xây dựng công thức tăng cường đa vi chất dinh dưỡng tăng cường vào sữa cho trẻ em 7-10 tuổi theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016.

1.1. Xác định thành phần, hàm lượng vi chất dinh dưỡng

1.2. Đánh giá cảm quan thị hiếu chấp nhận sản phẩm sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng ở học sinh 7-10 tuổi.

2. Đánh giá hiệu quả của hai loại sữa có tăng cường vi chất dinh dưỡng lên sự thay đổi cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể của học sinh 7-10 tuổi sau 3 tháng và 6 tháng can thiệp.

3. Đánh giá hiệu quả của hai loại sữa có tăng cường vi chất dinh dưỡng lên cải thiện tình trạng vitamin A, thiếu máu, thiếu kẽm, của học sinh 7-10 tuổi sau 3 tháng và 6 tháng can thiệp.

Giả thuyết nghiên cứu:

1. Sữa có tăng cường vi chất dinh dưỡng sử dụng cho học sinh 7-10 tuổi giúp cải thiện chỉ số nhân trắc tốt hơn nhóm chứng.

2. Sữa có tăng cường vi chất dinh dưỡng sử dụng cho học sinh 7-10 tuổi giúp cải thiện nồng độ Vitamin A, haemoglobin, ferritin, và kẽm huyết thanh tốt hơn nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu sẽ góp phần cung cấp bằng chứng khoa học là cơ sở cho chương trình cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho học sinh, góp phần cải thiện tầm vóc cho người Việt Nam.

Chương I. TỔNG QUAN

1.1. VI CHẤT DINH DƯỠNG

1.1.1. Lịch sử về vi chất dinh dưỡng

Vai trò của vi chất dinh dưỡng (VCDD) đã được biết tới từ thừa bình minh sơ khai trong lịch sử loài người. Những năm 300 trước Công nguyên, khi con người chưa có hiểu biết về bản chất hoá học của thực phẩm, các thầy thuốc đã biết sử dụng gan để điều trị quáng gà [10]. Cho tới thế kỷ XVII và XVIII, các quan sát đã gợi ý cho các nghiên cứu khoa học về thành phần của thức ăn và giá trị dinh dưỡng của chúng. Vào thập kỷ 70 của thế kỷ XIX, một thầy thuốc người Anh là Thomas Sydenham đã quan sát thấy rượu vang có nhiều sắt sẽ làm giảm sự nhợt nhạt, xanh tái ở bệnh nhân, một triệu chứng mà sau này y học xác định là của bệnh thiếu máu thiếu sắt. Năm 1727, James Lind – nhà ngoại khoa người Scotland đã quan sát thấy các thủy thủ bị bệnh “scurvy” (sau này được xác định là bệnh do thiếu vitamin C) có đáp ứng tốt khi được điều trị bằng các thực phẩm có vị chua như chanh hoặc cam. Tuy nhiên, cả “bệnh xanh tái” lẫn “bệnh scurvy” đều không được xem là bệnh dinh dưỡng [11]. Cho tới tận cuối thế kỷ XVIII, vai trò của các chất dinh dưỡng cần thiết trong đó có vitamin và chất khoáng đối với sức khỏe và bệnh tật mới được khám phá. Tới năm 1912, các nghiên cứu quan sát đã mô tả một số chế độ ăn đơn điệu không làm cho chuột thí nghiệm tăng trưởng và phát triển được. F.G Hopkins đã đề xuất là các chế độ ăn này thiếu các hợp chất hữu cơ mà cơ thể động vật không thể tổng hợp được [10]. Đây là các quan sát quan trọng, mở đầu cho các khám phá về VCDD sau này trong suốt những thập kỷ đầu tiên của thế kỷ XIX. Cho tới những năm 50 của thế kỷ XIX, phần lớn các VCDD cần thiết cho cơ thể con người và đặc tính của chúng đã được khám phá [12].

Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization – WHO) định nghĩa: VCDD là những chất cơ thể chỉ cần với lượng rất nhỏ nhưng nó giúp cơ thể tạo ra các enzym, các hormon và các chất khác cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển, mà nếu thiếu chúng sẽ gây hậu quả nghiêm trọng đối với sức khỏe [13].

Nhìn chung, VCDD là thuật từ chỉ các vitamin và chất khoáng cần thiết cho cơ thể. Cơ thể cần khoảng 15 loại chất khoáng khác nhau (trong đó có 13 chất khoáng vi lượng nằm trong nhóm VCDD, 2 chất còn lại là đa lượng) và 14 loại vitamin khác nhau. Các loại VCDD này cơ thể con người không thể tự tổng hợp được mà phải lấy từ thức ăn [14]. Trong số các VCDD thì vitamin A, sắt, kẽm, Iod là các VCDD quan trọng nhất mà tình trạng thiếu hụt gây ra các vấn đề có YNSKCĐ trên toàn cầu [15]. Sự thiếu hụt vitamin A, sắt, kẽm là nguy cơ lớn đối với sức khỏe, sự tăng trưởng và phát triển cả về thể lực và trí tuệ của trẻ em.

1.1.2. Đặc điểm lứa tuổi học đường và vai trò dinh dưỡng đối với lứa tuổi này

Giai đoạn học đường hoặc tuổi thiếu nhi là giai đoạn từ 6-11 tuổi. Năm 2019, số trẻ em tuổi học đường trên thế giới là 694 triệu trẻ em, chiếm một tỷ lệ đáng kể trong tổng số dân số thế giới [16]. Sức khỏe, sự phát triển của trẻ em là phản ánh sự tương tác của nhiều yếu tố gồm di truyền, dinh dưỡng, chất lượng chăm sóc, hoàn cảnh xã hội, chính trị, kinh tế, chăm sóc sức khỏe, dự phòng bệnh tật và môi trường. Có thể nói giai đoạn 6-11 tuổi là một bước ngoặt quan trọng trong sự phát triển của mỗi cá thể [17], là giai đoạn phát triển tối đa các tiềm năng di truyền liên quan đến tầm vóc thể lực và trí tuệ. Trẻ em tuổi học đường do vậy có nhu cầu cao về các chất dinh dưỡng. Sự phát triển tối ưu về thể chất và trí tuệ trong giai đoạn này phụ thuộc vào chế độ dinh dưỡng tốt [18]. Đây là giai đoạn tích lũy chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển tiếp theo khi cơ thể trẻ bắt đầu dậy thì, tăng trưởng nhanh, phát triển trí tuệ, tình cảm nhanh do vậy cũng là giai đoạn rất dễ tổn thương về dinh dưỡng, dễ bị các thiếu hụt về VCDD. Đây cũng là giai đoạn quan trọng để trẻ vị thành niên, các em gái chuẩn bị bước vào giai đoạn làm mẹ sau này có một tình trạng sức khỏe và dinh dưỡng tối ưu chuẩn bị cho các thế hệ tương lai. Trong giai đoạn này, dinh dưỡng có tầm quan trọng đối với sự tăng trưởng và phát triển, giúp trẻ bắt kịp đà tăng trưởng, phòng chống suy dinh dưỡng (SDD), thừa cân, béo phì, phát triển tốt về trí tuệ, cảm xúc và tăng cường miễn dịch chống đỡ với nhiễm khuẩn. Nghiên cứu ở các nước đang phát triển cho thấy chế độ ăn của trẻ tuổi học đường kém đa dạng, ít thức ăn động vật, nghèo rau

quả tươi nhưng lại quá thừa các thức ăn sẵn thừa năng lượng [19]. Do vậy, dinh dưỡng đủ năng lượng, giàu VCDD góp phần cải thiện tình trạng dinh dưỡng ở các nước đang phát triển.

Chăm sóc dinh dưỡng cho giai đoạn tuổi học đường đặc biệt đảm bảo đủ nhu cầu VCDD cho trẻ cần được chú trọng để đảm bảo trẻ phát triển tối ưu, góp phần nâng cao tầm vóc và trí tuệ cho người Việt Nam.

1.1.3. Gánh nặng gấp ba về dinh dưỡng

Các dạng suy dinh dưỡng khác nhau góp phần gây ra gánh nặng kép (double burden) và gánh nặng gấp ba (triple burden) về dinh dưỡng. Gánh nặng kép về dinh dưỡng được xác định bằng sự tồn tại chung của thừa cân và béo phì và tình trạng suy dinh dưỡng; còn gánh nặng gấp ba đề cập đến sự tồn tại của cả thừa dinh dưỡng, suy dinh dưỡng và thiếu vi chất dinh dưỡng và đều làm tăng nguy cơ mắc các vấn đề sức khỏe khác nhau [20]. Thực tế, tình trạng thừa dinh dưỡng, suy dinh dưỡng và thiếu VCDD cùng tồn tại trong cùng một quốc gia, một cộng đồng và thậm chí trong cùng một cá nhân [21]. Ví dụ, trẻ em thấp còi thường kèm theo thiếu VCDD và có nguy cơ bị thừa cân khi trưởng thành.

1.1.4. Tình hình thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ tuổi học đường

1.1.4.1. Trên thế giới

Sức khỏe và dinh dưỡng tốt trong suốt những năm tháng ngồi trên ghế nhà trường đã góp phần vào thành tích học tập, sự tăng trưởng và phát triển của trẻ em[22]. Trường học là một môi trường thực tiễn giúp cung cấp các giải pháp can thiệp tích hợp, chẳng hạn như các bữa ăn đủ dinh dưỡng, sự bổ sung hoặc tăng cường vi chất, vấn đề kiểm soát nhiễm khuẩn... để cải thiện sức khỏe và dinh dưỡng của học sinh. Tuy vậy, SDD và thiếu VCDD ở trẻ em lứa tuổi học đường vẫn đang là vấn đề có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng (YNSKCĐ). Hầu hết đối tượng bị thiếu vi chất gặp ở các nước thu nhập thấp, điều kiện kinh tế còn khó khăn, chế độ ăn và chăm sóc sức khỏe còn nhiều hạn chế. Thiếu nhiều vitamin và khoáng chất thường xảy ra đồng thời và ảnh hưởng qua lại lẫn nhau trong suốt quá trình tăng trưởng và

phát triển của trẻ, có thể gây ra một số hậu quả như làm tăng nguy cơ mắc bệnh nhiễm trùng (tiêu chảy, viêm phổi, ho, sốt, sởi...), ảnh hưởng tới sự phát triển thể lực, nhận thức và kết quả học tập của các em. Thiếu hụt VCDD phổ biến nhất và gây ảnh hưởng rõ rệt lên sự phát triển thể lực và thành tích học tập của trẻ bao gồm: vitamin A, sắt, kẽm và iod.

Thiếu vitamin A và mối liên quan đến các bệnh về mắt từ lâu cũng đã được nghiên cứu và chứng minh. Vitamin A, đặc biệt dạng acid retinoic là dạng hoạt động ở hầu hết các nhân tế bào trong cơ thể và có vai trò như hoạt động của hormon thúc đẩy tăng trưởng [23]. Do đó, thiếu vitamin A ảnh hưởng lớn đến sự tăng trưởng và phát triển của cơ thể. Theo ước tính, cho tới năm 2005 trên thế giới có 190 triệu trẻ em tuổi học đường bị thiếu vitamin A; 5,2 triệu trẻ em bị quáng gà, và 1 đến 2 triệu trẻ tử vong do những bệnh lý liên quan đến thiếu vitamin A [24].

Hiện nay, thiếu máu dinh dưỡng do thiếu sắt vẫn là một vấn đề YNSKCD quan trọng trên thế giới. Theo UNICEF, có khoảng 750 triệu trẻ em bị thiếu máu do thiếu sắt. Ở các nước đang phát triển, tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em vẫn rất cao: 53% ở Ấn Độ, 37,9% ở Trung Quốc, 45% ở Indonesia, và 31,8% ở Philipine [25], trong khi đó các nước đã phát triển tỷ lệ này tương đối thấp: Mỹ: 3-20%, Hàn Quốc: 15% [26]. Ở Trung Quốc, theo điều tra (1992) có khoảng 20% dân số bị thiếu máu thiếu sắt, trong đó trẻ em tuổi học đường 6-10 tuổi là 40% [27]. Châu Phi và châu Á là những nơi có tỷ lệ thiếu máu ở trẻ học đường cao nhất. Tỷ lệ thiếu máu ở trẻ học đường ở Tanzania là 79,6% [28], Nigeria 82,6% [29], Uganda 47% [30]..., ở một số nước châu Á như Ấn Độ 53% [31], Pakistan 59% [32]. Năm 2015, một nghiên cứu cắt ngang thực hiện ở Kersa, Ethiopia cho thấy tỷ lệ thiếu máu chung ở trẻ học đường là 27,1%: 13,8% thiếu máu nhẹ; 10,8% ở mức trung bình và 2,3% thiếu máu nặng. Trẻ tiểu học là nhóm tuổi có nguy cơ thiếu máu cao nhất (tỷ lệ thiếu máu là 34,9% so với tỷ lệ này ở nhóm 10-14 tuổi là 23,6% [33]. Một nghiên cứu khác ở thị trấn Jimma, Ethiopia thu kết quả tương tự: tỷ lệ thiếu máu ở nhóm trẻ 6-11 tuổi là 40,5%, ở nhóm trẻ 12-14 tuổi là 30,1% [34]. Tỷ lệ thiếu máu cao ở trẻ tiểu học

là do tỷ lệ thiếu máu ở trẻ tiền học đường (<5 tuổi) ở Ethiopia khá cao (44%) và có thể trẻ bắt đầu tới trường mà chưa được điều trị thiếu máu [35].

Thiếu kẽm cũng đang là vấn đề có YNSKCD ảnh hưởng tới một tỷ lệ không nhỏ trẻ em, trong đó có trẻ học đường. Kẽm là một nguyên tố vi lượng cần thiết, là một cofactor trong tổng hợp một loạt các enzym, DNA và RNA, tham gia vào nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể. Do đó, thiếu kẽm ở trẻ em gây ra ảnh hưởng lâu dài [36]. Thiếu kẽm liên quan đến sự tăng trưởng kém ở tuổi thơ ấu (chậm lớn, còi xương, SDD, chậm phát triển chiều cao), giảm khả năng miễn dịch và tăng tỷ lệ mắc các bệnh truyền nhiễm [37].

Các nghiên cứu cho thấy tình trạng kẽm hiện đang phổ biến ở những nước có thu nhập thấp, các nước đang phát triển [38]. Tỷ lệ ước lượng dân số thiếu kẽm cao nhất ở khu vực như Nam Á, tiếp theo là Bắc Phi và Trung Đông. Đông Nam Á là khu vực có nguy cơ thiếu kẽm cao đứng thứ ba trên toàn thế giới [39]. Một nghiên cứu ở miền Bắc Ethiopia cho thấy có tới 47% trẻ học đường bị thiếu kẽm [40]. Một số nghiên cứu khác cho thấy tình trạng thiếu kẽm ở trẻ em trong độ tuổi đi học và thanh thiếu niên [41-43]. Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm thấp trong suốt thời thơ ấu và bệnh truyền nhiễm cũng như ảnh hưởng tới phát triển nhận thức [44]. Theo WHO, khi tỷ lệ thiếu kẽm ở cộng đồng trên 20% thì cần có các can thiệp để cải thiện tình trạng thiếu kẽm [45].

1.1.4.2. Tại Việt Nam

Trong những năm qua, Việt Nam có mức tăng trưởng kinh tế nhanh chóng và từ năm 2010 Việt Nam đã trở thành một nước có thu nhập trung bình thấp. Tỷ lệ hộ nghèo đã giảm từ 58% vào đầu năm 1990 [46] xuống còn 11,1% vào năm 2012 [47]. Việt Nam cũng đang phấn đấu để nhanh chóng trở thành nước có thu nhập trung bình cao. Song song với sự phát triển kinh tế xã hội, vấn đề y tế và sức khỏe cũng được cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, thiếu VCDD vẫn là vấn đề có YNSKCD ở Việt Nam. So với các nước trong khu vực và trên thế giới, tình trạng thiếu VCDD (vitamin A, sắt, kẽm, i-od...) ở nước ta vẫn còn cao.

- **Tình trạng thiếu vitamin A:**

Nhờ những tác động tích cực của chương trình bổ sung viên nang vitamin A liều cao cho trẻ được bao phủ toàn quốc từ năm 1993, chúng ta đã hầu như thanh toán các thể lâm sàng do thiếu vitamin A, tuy vẫn còn lẻ tẻ một số trường hợp khô mắt lâm sàng (X_2/X_3). Trong những năm gần đây, người ta đặc biệt chú ý đến thiếu vitamin A tiền lâm sàng do tính phổ biến của nó tại cộng đồng gây nên hậu quả về chậm phát triển thể lực thiếu hụt miễn dịch.

Nghiên cứu của Nguyễn Công Khẩn ở trẻ dưới 5 tuổi tại 6 tỉnh đại diện Việt Nam năm 2006 cho thấy tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng trung bình là 29,8%, thuộc mức nặng về YNSKCD, trong đó mức nặng là Bắc Cạn 61,8% và Đắk Lắk 41,8%. Trẻ em ở khu vực ngoại thành có tỷ lệ thiếu cao hơn khu vực nội thành và trẻ ở vùng núi có tỷ lệ thiếu cao hơn trẻ thành phố [48].

Số liệu điều tra SEANUTS năm 2011 tại 6 tỉnh thành cho thấy: tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng ở trẻ em tiểu học là 7,7% và khoảng một nửa số trẻ em tiểu học (48,9%) có tình trạng thiếu vitamin A giới hạn (retinol huyết thanh $\geq 0,7$ và $< 1,05 \mu\text{mol/L}$) [49].

Kết quả điều tra toàn quốc của Viện Dinh dưỡng năm 2015 cho thấy thiếu vitamin A tiền lâm sàng ở trẻ em dưới 5 tuổi vẫn ở mức có YNSKCD (13,1%) [2].

Các nghiên cứu tập trung chủ yếu lứa tuổi trẻ nhỏ (bú sữa mẹ, trẻ dưới 5 tuổi). Chưa có nhiều nghiên cứu về tình trạng thiếu vitamin A và cũng như các biện pháp can thiệp về dinh dưỡng phòng chống thiếu vitamin A ở lứa tuổi học đường.

- **Tình trạng thiếu máu thiếu sắt**

Cho đến năm 2015, tỷ lệ thiếu máu ở nước ta vẫn rất đáng lo ngại. Tỷ lệ thiếu máu ở nước ta vẫn ở mức vừa và nặng về YNSKCD tại hầu hết các tỉnh trên các nhóm nguy cơ. Tỷ lệ thiếu máu trung bình ở trẻ em là 36,7%, ở mức trung bình về YNSKCD; tỷ lệ này cao nhất ở Bắc Cạn 73,4%, thấp nhất ở An Giang 17% và có xu hướng giảm khi tuổi của trẻ tăng lên [50-52].

Đối với trẻ lứa tuổi học đường, nghiên cứu của Nguyễn Công Khanh (1995) nhận thấy tỷ lệ thiếu máu của trẻ em tuổi học đường ở Hà Nội 7-10 tuổi là 21,5%, 7-14 tuổi là 13,2%. Còn ở Hà Tây, tỷ lệ thiếu máu ở nhóm 7-10 tuổi là 24,5% [53]. Theo Lê Thị Hương (1999) tỷ lệ thiếu máu của học sinh tiểu học ở nội thành Hà Nội là 14,8%, ở ngoại thành Hà Nội là 18,8% [54].

Nghiên cứu năm 2008 cho thấy có tới 45% trẻ em tiểu học ở nông thôn bị thiếu máu thiếu sắt [7].

Kết quả điều tra SEANUTS 2011 tại 6 tỉnh thành ở nước ta cho thấy tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em tiểu học là 11,8%. Tỷ lệ trẻ có dự trữ sắt cạn kiệt (Ferritin <15µg/L) là 6%. Tỷ lệ trẻ có dự trữ sắt thấp (Ferritin <30µg/L) là 28,8%. Tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt (Hb <11,5g/dl, Ferritin <30µg/L) là 23,9% [49].

Có thể nói chưa có nhiều nghiên cứu cập nhật về tình trạng thiếu sắt và giải pháp can thiệp ở trẻ em tuổi học đường (7-10 tuổi) tại Việt Nam.

- **Tình trạng thiếu kẽm:**

Thiếu kẽm cũng đang là vấn đề có YNSKCĐ, ảnh hưởng không nhỏ trẻ em Việt Nam. Một nghiên cứu thuộc vùng miền núi phía Bắc Việt Nam cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh ở trẻ 12 – 72 tháng tuổi thấp (514,3 µg/L), tỷ lệ thiếu kẽm khá cao (86,9%) [7]. Kết quả của Tổng điều tra dinh dưỡng năm 2010 cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ dưới 5 tuổi là 81,2%. Tỷ lệ này giảm xuống mức 69,4% theo kết quả điều tra năm 2014, tuy nhiên theo phân loại của Tổ chức kẽm quốc tế (IZINC, 2004), tỷ lệ thiếu kẽm của trẻ em dưới 5 tuổi tại Việt Nam vẫn ở mức độ nặng về YNSKCĐ. Có rất ít nghiên cứu về tình trạng thiếu kẽm ở trẻ em lứa tuổi học đường.

- **Tình trạng thiếu một số vi chất dinh dưỡng khác:**

Nguyên nhân thiếu VCDD là do chế độ ăn nghèo nàn, đơn điệu, do vậy thiếu VCDD thường không thiếu đơn lẻ một loại mà thường thiếu nhiều loại VCDD cùng lúc. Ngoài vitamin A, sắt, kẽm, Iod thiếu có YNSKCĐ, chế độ ăn của trẻ còn thiếu các loại VCDD khác nhau [55]. Vì vậy, một số nghiên cứu trên thế

giới đã phát hiện thấy tình trạng thiếu selen [56], thiếu folate, vitamin B12 [57], thiếu vitamin B1, B2, B6 [58], [59] ở trẻ em tuổi học đường.

Vai trò dinh dưỡng đối với trẻ em lứa tuổi học đường cực kỳ quan trọng, nhưng có thực tế là các nghiên cứu về thực trạng dinh dưỡng, các vấn đề cần can thiệp cũng như các biện pháp can thiệp về dinh dưỡng cho trẻ em lứa tuổi này chưa được chú ý đúng mức.

1.1.5. Một số yếu tố nguy cơ thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ tuổi học đường

- Chế độ dinh dưỡng:

Một trong những nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng rối loạn dinh dưỡng là chế độ dinh dưỡng không hợp lý. Bữa ăn của trẻ không chỉ là nguồn cung cấp năng lượng mà còn là nguồn cung cấp nhiều chất dinh dưỡng khác nhau để cơ thể phát triển và có sự cân đối giữa các chất dinh dưỡng với nhau. Tuy vậy, hiện nay nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng khẩu phần của các trẻ lứa tuổi tiền học đường và học đường còn mất cân đối và chưa đáp ứng được nhu cầu khuyến nghị [60],[61].

Năm 2014, nghiên cứu tổng quan của S. Ocholacho thấy ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, bữa ăn của trẻ học đường thường nghèo hoa quả, rau xanh và thức ăn động vật, dẫn đến việc không cung cấp đủ protein và các VCDD [21].

Khẩu phần ăn VCDD của trẻ em ở cả các nước phát triển và các nước đang phát triển nhìn chung đều không đạt mức tối ưu. Một nghiên cứu tiến hành trên trẻ 5-17 tuổi ở Dakar, Senegal cho thấy hầu hết trẻ có khẩu phần ăn không cung cấp đủ năng lượng, acid folic và calci. Một nửa số trẻ có lượng sắt và vitamin C khẩu phần không đủ và hơn 2/3 số trẻ có khẩu phần không đủ vitamin A, kẽm và không có một vi chất nào được tiêu thụ nhiều hơn mức nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị (NCDDKN) [62]. Nghiên cứu về khẩu phần ăn của trẻ học đường ở Cameroon cho thấy mức tiêu thụ vitamin A chỉ đạt 20%, folate chỉ đạt 80% ở trẻ gái và nghiên cứu ở Ghana cũng cho thấy kết quả tương tự [63, 64]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng khẩu phần của trẻ tuổi học đường thường thiếu nhiều loại vitamin như vitamin A,

B1, B2, B3, B12, folate, và β -caroten [63, 65-68]. Tiêu thụ muối khoáng trong khẩu phần của trẻ tuổi học đường ở các nước đang phát triển cũng không đạt nhu cầu. Các nghiên cứu đều cho thấy sắt, calci, kẽm, magie đều không đạt mức tối ưu. Ví dụ nghiên cứu ở Uganda cho thấy khẩu phần ăn calci và kẽm chỉ đạt 56% và 70% NCDDKN [69], ở Iran khẩu phần calci chỉ đạt 71% và kẽm đạt 95% (NCDDKN). Nghiên cứu khẩu phần của trẻ ở Myanmar cũng cho thấy thiếu nhiều VCDD, trong đó thiếu folate là 100%, thiếu vitamin A, C, B6 và calci chiếm từ 60-100% [70].

Ngay ở một quốc gia phát triển là Mỹ thì khẩu phần ăn của trẻ cũng thiếu rất nhiều loại VCDD khác nhau như vitamin A, D, E, folat và calci. Không những vậy, chế độ ăn của trẻ tuổi học đường và trẻ vị thành niên gái thiếu vitamin B1, B2, B3, B6, C, magie, sắt và kẽm [71].

Kết quả điều tra SEANUTS năm 2011 tiến hành trên trẻ 6 tháng đến 12 tuổi ở một số nước Đông Nam Á cho thấy hơn một nửa số trẻ Indonesia có mức năng lượng khẩu phần thấp hơn nhu cầu năng lượng khuyến nghị, hơn 50% trẻ em Thái Lan tiêu thụ các chế độ ăn có hàm lượng calci, sắt, kẽm, vitamin A và vitamin C khẩu phần thấp [72]. Ở Malaysia, có tới 1/3 số trẻ có khẩu phần ăn không đáp ứng đủ nhu cầu vitamin D và calci [73, 74].

- Hành vi, thói quen ăn uống:

Đối với trẻ vị thành niên, do có sự thay đổi về nhận thức, thể chất, xã hội và lối sống, nên hành vi ăn uống có nhiều thay đổi. Trẻ vị thành niên có sự thay đổi thói quen ăn uống, thường bỏ bữa ăn, nhất là buổi sáng, thay vào đó là ăn các bữa ăn nhẹ, thức ăn nhanh. Những thức ăn này thường có hàm lượng sắt, calci, vitamin B12, vitamin A, chất xơ rất thấp, ăn ít rau và trái cây. Nghiên cứu tại Mỹ (1996) cho thấy có 24% nữ và 20% nam tuổi vị thành niên bỏ bữa ăn sáng, tỷ lệ bỏ buổi sáng tăng theo tuổi, nhất là đối với nữ. Trong số trẻ 14-18 tuổi có 34% nữ và 28% nam bỏ ăn sáng, so với 15% ở lứa tuổi 9-13 [75]. Một nghiên cứu về khẩu phần của trẻ vị thành niên tại Indonesia 2002 ghi nhận năng lượng tiêu thụ hàng ngày 1104 -1238 Kcal thấp hơn nhiều so với khuyến cáo, việc ăn uống thiếu năng lượng liên quan đến việc bỏ ăn sáng [76].

Ở Việt Nam, các số liệu nghiên cứu trong thập kỷ qua cho tới gần đây cho thấy, bữa ăn của trẻ lứa tuổi học đường phụ thuộc vào bữa ăn gia đình, thiếu và mất cân đối về giá trị các chất dinh dưỡng là những yếu tố dẫn đến thiếu các VCDD ở trẻ tuổi học đường. Gần 80% dân số nước ta sống ở nông thôn, nơi chưa có mạng lưới nhà ăn học đường cho bậc học này. Mặc dù bữa ăn của người dân nông thôn hiện nay đã có chiều hướng cải thiện hơn về mặt chất lượng, song nhìn chung thực phẩm chủ yếu vẫn là gạo, thức ăn động vật còn thấp, đặc biệt lượng sữa tiêu thụ không đáng kể, lượng rau dao động theo mùa; quả chín tiêu thụ hàng ngày cho bữa ăn rất ít. Bữa ăn gia đình mới đạt khoảng 84% nhu cầu năng lượng và 87% nhu cầu protein; nguồn protein động vật trong bữa ăn còn thấp, đặc biệt là chất béo ở vùng nông thôn rất thấp (chỉ 6 – 8% năng lượng khẩu phần, trong khi yêu cầu chiếm từ 20 – 25%) [51].

Theo tổng điều tra năm 2009-2010 của Viện Dinh dưỡng, năng lượng của khẩu phần của trẻ lứa tuổi 2-5 tuổi đạt khoảng 96% nhu cầu đề nghị, khẩu phần sắt đạt khoảng 70%, khẩu phần kẽm đạt 69%, khẩu phần iod đạt 35%, khẩu phần kẽm và vitamin A có hoạt tính sinh học đạt từ 32-35%, khẩu phần vitamin C sau chế biến đạt 65% nhu cầu đề nghị [51].

Theo nghiên cứu của Lê Nguyễn Bảo Khanh và Nguyễn Công Khả, mức tiêu thụ lương thực thực phẩm ở nữ học sinh tuổi vị thành niên tại Hà Nam không đáp ứng được nhu cầu theo khuyến cáo của Viện Dinh dưỡng cả về số lượng lẫn chất lượng. Hậu quả là kết quả đo nhân trắc ở các đối tượng này thấp hơn nhiều so với quần thể tham chiếu NCHS [77]. Nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước cũng có kết quả tương tự [78, 79].

Nghiên cứu của Hồ Thu Mai (2007) thực hiện trên học sinh 6-14 tuổi tại Hà Nội cho thấy năng lượng ăn mới đạt khoảng 74% nhu cầu khuyến nghị, là yếu tố nguy cơ bị thiếu dinh dưỡng nhẹ cân. Tỷ lệ năng lượng Protein, Lipide và Glucide mất cân đối (14,9:7:78,1). Tỷ lệ Protein động vật thấp chiếm 17,8 % [80].

Điều tra nhanh về khẩu phần ăn ở trẻ học đường của Viện Dinh dưỡng năm 2009 tại các trường tiểu học ở Huế và Hải Dương cho thấy năng lượng khẩu phần

của trẻ 6-11 tuổi chỉ đáp ứng khoảng 70-85%, khẩu phần sắt đạt khoảng 45-60%, khẩu phần vitamin A đạt dưới 70%, khẩu phần kẽm đạt khoảng 60-70%; khẩu phần Calci đạt khoảng 60% nhu cầu đề nghị [81].

Tới năm 2011, điều tra khẩu phần của trẻ từ 6-11 tuổi tại 6 tỉnh thành cho thấy khẩu phần năng lượng đạt khoảng 76% nhu cầu đề nghị, khẩu phần các vi chất dinh dưỡng đều chưa đạt so với nhu cầu. Thấp nhất là khẩu phần vitamin D của nhóm tuổi 6-9 tuổi đạt 18% và nhóm tuổi 9-11 tuổi đạt 13% nhu cầu đề nghị. Khẩu phần vitamin A tương ứng với hai nhóm tuổi đạt tương ứng là 54% và 43% so với nhu cầu, khẩu phần vitamin C sau chế biến tương tự của hai nhóm tuổi đạt 61% và 49%, khẩu phần calci đạt 59% và 45%, khẩu phần sắt đạt 68% và 54% so với nhu cầu [49].

1.1.6. Các phương pháp đánh giá tình trạng vi chất dinh dưỡng cộng đồng (vitamin A, thiếu máu, sắt, kẽm) của học sinh lứa tuổi học đường

1.1.6.1. Đánh giá tình trạng thiếu vitamin A

Phương pháp điều tra khẩu phần ăn: Lịch sử chế độ ăn có thể cung cấp bằng chứng liên quan đến tình trạng vitamin A. Với một số mục đích, chỉ cần cách tiếp cận chế độ ăn bán định lượng dựa trên tần suất ăn vào có thể đặt trẻ vào nhóm có nguy cơ thiếu vitamin A. Ở các nước đang phát triển, có 80-90% trẻ em tiêu thụ lượng carotenoid có trong một số ít các nhóm thực phẩm [82]. Nhóm tư vấn Vitamin A quốc tế (IVACG) cũng đã đưa ra các hướng dẫn xác định phân loại quần thể thành "nguy cơ" nhóm thiếu vitamin A. Cách tiếp cận bán định lượng này đã được thử nghiệm ở một số quốc gia và được sử dụng làm công cụ phân loại các nhóm dân cư (không phải cá nhân) có nguy cơ và để giáo dục dinh dưỡng [83].

Hàm lượng retinol (vitamin A) trong huyết thanh là cách đo sinh học được sử dụng phổ biến nhất để xác định nguy cơ thiếu vitamin A của quần thể [84]. Phân loại thiếu vitamin A tiền lâm sàng theo hướng dẫn của WHO: nồng độ retinol huyết thanh $<0,7 \mu\text{mol/L}$.

1.1.6.2. Đánh giá tình trạng thiếu máu

Xét nghiệm thường dùng để chẩn đoán thiếu máu là định lượng huyết sắc tố (Hemoglobin-Hb). Ước tính tỷ lệ thiếu máu dựa trên phương pháp xác định nồng độ Hb và sử dụng ngưỡng đánh giá tình trạng thiếu máu dinh dưỡng được WHO công bố năm 2001 cho từng nhóm đối tượng khác nhau. Ngưỡng xác định thiếu máu đối với trẻ em: trẻ 6-59 tháng là $Hb < 110$ g/L, trẻ 6-11 tuổi là $Hb < 115$ g/L và trẻ > 12 tuổi là $Hb < 120$ g/L [85].

Có nhiều phương pháp định lượng nồng độ Hb trong máu, trong đó phương pháp cyanmethemoglobin được coi là tiêu chuẩn vàng, thường được sử dụng để so sánh và chuẩn hóa các phương pháp khác [85]. Trong một số nghiên cứu tại thực địa, người ta còn sử dụng máy đo quang kế HemoCue để định lượng Hb.

1.1.6.3. Đánh giá tình trạng thiếu sắt

Sắt là một loại khoáng chất thiết yếu cần thiết cho cơ thể con người và chỉ được hấp thu qua con đường ăn uống. Sắt bình thường khi hấp thụ vào mạch máu tồn tại dưới dạng ion Fe^{2+} và Fe^{3+} , một phần khác thì được dự trữ dưới dạng ferritin (là protein dự trữ sắt) chứa khoảng 20% tổng lượng sắt của cơ thể. Xét nghiệm định lượng sắt huyết thanh nói chung và xét nghiệm định lượng Ferritin nói riêng giúp đánh giá những rối loạn chuyển hóa sắt trong cơ thể. Trong tình trạng không nhiễm trùng, nồng độ ferritin huyết thanh là một chỉ số lý tưởng để chẩn đoán tình trạng thiếu sắt và theo dõi các can thiệp thiếu sắt ở cộng đồng. Ngưỡng xác định thiếu sắt với trẻ < 5 tuổi là ferritin huyết thanh < 12 μ g/L, trẻ ≥ 5 tuổi là ferritin huyết thanh < 15 μ g/L. Các nghiên cứu gần đây cũng sử dụng chỉ số định lượng các thụ thể transferrin huyết thanh trong chẩn đoán thiếu sắt [85].

1.1.6.4. Đánh giá tình trạng thiếu kẽm

Đánh giá khẩu phần: Nguyên nhân phổ biến nhất của việc thiếu kẽm ở các nước đang phát triển không chỉ do khẩu phần không đủ kẽm, mà còn do giá trị sinh học của kẽm trong khẩu phần ăn thấp, cùng với đó là vệ sinh kém gây ra tỷ lệ cao các bệnh nhiễm trùng như bệnh tiêu chảy làm tăng nhu cầu kẽm. Các thực phẩm chứa nhiều kẽm bao gồm thịt (đặc biệt là gan), hải sản và trứng. Chế độ ăn có ít

thực phẩm chứa kẽm và chứa rất nhiều ngũ cốc chưa tinh chế, dẫn đến lượng phytates (chất ức chế hấp thu kẽm) trong khẩu phần cao [86]. Để đánh giá kẽm trong khẩu phần, các phương pháp tiêu chuẩn thường được sử dụng như các bản ghi về thực phẩm, bộ câu hỏi nhớ lại hay bộ câu hỏi về tần suất tiêu thụ thực phẩm [87]. Hạn chế lớn nhất của các phương pháp đánh giá chế độ ăn là các bảng thành phần thực phẩm quốc gia có dữ liệu về các thực phẩm địa phương nhưng thường không đầy đủ hoặc không chính xác mà cũng không phải luôn có. Hơn nữa, cho dù có dữ liệu hàm lượng kẽm trong thực phẩm, nhưng dữ liệu về nồng độ phytate hầu như luôn thiếu. Do đó, rất khó ước lượng chính xác mức hấp thụ kẽm bằng phương pháp đánh giá khẩu phần ăn.

Nồng độ kẽm huyết tương (hoặc huyết thanh) là chỉ số được sử dụng rộng rãi nhất để xác định tình trạng kẽm. Nồng độ kẽm huyết tương thường đáp ứng với việc bổ sung kẽm, đặc biệt ở những bệnh nhân có mức kẽm thấp hoặc rất thấp [88]. Tuy nhiên, nồng độ kẽm huyết tương bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tình trạng viêm, ăn chay, mang thai, thuốc tránh thai và thuốc điều trị bệnh tim [88, 89]. Viêm nhiễm gây giảm nồng độ kẽm, nhịn đói lại dẫn đến nồng độ kẽm cao hơn. Do đó, sự biến đổi nồng độ kẽm có thể lên đến 20% giữa ngày và đêm. Hơn nữa, các mẫu sinh học dễ bị nhiễm kẽm từ môi trường, ví dụ từ các ống máu, và cuối cùng là sự phân hủy máu của các mẫu máu sẽ làm tăng nồng độ kẽm trong huyết tương vì hồng cầu chứa hơn 10% kẽm so với huyết tương. Do đó, để xét nghiệm tin cậy cần phải lấy máu cẩn thận, sử dụng dụng cụ chuẩn.

Xác định nồng độ kẽm trong nước tiểu: Lượng kẽm thải qua nước tiểu chiếm khoảng 15% lượng kẽm mất hàng ngày. Khi tiêu thụ một khẩu phần ăn thiếu kẽm, lượng kẽm bài tiết có thể giảm 96% [90]. Vì thế, nồng độ kẽm trong nước tiểu có thể là một chỉ số có giá trị về tình trạng kẽm. Lowe đã báo cáo rằng có mối liên quan giữa lượng kẽm tiêu thụ và nồng độ kẽm trong nước tiểu. Kẽm trong nước tiểu là chỉ số hữu ích về tình trạng kẽm, nhưng chỉ ở những người có tình trạng kẽm vừa phải [88]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có đủ dữ liệu về kẽm niệu

(thường được biểu hiện liên quan đến creatinine tiết niệu) để đưa ra các khuyến cáo vững chắc về tính hiệu lực và tính hữu dụng như một chỉ số về tình trạng kẽm.

1.2. TĂNG CƯỜNG VI CHẤT DINH DƯỠNG VÀO THỰC PHẨM

1.2.1. Lịch sử tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm

Từ đầu thế kỷ 19 đã có các nghiên cứu khoa học là cơ sở cho việc tăng cường VCDD vào thực phẩm; trong đó có các nghiên cứu về kỹ thuật, độ ổn định, tương tác và hiệu quả của bổ sung VCDD vào thực phẩm. Sau đó, các kỹ thuật tăng cường VCDD vào thực phẩm đã được áp dụng ở các nước phát triển do có nền công nghiệp sản xuất thực phẩm và hệ thống thị trường thực phẩm rộng khắp. Năm 1923, Thụy Sĩ là nước đầu tiên tăng cường iod vào muối để phòng ngừa bướu cổ và đần độn [91]. Anh và Mỹ là các nước tiếp theo nhanh chóng áp dụng tăng cường vitamin D vào sữa phòng ngừa còi xương cho trẻ em. Sau đó, nhiều nước châu Âu và châu Mỹ khác cũng đã tăng cường một hoặc nhiều loại VCDD vào thực phẩm. Sang thế kỷ XX, tăng cường VCDD vào thực phẩm đã trở thành một phương pháp được chú trọng để phòng ngừa thiếu VCDD ở các nước đang phát triển.

Năm 1990, hội nghị thượng đỉnh vì trẻ em đã đề ra các mục tiêu về VCDD và xác định tăng cường VCDD vào thực phẩm là một trong ba cách tiếp cận để phòng chống thiếu VCDD [92].

Tăng cường VCDD vào thực phẩm là bổ sung thêm một hoặc nhiều loại VCDD cần thiết vào một loại thực phẩm có thành phần gồm VCDD đó hoặc không với mục đích dự phòng thiếu hụt một hoặc nhiều VCDD trong cộng đồng hoặc cho một nhóm đối tượng đặc biệt [93]. Tăng cường VCDD vào thực phẩm bao gồm cả các lương thực sản xuất đóng gói tập trung hoặc các sản phẩm thực phẩm đóng gói khác hoặc bao gồm cả tăng cường VCDD tại hộ gia đình (như việc trộn bột bổ sung đa VCDD vào thức ăn trước khi ăn). Chiến lược tăng cường VCDD vào thực phẩm có thể sử dụng một, hai loại hoặc đa VCDD.

Thực phẩm mang là các thực phẩm được lựa chọn để tăng cường một hoặc nhiều loại VCDD. Theo WHO, thực phẩm mang cần đáp ứng đặc tính sau [94]: Được đa số người dân sử dụng, trong đó đặc biệt là được nhóm đối tượng có nguy cơ cao thiếu VCDD sử dụng; Là loại thực phẩm được tiêu thụ thường xuyên hàng ngày với mức tiêu thụ tương đối hằng định, nhất là được nhóm đối tượng nguy cơ cao tiêu thụ; Được sản xuất tập trung với số lượng lớn để có thể kiểm soát được chất lượng và hàm lượng vi chất tăng cường; Quy trình sản xuất không yêu cầu kỹ thuật phức tạp khi được tăng cường VCDD; Có mạng lưới phân phối rộng rãi, đảm bảo thực phẩm sau khi tăng cường VCDD có thể đến tay người dân và đặc biệt nhóm đối tượng quan tâm.

Chất tăng cường là những hợp chất của VCDD được lựa chọn để tăng cường vào thực phẩm. Lựa chọn chất tăng cường thường dựa trên các yêu cầu cơ bản là giá thành; khả năng hấp thu cao khi tăng cường vào thực phẩm; không làm thay đổi cảm quan của thực phẩm sau khi được tăng cường; không bị ức chế do các chất ức chế tự nhiên có sẵn trong thành phần thực phẩm mang hoặc thực phẩm thường được người dân sử dụng trong bữa ăn; có các phương pháp đo lường, kiểm soát hàm lượng của VCDD khi được tăng cường vào thực phẩm [95].

Việc lựa chọn sự kết hợp giữa thực phẩm mang và chất tăng cường có thể quyết định tới hiệu quả và sự thành công của các chương trình can thiệp nên cần được nghiên cứu cẩn thận trước khi triển khai trên diện rộng.

Thực phẩm tăng cường VCDD là các loại thực phẩm sau khi đã được tăng cường thêm một hoặc nhiều loại VCDD và được đưa ra tiêu thụ

1.2.2. Phương pháp tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm

Có nhiều phương pháp tăng cường VCDD vào thực phẩm. Hầu hết các phương pháp đều yêu cầu kỹ thuật đơn giản và dễ thực hiện.

Phương pháp khuấy trộn: Dùng kỹ thuật đo lường và khuấy trộn một lượng VCDD đã xác định vào một lượng nhất định thực phẩm thành phẩm. Kỹ thuật này thường được thực hiện ở khâu cuối cùng trong dây chuyền sản xuất thực phẩm ngay trước khi đóng gói. Hầu hết các thực phẩm tăng cường VCDD đều được sản

xuất theo phương pháp này. Các vitamin tan trong nước sẽ được hoà tan vào nước, sau đó đem khuấy trộn dung dịch với các thực phẩm ở dạng lỏng như sữa, nước hoa quả, đồ uống hoặc có thể trộn ở dạng bột với các thực phẩm khô như bột mỳ, bột ngô, bột gạo, hay sữa bột. Vitamin tan trong dầu có thể được khuấy trộn trực tiếp với thực phẩm như dầu ăn, bơ động vật, bơ thực vật hay sốt mayonnaise. Các vitamin tan trong dầu cũng có thể được sản xuất ở dạng bao phim siêu nhỏ (microencapsulate) để trộn với thực phẩm bột tan trong nước và để bảo vệ các vitamin này không bị ảnh hưởng từ các tác nhân oxi hoá và các thành phần khác của thực phẩm [96].

Tăng cường VCDD vào gạo và đường: Đây là phương pháp đòi hỏi kỹ thuật phức tạp hơn, có nhiều kỹ thuật khác nhau để tăng cường VCDD vào gạo. Kỹ thuật nóng là trộn VCDD vào bột gạo, sau đó cho hỗn hợp bột này vào các máy ép đùn để tạo hình hạt gạo (tương tự như cách sản xuất mỳ tôm) với nhiệt độ cao. Kỹ thuật ép đùn lạnh là kỹ thuật cũng trộn VCDD vào bột gạo và ép đùn nhưng với nhiệt độ chỉ khoảng 70⁰C. Hạt chứa VCDD sẽ có màu trắng đục nên dễ phân biệt với hạt gạo bình thường. Kỹ thuật bao phim là kỹ thuật phun VCDD vào các hạt gạo, sau đó các hạt gạo này được bao bằng lớp nhựa thực phẩm ăn được để đảm bảo VCDD không bị rửa trôi trong quá trình vo gạo trước khi nấu. Kỹ thuật phun bụi là hạt gạo được đánh bóng sau đó được trộn với bột vitamin, khoáng chất để hỗn hợp bột này dính vào bề mặt hạt gạo vì lực tĩnh điện. Gạo tăng cường VCDD theo kỹ thuật này sẽ bị trôi lớp VCDD khi vo gạo, nên không được vo gạo trước khi nấu [97].

Với phương pháp tăng cường VCDD vào đường, vitamin A ở dạng bột được gắn với tinh thể đường. Khi triển khai tăng cường VCDD, các hạt vitamin A-tinh thể đường, hoặc các hạt gạo mang VCDD sẽ được trộn với đường hoặc gạo bình thường theo tỷ lệ để đạt được liều lượng VCDD mong muốn trong thực phẩm [98].

Tăng cường VCDD tại hộ gia đình hoặc tại cộng đồng: Phương pháp này cho phép tăng cường VCDD vào thực phẩm tại nhà. Thực tế phương pháp này là sự kết hợp giữa uống bổ sung và tăng cường vào thực phẩm, thường được áp dụng

khi cần tăng cường VCDD cho thực phẩm của trẻ em. Phương pháp này có thể được áp dụng cho một số sản phẩm như bột bổ sung đa vi chất dùng trộn vào thức ăn cho trẻ em hay các sản phẩm thực phẩm dạng sệt dùng phết trên bánh mỳ [11].

Tăng cường VCDD sinh học: Mật độ dinh dưỡng trong thực phẩm sẽ được làm giàu thêm thông qua việc nhân giống vật nuôi, cây trồng thông thường, hoặc/và cải tiến thực hành nông nghiệp, và/hoặc công nghệ sinh học hiện đại mà không hy sinh bất kỳ đặc điểm nào của thực phẩm được người tiêu dùng ưa thích hoặc các đặc tính quan trọng nhất đối với nông dân [99]. Thường hay gặp nhiều nhất là tăng cường VCDD vào thức ăn cho gia súc hoặc phân bón cho cây trồng. Khi gia súc ăn thức ăn tăng cường VCDD, hoặc cây trồng được bón phân có tăng cường VCDD, các thực phẩm thu được như thịt, lương thực, hay rau màu sẽ có hàm lượng VCDD tăng lên. Một số nghiên cứu đã cho thấy tăng cường VCDD sinh học có hiệu quả với việc cải thiện nồng độ một số loại VCDD như vitamin A, sắt, kẽm [100]. Phương pháp này tương đối tự nhiên nhưng mới nên vẫn cần được nghiên cứu thêm về hiệu quả giá thành, hiệu quả tới tình trạng VCDD cũng như tác động tới môi trường.

1.2.3. Hiệu quả của tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm đối với tình trạng vi chất dinh dưỡng

Tăng cường VCDD vào thực phẩm là một trong những chiến lược an toàn và có hiệu quả để phòng chống thiếu VCDD và đã được triển khai ở nhiều quốc gia trong hơn một thế kỷ qua. Tuy nhiên, không có nhiều quốc gia đánh giá đầy đủ hiệu quả của chương trình này đối với sức khỏe cộng đồng [101]. Hiệu quả của tăng cường VCDD chủ yếu được đánh giá qua các nghiên cứu hiệu lực (efficacy) và nghiên cứu hiệu quả (effectiveness).

1.2.3.1. Đối với tình trạng vitamin A

Vitamin A được tăng cường vào nhiều loại thực phẩm khác nhau sử dụng cho trẻ em tuổi học đường gồm bột mỳ, mỳ chính, bơ thực vật và đường. Keats phân tích tổng quan cho thấy với nhóm trẻ từ 5-9 tuổi, thực phẩm tăng cường

vitamin A làm tăng đáng kể hàm lượng retinol huyết thanh. Chương trình tăng cường vitamin A vào thực phẩm trên diện rộng có thể giúp giảm 2,7 triệu trẻ em bị thiếu vitamin A mỗi năm [9].

Nghiên cứu của Solon sử dụng mỳ chính tăng cường vitamin A cho bữa ăn gia đình có trẻ nhỏ cho thấy có cải thiện đáng kể chỉ số retinol huyết thanh của trẻ, đặc biệt những trẻ em đã bị thiếu vitamin A [102]. Muhilal cũng nghiên cứu hiệu quả của mỳ chính tăng cường vitamin A trên trẻ em tuổi học đường cho thấy kết quả tương tự. Tỷ lệ trẻ em bị vệt Bitot giảm từ 1,2% xuống còn 0,2% sau can thiệp, tuy nhiên tỷ lệ khô mắt không thay đổi. Ở nhóm can thiệp, đường tăng trưởng chiều cao của trẻ tốt hơn, chỉ số Hb cũng tăng đáng kể. Tỷ suất tử vong ở nhóm chứng cao gấp 1,8 lần nhóm can thiệp. Nồng độ vitamin A trong sữa của bà mẹ sử dụng mỳ chính tăng cường vitamin A trong bữa ăn cũng tăng lên [103].

Guillermo nghiên cứu hiệu quả của đường tăng cường vitamin A với trẻ em tuổi học đường cho thấy chỉ số retinol huyết thanh tăng 76% trẻ em ở nhóm can thiệp. Trong đó đặc biệt nhóm trẻ có chỉ số retinol huyết thanh trung bình ở mức dưới 20 μ g/dl thì chỉ số này tăng gần gấp đôi [104].

Mejia sử dụng đường tăng cường vitamin A cho trẻ nhỏ cho thấy ngoài các chỉ số retinol huyết thanh, retinol-binding protein tăng lên thì các chỉ số như ferritine huyết thanh, độ bão hòa transferritin và total iron binding capacity cũng tăng lên đáng kể ($p < 0,05$) [105]. Kết quả này cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của Muhilal là thực phẩm tăng cường vitamin A có thể giúp cải thiện chuyển hóa sắt và tình trạng sắt của cơ thể [103, 105]. Sử dụng đường tăng cường vitamin A trong các chương trình quốc gia cho trẻ em tuổi học đường cũng cho kết quả cải thiện tình trạng vitamin A ở trẻ [106].

Nghiên cứu sử dụng bột mỳ tăng cường vitamin A làm bánh cho bữa ăn tại trường của trẻ em 6-13 tuổi cũng cho thấy hiệu quả cải thiện tình trạng vitamin A. Sau 30 tuần, nồng độ retinol huyết thanh tăng ($p = 0,02$). Đánh giá đáp ứng thay đổi

liều tương ứng (MRDR) cho thấy bánh tăng cường vitamin A làm giảm 50% số trẻ có dự trữ vitamin A trong gan thấp [107].

Nghiên cứu của Xuan Zhang về hiệu quả của bánh quy tăng cường vitamin A với các liều lượng khác nhau và uống viên nang vitamin liều cao trên trẻ em từ 3-6 tuổi cho thấy hiệu quả giảm tình trạng thiếu vitamin A ($p < 0,05$) ở cả 2 nhóm. Các chỉ số tăng trưởng gồm cân nặng theo tuổi, chiều cao theo tuổi và cân nặng theo chiều cao cũng tăng đáng kể. Sau 9 tháng, chỉ số Hb cải thiện và tỷ lệ thiếu máu giảm đáng kể [108]. Chen nghiên cứu bột gia vị tăng cường vitamin A sử dụng cho trẻ từ 2-7 tuổi cũng cho kết quả giảm tỷ lệ thiếu máu [109].

Sandjaja sử dụng dầu ăn tăng cường vitamin A cho trẻ từ 6 tháng tới 9 tuổi tại Indonesia cho thấy hàm lượng retinol huyết thanh tăng từ 2-19%, hàm lượng vitamin A trong sữa mẹ cũng tăng lên đáng kể [110].

Như vậy, các nghiên cứu về tăng cường vitamin A vào thực phẩm như mỳ chính, đường bột mỳ và bột gia vị đều cho thấy hiệu quả đối với tình trạng vitamin A và thêm hiệu quả với chuyển hóa sắt và cải thiện tình trạng thiếu máu. Tuy nhiên, hàm lượng vitamin A trong thực phẩm của các nghiên cứu rất khác nhau, chưa thống nhất và các tác giả cũng không đề cập các cơ sở để tính liều vitamin A tăng cường vào thực phẩm lựa chọn.

1.2.3.2. Đối với tình trạng sắt

Các hợp chất của sắt được WHO khuyến nghị sử dụng để tăng cường VCDD vào thực phẩm đều được hấp thu tốt vào cơ thể người [98, 111, 112]. Sắt cũng được tăng cường vào nhiều loại thực phẩm khác nhau.

Nghiên cứu của Philippe Longfils về hiệu quả của nước mắm tăng cường sắt trên trẻ em tuổi học đường cho thấy cả cân nặng, nồng độ Hb, nồng độ ferritin huyết thanh đều được cải thiện so với nhóm chứng, cả sắt EDTA và sắt sulfat sử dụng trong nghiên cứu đều hấp thu tốt và an toàn cho trẻ em [113].

Junsheng Huo sử dụng xì dầu tăng cường sắt EDTA trong bữa ăn cho trẻ em từ 11 – 17 tuổi cho thấy có hiệu quả cải thiện tình trạng thiếu máu thiếu sắt

(nồng độ Hb, sắt huyết thanh, Ferritin huyết thanh tăng). Không có sự khác biệt có giữa sử dụng sắt EDTA liều thấp 5 mg/ngày và liều cao 20 mg/ngày [114].

Sắt EDTA khi được tăng cường vào thực phẩm không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố cản trở hấp thu sắt như phytic acid hay polyphenols. Nghiên cứu của Abirazi sử dụng bột đậu tăng cường sắt EDTA (10mg/bữa) trong bữa ăn tại trường của trẻ từ 5-12 tuổi ở vùng có sốt rét lưu hành cho thấy các chỉ số Hb, ferritin huyết thanh, dự trữ sắt của cơ thể đều tăng so với nhóm chứng ($p < 0,001$), tỷ lệ thiếu sắt và thiếu máu do thiếu sắt đều giảm [115].

Các nghiên cứu tăng cường sắt vào bột ngô sử dụng cho bữa ăn tại trường cho trẻ em dưới 14 tuổi ở Brazil [116], và trẻ em từ 3-8 tuổi ở Kenya [117] cũng cho kết quả tương tự. Tuy nhiên, nghiên cứu ở Kenya cho thấy sử dụng sắt EDTA liều thấp (28mg/kg bột ngô) có làm giảm tỷ lệ thiếu sắt nhưng không làm thay đổi tỷ lệ thiếu máu.

Tăng cường sắt vào bột mì liều 6mg sắt EDTA cho 1 bữa ăn tại trường của trẻ em từ 6-15 tuổi cũng làm giảm tỷ lệ thiếu máu sau 7 tháng can thiệp. Các chỉ số Hb, ferritin huyết thanh, transferrin receptor, zinc protoporphyrin đều tăng so với nhóm chứng ($p < 0,0001$) nhưng không thấy có sự cải thiện về các chỉ số kiểm tra nhận thức [118].

Nghiên cứu ở Costa Rica sử dụng hai hợp chất sắt khác nhau là ferrous fumarate tăng cường vào bột mì và ferrous bisglycinate tăng cường vào bột ngô với liều lượng ước tính đáp ứng được 50% NCDDKN cho trẻ em từ 1 đến 7 tuổi trong thời gian từ năm 1996 tới 2009. Can thiệp cho thấy hiệu quả cải thiện tình trạng thiếu máu và quan trọng nhất là tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt đã giảm từ mức 6,2% (95% CI: 3,0% - 9,3%) trước can thiệp xuống mức không còn phát hiện ra được sau khi can thiệp [119].

Gạo là loại lương thực chính ở nhiều quốc gia nên là một thực phẩm lý tưởng để tăng cường VCDD do dễ đạt độ bao phủ cao. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sử dụng gạo tăng cường sắt cho bữa ăn tại trường của trẻ em 6-13 tuổi ở

Ấn Độ cũng cho thấy hiệu quả làm tăng dự trữ sắt trong cơ thể. Tỷ lệ thiếu sắt và thiếu máu. Thử nghiệm cảm quan cho thấy gạo được tăng cường sắt ở liều 3-5mg sắt/100g gạo không khác biệt so với gạo bình thường cả trước và sau khi nấu [120]. Nghiên cứu của Trinidad đánh giá hiệu quả của gạo tăng cường sắt cũng cho kết quả tương tự. Cả hai hợp chất sắt là sắt EDTA và sắt fumarate (ferrous fumarate) đều hiệu quả với tình trạng thiếu máu và thiếu sắt [111].

Zimmermann nghiên cứu gạo tăng cường sắt sử dụng cho trẻ em tiểu học kết hợp tẩy giun tại Ấn độ cũng cho thấy tỷ lệ thiếu sắt giảm. Đặc biệt, nghiên cứu này còn cho thấy sử dụng gạo tăng cường sắt làm giảm lượng chì nhiễm độc mạn tính ở nhóm can thiệp [121].

Angeles-Agdeppa và cộng sự cũng sử dụng gạo được tăng cường sắt loại ferric pyrophosphate dạng hạt bao phim trong thời gian 9 tháng cho thấy có tác dụng giảm thiếu máu ở trẻ em 6 đến 9 tuổi: tỷ lệ trẻ bị thiếu máu giảm và nồng độ Hb tăng ($p= 0.000$) [122].

Walter sử dụng bánh quy được tăng cường Hb cho bữa ăn tại trường của trẻ em cũng có kết quả tăng đáng kể hàm lượng Hb ($p<0,01$)[123]. Một nghiên cứu khác của Bouhouch ở Morocco cũng sử dụng thực phẩm mang là bánh quy tăng cường với hai loại hợp chất sắt là ferrous sulfate (FeSO_4) và sắt EDTA (NaFeEDTA) cho hai nhóm trẻ em khác nhau từ 7-9 tuổi. Kết quả cho thấy cả hai loại hợp chất sắt đều có tác dụng cải thiện tình trạng sắt. Điều thú vị ở nghiên cứu này là sử dụng bánh quy tăng cường sắt giúp làm giảm lượng chì trong máu, giúp giảm nguy cơ ngộ độc chì [124].

Ở Việt Nam, Lê Thị Hương nghiên cứu so sánh hiệu quả của thực phẩm tăng cường sắt với uống bổ sung viên sắt trên trẻ em tiểu học cho thấy mỳ ăn liền tăng cường sắt có hiệu quả tăng nồng độ Hb, ferritine huyết thanh và mức dự trữ sắt của cơ thể, làm giảm tỷ lệ thiếu máu và tương đương với hiệu quả của uống bổ sung sắt nếu trẻ sử dụng đúng liều khuyến nghị. Tỷ lệ tăng này tương đương với một nửa hiệu quả tối đa của biện pháp uống viên sắt. Như vậy, ở các vùng có thiếu

sắt ở mức độ vừa và nhẹ thì thực phẩm tăng cường sắt là giải pháp hợp lý để giảm tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt [125].

1.2.3.3. Đối với tình trạng kẽm

Kẽm là VCDD cần cho sự tăng trưởng và phát triển ở trẻ em nhưng cơ thể ở tình trạng thiếu kẽm không biểu hiện bệnh đặc hiệu, do vậy tương đối khó phát hiện nếu không có các xét nghiệm máu. Khi có biểu hiện các triệu chứng thiếu kẽm thì sự tăng trưởng và phát triển đã bị ảnh hưởng trong một thời gian dài. Do vậy, việc dự phòng thiếu kẽm là quan trọng và sử dụng thực phẩm tăng cường kẽm là một giải pháp tương đối hiệu quả. Nhiều loại thực phẩm khác nhau đã được tăng cường kẽm để sử dụng cho các nghiên cứu và các chương trình can thiệp [126]. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy tăng cường kẽm vào thực phẩm không làm ảnh hưởng tới hấp thu của các VCDD khác, đặc biệt là sắt.

Nghiên cứu của M Hambidge cho thấy sử dụng bữa sáng ngũ cốc ăn liền có tăng cường kẽm ở trẻ em 5 tuổi với liều lượng kẽm đáp ứng 25% RDA trong 9 tháng đã làm tăng nồng độ kẽm huyết thanh ($p < 0,05$) [127].

Kilic nghiên cứu sử dụng bánh mì tăng cường kẽm với liều 2mg/kg/ngày kẽm nguyên tố cho trẻ em từ 7-11 tuổi có mức kẽm huyết thanh thấp trong bữa ăn tại trường trong 3 tháng. Liều kẽm xác định trong nghiên cứu này là nhờ sử dụng kết quả nghiên cứu trước đó về hiệu quả uống bổ sung kẽm tới hồi phục SDD. Kết quả cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh và nồng độ kẽm bạch cầu (leukocyte zinc) tăng đáng kể ($p < 0,01$). Các chỉ số cân nặng, nồng độ albumin huyết thanh và phosphatase kiềm cũng tăng có ý nghĩa ($p < 0,01$). Albumin huyết thanh tăng do kẽm có ảnh hưởng tới tổng hợp protein và làm tăng mức độ ngon miệng. Chức năng miễn dịch của trẻ cũng được cải thiện rõ rệt. Nồng độ kẽm sử dụng trong nghiên cứu không gây các phản ứng phụ hoặc ngộ độc kẽm ở trẻ. Về lý thuyết, kẽm thường tranh chấp với đồng khi gắn với các thụ thể hấp thu và vận chuyển. Kẽm gắn với calci, phytat tạo thành các chất không tan, ảnh hưởng tới hấp thu sắt.

Tuy nhiên, liều lượng sắt trong nghiên cứu này không làm ảnh hưởng tới các chỉ số đồng huyết thanh, calci, phosphor, ferritin huyết thanh và haemoglobin [128].

Ohiokpehai nghiên cứu tăng cường kẽm vào hỗn hợp cháo bột ngô và đậu tương trong bữa ăn tại trường của trẻ em tiểu học từ 6-9 tuổi tại Kenya với liều kẽm là 5mg kẽm trong 100g cháo, tương đương đúng 100% RDA. Kết quả cho thấy sự cải thiện rõ rệt tình trạng kẽm huyết thanh và giảm số ngày nghỉ học của trẻ em ($p=0,042$) [129].

1.2.3.4. Đối với tình trạng đa vi chất dinh dưỡng

Các VCDD có sự tương tác với nhau trong cơ thể [130]: Vitamin C giúp tăng cường hấp thu sắt từ thực phẩm hoặc từ chế phẩm của sắt [16, 131], tăng cường vitamin A hoặc kẽm giúp cải thiện chuyển hóa sắt. Khi chế độ ăn nghèo nàn, đơn điệu, cơ thể cũng thường thiếu nhiều loại VCDD hơn là một loại đơn lẻ. Trẻ em tuổi học đường là giai đoạn phát triển quan trọng nên càng có nguy cơ thiếu nhiều loại VCDD. Tăng cường đa VCDD với việc kết hợp từ hai cho tới nhiều loại VCDD khác nhau trong nhiều loại thực phẩm khác nhau do vậy đã được nghiên cứu áp dụng. Các nghiên cứu sử dụng thực phẩm tăng cường đa VCDD ở trẻ em cho thấy có sự cải thiện đáng kể hàm lượng huyết thanh của các VCDD, đặc biệt tăng cường các VCDD như vitamin A, sắt và các VCDD khác làm tăng đáng kể hàm lượng Hb huyết thanh [101]. Đối với trẻ tuổi học đường nhiều nghiên cứu đã cho thấy các can thiệp đa vi chất mang lại lợi ích về tình trạng VCDD, sức khỏe, tăng trưởng và phát triển trẻ em đồng thời chỉ rõ đa VCDD có hiệu quả hơn một VCDD đơn lẻ [55]. Tăng cường nhiều VCDD vào thực phẩm là một giải pháp tốt để cung cấp VCDD cho trẻ em. Nghiên cứu so sánh hiệu quả của sử dụng thực phẩm tăng cường từ 3 VCDD trở lên với việc sử dụng 1-2 VCDD cho thấy hiệu quả (effect size) của thực phẩm tăng cường VCDD đối với chiều cao và với cân nặng có ý nghĩa thống kê [132]. Hiệu quả (tính bằng effect size – ES) của thực phẩm tăng cường nhiều VCDD cũng làm tăng có ý nghĩa thống kê với các chỉ số Hb, kẽm, retinol huyết thanh và sự phát triển vận động ở trẻ em [133]. Thực phẩm tăng cường nhiều VCDD có chứa sắt cải thiện tình trạng tăng trưởng trẻ em tốt

hơn, và thậm chí cả tình trạng sắt cũng tốt hơn so với thực phẩm không tăng cường sắt hoặc chỉ tăng cường sắt đơn lẻ [132].

Winichagoon nghiên cứu sử dụng bột gia vị tăng cường VCDD gồm sắt (5mg), kẽm (5mg), vitamin A (270 μ g) và iod (50 μ) trong một khẩu phần ăn cho học sinh tiểu học tại Thái Lan cho thấy có cải thiện nồng độ Hb, kẽm huyết thanh và iod, giảm tỷ lệ bệnh tật và tăng chức năng nhận thức ngắn hạn nhưng không ảnh hưởng tới các chỉ số nhân trắc [134].

A Seal nghiên cứu sử dụng bột ngô tăng cường VCDD gồm vitamin A, B1, B2, B3, B6, B12, acid folic, sắt và kẽm cho trẻ em dưới 5 tuổi ở Zambia. Kết quả cho thấy can thiệp có hiệu quả cải thiện nồng độ vitamin A, nồng độ sắt huyết thanh và giảm tỷ lệ thiếu máu ($p < 0,001$) [135].

Tại Ấn Độ, nghiên cứu bữa ăn trưa tại trường của trẻ em tiểu học được bổ sung đa vi chất gồm Vitamin A (375 μ g), kẽm (4,2mg), acid folic (225 μ g) và Vitamin B12 (1,35 μ g) cho thấy hiệu quả cải thiện nồng độ vitamin A, sắt huyết thanh, folat và giảm mức độ thiếu vitamin B12 [136].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đỗ Thị Hòa cho thấy khi cho trẻ em tiểu học ăn bánh bích quy có bổ sung sắt và vitamin A trong 6 tháng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ SDD thấp còi [137]. Trần Thúy Nga nghiên cứu trên trẻ 6-8 tuổi sử dụng bánh quy tăng cường VCDD với 16 loại vitamin và khoáng chất khác nhau trong đó có sắt, kẽm, vitamin A cho thấy cải thiện đáng kể nồng độ Hb, ferritin, kẽm và retinol huyết thanh; làm giảm nguy cơ thiếu máu, thiếu kẽm và thiếu iod. Điều thú vị là nhiễm giun không ảnh hưởng tới hiệu quả của bánh quy tăng cường VCDD mà ngược lại bánh quy tăng cường VCDD giúp làm tăng hiệu quả tẩy giun. Tuy nhiên, hiệu quả cải thiện tình trạng VCDD thể hiện rõ nhất ở nhóm trẻ vừa được ăn bánh quy tăng cường VCDD vừa được tẩy giun [138].

1.2.4. Hiệu quả giá thành

Tăng cường VCDD vào thực phẩm cho nhiều người ăn nhất nên giải pháp này hướng trực tiếp tới cộng đồng nhiều hơn là tới từng cá nhân và mang tính chất dự phòng thiếu VCDD nhiều hơn là điều trị [98]. Chính vì vậy hiệu quả giá thành

của phương pháp này đóng vai trò quan trọng. WHO đánh giá một chương trình can thiệp có hiệu quả giá thành khi có hiệu quả giá thấp hơn ít nhất 3 lần GDP bình quân đầu người [139].

So sánh lợi ích kinh tế thấy chi phí cho tăng cường VCDD vào thực phẩm có tỷ lệ lợi ích cao: chi phí thấp, dẫn tới tăng cường VCDD vào thực phẩm được đặt lên hàng đầu trong các đầu tư công liên quan tới xã hội. Tỷ lệ này là 6:1 (lợi ích 6 lần cao hơn đầu tư) nếu tính hiệu quả so với năng suất lao động, và tăng lên 36:1 (lợi ích 36 lần cao hơn đầu tư) nếu tính hiệu quả về nhận thức trí tuệ [140]. Thiếu VCDD, đặc biệt thiếu vitamin A, sắt, kẽm và Iod gây thiệt hại 11% GDP ở các quốc gia châu Á và châu Phi; đầu tư vào VCDD được coi là một trong 4 đầu tư tốt hàng đầu cho ưu tiên phát triển (gồm VCDD, kiểm soát HIV/AIDS, tự do thương mại và phòng chống sốt rét) [141].

Hiệu quả giá thành còn được đánh giá bằng chi phí ngăn ngừa nguy cơ tử vong, hoặc chi phí cho một năm sống khỏe mạnh không bệnh tật (Disability-adjusted life-year - DALY). Tùy theo khu vực và loại VCDD, hiệu quả giá thành của thực phẩm tăng cường VCDD là \$22 cho 1 DALY ở các quốc gia Đông Phi và là \$140 cho 1 DALY ở Châu Mỹ La tinh. Hiệu quả giá của tăng cường VCDD vào thực phẩm là từ 22 đến 60 USD cho 1 năm sống khỏe mạnh (DALY) thấp hơn nhiều so với hiệu quả giá điều trị viêm phổi 85 USD/DALY và 152 USD/DALY cho điều trị tiêu chảy bằng bù nước đường uống (ước tính trên 80% chi phí) [142].

Với các chương trình tăng cường VCDD trên diện rộng, ước tính giá thành là một bước quan trọng, trong đó cần phải tính đến chi phí của doanh nghiệp (đầu tư cơ sở vật chất, chi phí mua chất tăng cường), cũng như các chi phí của xã hội (chính sách, theo dõi, và đánh giá...). Với những loại thực phẩm như lương thực, gia vị thường được tiêu thụ với số lượng lớn. Do đó, việc tăng giá dù chỉ chút ít cũng có thể có ảnh hưởng sâu sắc. Để đảm bảo sự thành công của chương trình, giá thành sản phẩm tăng cường VCDD không nên vượt quá 1% đến 2% so với thực phẩm không tăng cường VCDD [126]. Hầu hết các VCDD có giá thành không cao, các trang thiết bị sản xuất công nghiệp đều có sẵn do đã sử dụng cho việc bổ sung các

phụ gia, nên giá thành tăng hầu như không đáng kể.

1.2.5. Phương pháp tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa

Sữa là một loại thức ăn được sử dụng rộng rãi trên thế giới, có chứa nhiều loại chất dinh dưỡng, sữa lại rất dễ tiêu hóa và hấp thu đối với trẻ em. Theo khuyến cáo của WHO thì sữa là một trong những nhóm thực phẩm cần thiết trong bữa ăn hàng ngày của trẻ. Tuy nhiên, sữa có nhược điểm là hàm lượng các vi chất dinh dưỡng không cao, vì vậy tăng cường VCDD vào sữa giúp khắc phục nhược điểm này và có thể đáp ứng những nhu cầu dinh dưỡng cần thiết cho cơ thể của trẻ trong những giai đoạn phát triển quan trọng. Sữa tăng cường VCDD được chấp nhận rộng rãi như một can thiệp để cung cấp thêm VCDD với sự đồng thuận cao [143]

Trước đây, các nghiên cứu chủ yếu là sữa công thức và đối tượng là trẻ nhỏ dưới 2 tuổi cho các kết quả khác nhau về hiệu quả của sữa tăng cường sắt. J. Williams nghiên cứu hiệu quả của sữa tăng cường sắt cho trẻ em từ 6-9 tháng tuổi trong 18 tháng. Kết quả cho thấy sữa tăng cường sắt có hiệu quả ngăn ngừa thiếu máu và làm giảm sự suy giảm phát triển tâm vận động ở trẻ nhỏ [144]. A. Stekel thử nghiệm lâm sàng sử dụng sữa công thức tăng cường sắt cho trẻ 3 tháng tới 15 tháng tuổi cũng cho thấy kết quả ngăn ngừa thiếu máu [145]. Sữa tăng cường sắt cũng giúp phòng ngừa thiếu máu nhưng không có hiệu quả tới tăng trưởng và phát triển cũng như tần suất bị ốm của trẻ [146-151].

Tuy nhiên, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mù kép tiến hành trên trẻ sơ sinh cân nặng bình thường của D. Steven lại không thấy hiệu quả của sữa công thức tăng cường sắt đối với tình trạng thiếu máu. Các chỉ số Hb, ferritin huyết thanh không khác biệt giữa hai nhóm chứng và nhóm can thiệp. Như vậy, sữa công thức tăng cường sắt không phải là nguồn cung cấp sắt từ thức ăn quan trọng đối với trẻ nhỏ [152]. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mù kép của D. Tuthill trong đó cho trẻ dưới 3 tháng ăn sữa công thức tăng cường sắt không làm thay đổi tình trạng sắt ở trẻ 3 tháng và 12 tháng tuổi [153].

Rivera tiến hành nghiên cứu sử dụng sữa tăng cường sắt ferrous gluconate

và vitamin C đối với trẻ em từ 12 đến 30 tháng ở Mexico. Kết quả cho thấy có hiệu quả cải thiện tình trạng thiếu máu và thiếu sắt sau 12 tháng [151].

Các nghiên cứu về sữa công thức tăng cường kẽm chủ yếu tiến hành trên trẻ em dưới 2 tuổi cho thấy các kết quả không thống nhất về về hiệu quả cải thiện tình trạng kẽm [126]. P. Walravens nghiên cứu hiệu quả của sữa công thức tăng cường kẽm cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi cho thấy ở trẻ trai cao hơn ($p < 0,025$) và cân nặng hơn ($p < 0,05$) so với nhóm chứng. Tuy nhiên ở nhóm trẻ gái thì không thấy sự khác biệt này với nhóm chứng. Ở nhóm trẻ can thiệp, nồng độ kẽm huyết thanh cao hơn và các biểu hiện rối loạn tiêu hóa ít hơn [154]. Trẻ nhỏ bị SDD sử dụng sữa công thức tăng cường kẽm cũng cho thấy có tác dụng ngăn ngừa thiếu kẽm, tăng trưởng tốt hơn, chức năng miễn dịch được cải thiện, nồng độ IgA trong nước bọt cũng tăng lên [155]. Trong khi đó, Torrejon nghiên cứu sữa tăng cường cả sắt và kẽm cho trẻ nhỏ dùng trong 18 tháng cho thấy cải thiện tình trạng sắt nhưng không cải thiện tình trạng kẽm huyết thanh [156]. Nghiên cứu hiệu quả của sữa tăng cường kẽm trên trẻ em sinh non hoặc trẻ bị SDD nặng cho thấy sự tăng trưởng của các đối tượng này có được cải thiện nhưng các nghiên cứu trên trẻ đủ tháng và khỏe mạnh thì không cho kết quả tương tự [157, 158].

Đối với trẻ em tuổi học đường, nhiều nghiên cứu về sữa tăng cường từ 1 đến 6 loại VCDD khác nhau như sắt, kẽm, vitamin A, D, E, B2 trên trẻ em từ 7-9 tuổi cho thấy cải thiện chỉ số nhân trắc thấp, ít có cải thiện nhận thức, tình trạng hoạt động thể chất hoặc chỉ số bệnh tật (morbidity). Các loại sữa được tăng cường sắt trong thời gian can thiệp trung bình 8 tháng có hiệu quả giúp cải thiện tình trạng hemoglobin chút ít so với nhóm chứng [159].

Nghiên cứu ở Philippines trên trẻ 6 tuổi trong thời gian 4 tháng sử dụng sữa bột pha có tăng cường sắt, kẽm, vitamin A, D, và C. Trẻ được chia thành 2 nhóm uống 1 cốc sữa hoặc 2 cốc sữa (1 cốc sữa chứa 33g sữa bột pha trong 150ml nước). Kết quả cho thấy chỉ số Hb huyết thanh tăng có ý nghĩa ở nhóm uống 2 cốc sữa ($p < 0,05$). Cả hai nhóm đều có tăng hàm lượng kẽm huyết thanh và hàm lượng

vitamin C, D sau can thiệp ($p < 0,05$). Tuy nhiên, nghiên cứu này không công bố hàm lượng VCDD đã được tăng cường trong sữa [160].

Nghiên cứu ở Mông cổ trên trẻ 9-11 tuổi sử dụng sữa tăng cường vitamin D liều 300IU/ngày cho thấy có cải thiện nồng độ 25(OH)D huyết thanh; Điều thú vị là nghiên cứu này còn cho thấy tăng cường vitamin D vào sữa với liều thấp có hiệu quả cải thiện nồng độ 25(OH)D huyết thanh tốt hơn so với uống vitamin D liều cao một lần 13.700IU ($p < 0,0001$) [161]. Nghiên cứu tại Trung quốc trên trẻ 10-12 tuổi sử dụng sữa tăng cường 5-8 μg cholecalciferol làm tăng chiều cao ($\geq 0,6\%$ chiều cao đứng và $\geq 0,8\%$ chiều cao ngồi), tăng nồng độ khoáng của xương ($\geq 1,2\%$) và mật độ xương [162].

Wang tiến hành nghiên cứu tại Trung Quốc trong 6 tháng trên trẻ em học cấp 2 sử dụng sữa tăng cường 8 loại VCDD (vitamin A, D, E, B2, pantothenic acid, phosphor, calci và kẽm). Kết quả cho thấy trẻ em nhóm can thiệp có điểm cao hơn ở nhiều môn học như văn học, toán, đạo đức và hoạt động thể lực tốt hơn so với dùng sữa không tăng cường VCDD ($p < 0,05$). Trẻ em sử dụng sữa tăng cường VCDD cũng thể hiện năng lực bản thân, sử dụng chiến lược nhận thức trong học tập tốt hơn và cảm thấy ít lo lắng hơn so với dùng sữa không tăng cường VCDD ($p < 0,001$) [163].

Bardosono nghiên cứu trong 6 tháng trên trẻ em tuổi học đường bị SDD thiếu cân sử dụng sữa tăng cường sắt, kẽm (hàm lượng 6,56 mg sắt và 2,38mg kẽm trong 54g sữa/ngày). Sữa nền sử dụng cho nghiên cứu cũng có chứa 17 loại VCDD khác nhau gồm vitamin A, D, E, K, C, B1, B2, B3, B6, B9, B12, kali, magie, kẽm, sắt, calci và phospho. Kết quả cho thấy có sự cải thiện tình trạng dinh dưỡng với cân nặng tăng tốt hơn ($p = 0,0045$), cải thiện về nhận thức và trí nhớ ở nhóm uống sữa tăng cường VCDD so với nhóm uống sữa không tăng cường VCDD ($p = 0,001$). Tuy nhiên, không có sự cải thiện về khả năng hoạt động thể chất [164, 165].

Tại Việt Nam, nghiên cứu hiệu quả của sữa giàu đa vi chất và sữa thường ở học sinh tiểu học tại Yên Phong, Bắc Ninh cho thấy tỷ lệ SDD thể thấp còi và gầy còm giảm có ý nghĩa (10%) ở nhóm sữa có bổ sung đa vi chất và nhóm sữa thường,

không giảm ở nhóm chúng. Tình trạng thiếu vitamin A, thiếu kẽm ở nhóm sữa có bổ sung đa vi chất giảm nhiều nhất so với hai nhóm còn lại [166].

Nghiên cứu hiệu quả sử dụng sữa tươi TH True milk bổ sung vi chất “Sữa tươi tiệt trùng sữa học đường - có đường” của học sinh mẫu giáo và tiểu học cho thấy tỷ lệ SDD ở cả 3 thể (thể nhẹ cân, thể thấp còi, thể gầy còm) đều giảm. Tỷ lệ Ca/P đã được cải thiện, hỗ trợ cho sự hấp thu calci được tốt hơn. Sau 5 tháng can thiệp, tỷ lệ thiếu máu, thiếu vitamin A giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nồng độ kẽm tăng và tỷ lệ thiếu kẽm giảm ($p < 0,05$) [167]. Nghiên cứu này chỉ tiến hành đánh giá hiệu quả sản phẩm sữa tươi tiệt trùng do công ty TH Truemilk sản xuất.

Các nghiên cứu tăng cường đa vi chất vào sữa đã triển khai tại Việt Nam chưa cập nhật công thức với loại VCDD và hàm lượng theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới, đồng thời cũng chưa đánh giá cảm quan cũng như sự chấp nhận sản phẩm của trẻ em.

Trên thị trường hiện nay có hai loại sữa đóng hộp thường được sử dụng cho trẻ em tuổi học đường là sữa tươi và sữa hoàn nguyên. Nghiên cứu này tiến hành tăng cường VCDD vào cả hai loại sữa nhằm đưa ra các khuyến nghị về dinh dưỡng cho chương trình sữa học đường và cho người tiêu dùng.

1.2.6. Cảm quan thực phẩm tăng cường vi chất dinh dưỡng

Cảm quan thực phẩm bao gồm màu sắc, mùi vị, tính chất tự nhiên của sản phẩm và cảm nhận của người sử dụng đối với sản phẩm thực phẩm đó. Cảm quan có vai trò quan trọng tới việc sử dụng sản phẩm, góp phần quyết định thành công của dự án phòng chống thiếu VCDD sử dụng thực phẩm tăng cường VCDD. Hướng dẫn của WHO và FAO cho thấy hợp chất sử dụng tăng cường vi chất vào thực phẩm phải đạt được tiêu chí không làm ảnh hưởng tới cảm quan sản phẩm [98]. Có thể lựa chọn các loại hợp chất vitamin và chất khoáng khác nhau tăng cường cho từng loại thực phẩm mang khác nhau để đảm bảo không ảnh hưởng tới màu sắc, mùi vị, tính chất của sản phẩm thực phẩm cuối cùng.

Một số nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về cảm quan cũng như

cảm nhận của người tiêu dùng khi so sánh giữa thực phẩm tăng cường và thực phẩm không tăng cường VCDD. Tăng cường một số loại VCDD khác nhau không làm ảnh hưởng tới tính chất cảm quan như màu sắc, mùi vị của sản phẩm cuối cùng. Bánh quy sử dụng bột mì tăng cường 22 loại khoáng chất và vitamin khác nhau không có sự khác biệt về cảm quan so với bánh quy dùng bột mì không tăng cường VCDD [168].

***Một số hạn chế của các nghiên cứu tăng cường VCDD vào sữa**

Rất nhiều các nghiên cứu tăng cường VCDD vào sữa tập trung vào trẻ dưới 5 tuổi, chưa có nhiều nghiên cứu cho lứa tuổi trẻ học đường.

Hầu hết các nghiên cứu chỉ tăng cường một hoặc một vài loại VCDD, không có đa dạng các loại VCDD khác nhau.

Một số nghiên cứu cho lứa tuổi trẻ học đường không công bố hàm lượng của các loại VCDD được tăng cường vào sữa, trong khi phần lớn các nghiên cứu công bố hàm lượng VCDD tăng cường vào sữa thì không công bố cơ sở xây dựng các công thức tăng cường VCDD trong nghiên cứu.

Hàm lượng các VCDD được tăng cường vào sữa của các nghiên cứu chưa cập nhật các hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới.

Hiện nay thị trường Việt Nam có hai loại sữa thông dụng là sữa tươi và sữa hoàn nguyên, được song song lưu hành. Chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả tăng cường VCDD đối với cả hai loại sữa này để có khuyến nghị phù hợp về việc sử dụng sữa tăng cường VCDD.

Chưa thấy công bố các nghiên cứu về sự chấp nhận thị hiếu của trẻ em đối với cả hai sản phẩm sữa tươi tăng cường VCDD và sữa hoàn nguyên tăng cường VCDD.

Chương II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1.1. Đối tượng đánh giá hiệu quả can thiệp tới tình trạng nhân trắc dinh dưỡng

Toàn bộ học sinh 7-10 tuổi học tại 6 trường tiểu học, là học sinh từ lớp 2 đến lớp 4.

Thời điểm nghiên cứu: tiến hành vào tháng 3, cuối học kỳ II và kéo dài cho tới sau kỳ nghỉ hè, do vậy không tiến hành đối tượng học sinh lớp 5. Đánh giá hiệu quả can thiệp tới tình trạng nhân trắc dinh dưỡng của tất cả các đối tượng này.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Trẻ trong độ tuổi 7-10 tuổi tại thời điểm điều tra ban đầu (T_0), không uống bổ sung vitamin và khoáng chất trong 3 tháng qua.
- Trẻ chưa dậy thì.
- Đang cư trú thường xuyên tại 5 xã thuộc địa bàn nghiên cứu (trên 1 năm).
Gia đình tự nguyện đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không dung nạp lactose (thông qua hỏi tiền sử uống sữa)
- Suy dinh dưỡng cấp ở mức độ nặng ($CN/CC \leq -3SD$), thấp còi $HAZ \leq -3SD$, nhẹ cân với $WAZ \leq -3SD$ [169].
- Mắc các dị tật bẩm sinh: sứt môi, hở hàm ếch, tim bẩm sinh hoặc các bệnh lý truyền nhiễm, bệnh mạn tính nặng, bệnh rối loạn chuyển hóa.
- Có kế hoạch chuyển khỏi địa bàn nghiên cứu trong 12 tháng tới.

- Gia đình không đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu

2.1.1.2. Đối tượng đánh giá hiệu quả can thiệp lên tình trạng vi chất dinh dưỡng

Học sinh từ 7-10 tuổi có $-3,0 \text{ SD} < \text{HAZ} < -1,0 \text{ SD}$ của 6 trường tiểu học (5 xã) tại huyện Phú Bình tỉnh Thái Nguyên. Trẻ em thấp còi và có nguy cơ thấp còi được lựa chọn do ở đối tượng này các tình trạng dinh dưỡng, VCDD dễ có thay đổi với thời gian can thiệp ngắn hơn so với trẻ em bình thường.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Học sinh trong độ tuổi 7-10 tuổi tại thời điểm điều tra ban đầu (T_0), đã tham gia điều tra sàng lọc ban đầu.
- Có nguy cơ SDD thấp còi hoặc thấp còi ($-3,0 \text{ SD} < \text{HAZ-score} < -1,0$). Các trẻ này dễ có thay đổi về tình trạng dinh dưỡng và VCDD trong thời gian can thiệp ngắn hơn so với các trẻ bình thường
- Trẻ chưa dậy thì.
- Gia đình tự nguyện cho trẻ tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: tương tự như tiêu chuẩn loại trừ trong đánh giá nhân trắc, bổ sung thêm tiêu chí Hb và retinol huyết thanh, cụ thể:

- Không dung nạp lactose (thông qua hỏi tiền sử uống sữa)
- Suy dinh dưỡng cấp ở mức độ nặng ($\text{CN/CC} \leq -3\text{SD}$), thấp còi $\text{HAZ} \leq -3\text{SD}$, nhẹ cân với $\text{WAZ} \leq -3 \text{ SD}$ [169].
- Mắc các dị tật bẩm sinh: sứt môi, hở hàm ếch, tim bẩm sinh hoặc các bệnh lý truyền nhiễm, bệnh mạn tính nặng, bệnh rối loạn chuyển hóa.
- Có kế hoạch chuyển khỏi địa bàn nghiên cứu trong 12 tháng tới.
- Gia đình không đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu
- Bị thiếu máu với hemoglobin $< 80\text{g/L}$ [170] hoặc bị thiếu Vitamin A nặng (nồng độ retinol huyết thanh $< 0,35 \mu\text{mol/L}$)[171].

2.1.1.3. Đối tượng đánh giá cảm quan thị hiếu sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng

Trẻ 7 – 10 tuổi trong từ hai nhóm sử dụng sữa tăng cường VCDD.

2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

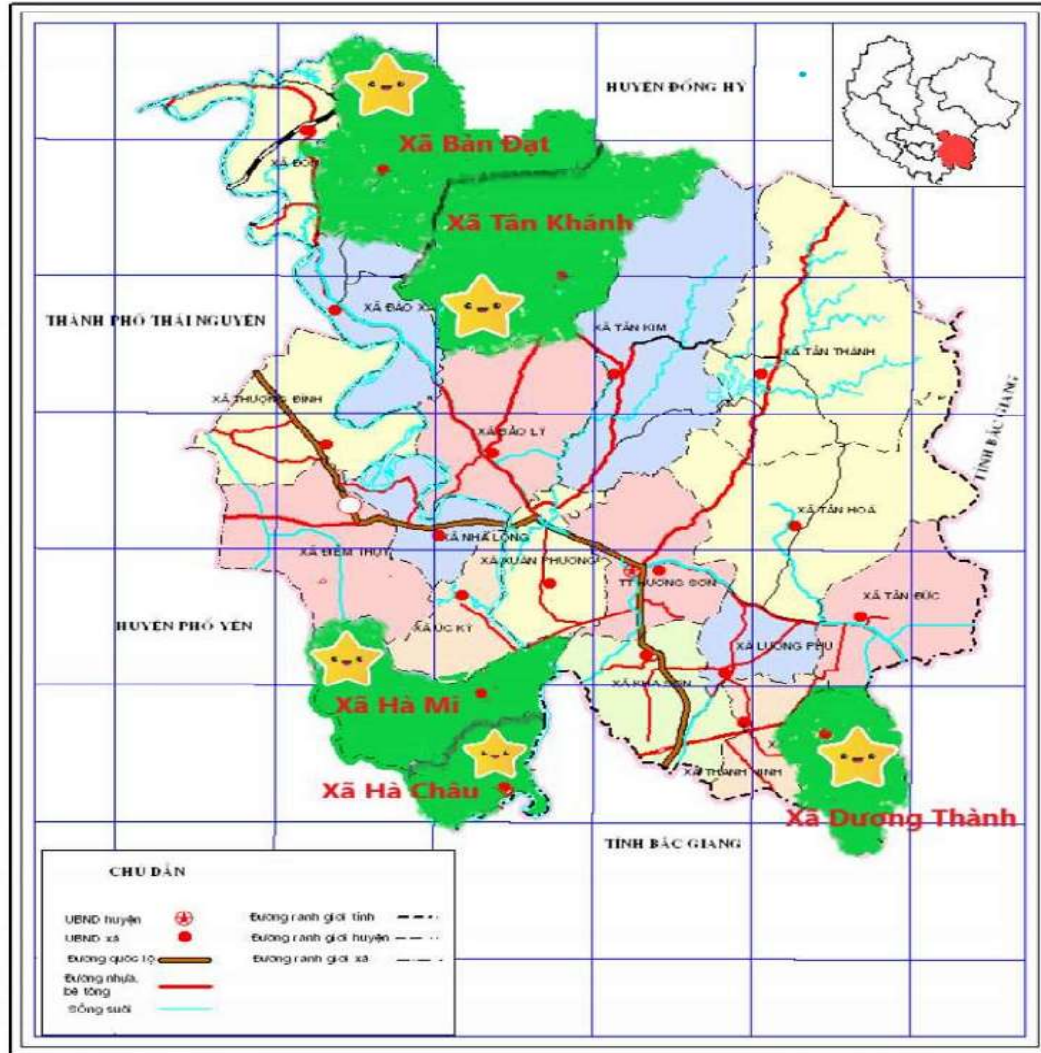
Địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành tại 6 trường tiểu học của 5 xã thuộc huyện Phú Bình, tỉnh Thái Nguyên. Phú Bình là một huyện trung du, giáp thành phố Thái Nguyên về phía bắc, thuộc nhóm địa hình đồng bằng nằm ở rìa đồng bằng Bắc bộ, xen kẽ gò đồi. Huyện có kinh tế nông nghiệp là chủ yếu với cây nông nghiệp chính là lúa, có các tuyến đường giao thông nối với các khu công nghiệp nhưng chưa phát triển nên kinh tế vẫn nghèo. Đây là địa phương đáp ứng yêu cầu:

Dân số đông, tình trạng suy dinh dưỡng trẻ tiểu học cao,

Chính quyền địa phương, trung tâm y tế dự phòng tỉnh, huyện, trạm y tế xã, và các trường tiểu học tình nguyện hợp tác.

Chọn 5 xã của huyện Phú Bình bao gồm: Bàn Đạt, Tân Khánh, Nga Mi, Hà Châu và Dương Thành. Có bốn xã có bốn trường tiểu học tương ứng, riêng xã Nga Mi có hai trường tiểu học là Nga Mi 1 và Nga Mi 2

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 2 năm 2017 đến tháng 3 năm 2018



Hình 2.1. Bản đồ huyện Phú Bình

★ : các xã lựa chọn tham gia nghiên cứu. Nguồn: Internet)

2.1.3. Chất liệu nghiên cứu

2.1.3.1. Sữa sử dụng cho nghiên cứu

Hai sản phẩm sữa sử dụng trong nghiên cứu là sữa tươi tiệt trùng có đường và sữa hoàn nguyên hay còn gọi là sữa tiệt trùng có đường, được tăng cường VCDD. Đây là hai loại sữa được sử dụng rộng rãi trên thị trường hiện nay. Cả hai loại sữa đều được phép sử dụng tại Việt Nam theo xác nhận công bố phù hợp quy định an toàn thực phẩm của Cục An toàn Thực phẩm, Bộ Y tế.

Sữa tươi đóng hộp là sữa tươi tiệt trùng được xử lý ở nhiệt độ cao từ 140 đến 150 độ C trong khoảng thời gian ngắn (dưới 30 giây), sau đó sữa được làm lạnh và đóng gói trong bao bì giấy tiệt trùng đặc biệt nên có thể bảo quản ở nhiệt độ bình thường trong khoảng thời gian khá dài từ 6 tháng đến 1 năm. Sữa hoàn nguyên là sữa bột được nhà sản xuất pha chế lại với nước, đóng hộp và có thể cho thêm các loại hương liệu khác nhau. Người tiêu dùng, đặc biệt ở nông thôn thường ít phân biệt rõ hai loại sữa này và sử dụng rộng rãi như nhau.

Xây dựng công thức tăng cường VCDD vào sữa là một phần của nghiên cứu này, được tiến hành trước khi sản xuất sữa tăng cường VCDD để đánh giá hiệu quả tại Phú Bình, Thái Nguyên

Công thức tăng cường VCDD vào sữa sau khi xây dựng xong được chuyển cho công ty sản xuất. Sữa được tăng cường VCDD theo phương pháp khuấy trộn, có trải qua các công đoạn thanh trùng, tiệt trùng, đồng hóa. Các nguyên liệu thành phần theo công thức được khuấy trộn, hoà tan với sữa nguyên liệu. Sau đó hỗn hợp này được đồng hoá, thanh trùng, làm lạnh và đi vào bồn chứa trung gian. Sau khi được chuẩn hoá, hỗn hợp lại được đồng hoá, tiệt trùng, làm nguội rồi đi vào hệ thống máy rót và đóng hộp. Công nghệ sản xuất hiện đại trên dây chuyền khép kín từ khâu trộn nguyên liệu đến khâu rót và đóng hộp. Tại công ty sản xuất, từng công đoạn trên dây chuyền đều được phòng kiểm soát chất lượng của nhà máy kiểm soát chặt chẽ theo hệ thống kiểm soát chất lượng quốc tế đạt tiêu chuẩn ISO 9001 và FSSC 22000 (Phụ lục 1).

2.1.3.2. Trang thiết bị

Cân điện tử TANITA SC 330 của Nhật xác định chính xác cân nặng với độ chính xác 0,1kg. Cân có chức năng tự tính các thông số về chỉ số khối cơ thể, khối mỡ, khối lượng cơ, khối lượng xương theo phần mềm tự động của máy.

Thước gỗ của Việt Nam với độ đo chính xác 0,1cm để đo chiều cao đứng
Máy sắc ký lỏng cao áp (LCMS/MS ABSiex của Mỹ) được sử dụng để đo nồng độ retinol huyết thanh.

Máy đo quang phổ hấp phụ nguyên tử (AAS Analytik jena novAA 400p, của Đức) được sử dụng định lượng Hb huyết thanh theo phương pháp cyanmethemoglobin.

Bộ kit ELISA và máy xác định (Bio tek, của Mỹ) được sử dụng để định lượng ferritin huyết thanh theo phương pháp xác định bản chất kháng thể đặc hiệu.

Máy quang phổ hấp phụ nguyên tử (AAS AAS Analytik jena novAA 400p, của Đức) được sử dụng để định lượng nồng độ kẽm huyết thanh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa

Cơ sở khoa học xây dựng công thức tăng cường VCDD vào sữa như sau:

- Thông tư của Bộ Y tế về quản lý thực phẩm chức năng (thông tư 43/2014/TT-BYT ngày 24/11/2014) và Thông tư của Bộ Y tế về Ban hành danh mục vi chất dinh dưỡng sử dụng trong thực phẩm (thông tư 44/2015/TT-BYT ngày 30/11/2015) để tham chiếu các cơ sở pháp lý cho việc xây dựng công thức và sản xuất sữa tăng cường VCDD sử dụng cho nghiên cứu.
- Các số liệu nghiên cứu về tình hình thiếu VCDD ở trẻ em tuổi tiền học đường và học đường từ 3-11 tuổi, các số liệu về điều tra khẩu phần của người dân Việt Nam và của trẻ em từ 3-11 tuổi để khẳng định chắc chắn các loại VCDD thiếu có YNSKCĐ và trong khẩu phần ăn [49, 51]. Do số lượng các nghiên cứu về tình trạng thiếu VCDD ở trẻ em tuổi học đường và về khẩu phần riêng cho lứa tuổi này tại Việt Nam còn hạn chế nên việc xây dựng công thức tăng cường VCDD vào sữa sử dụng các nghiên cứu cho nhóm đối tượng có số tuổi gần nhất (tiền học đường). Tham khảo này dựa trên suy luận là với tình hình thiếu VCDD ở lứa tuổi tiền học đường cao và khẩu phần ăn của người dân Việt Nam nói chung, của trẻ em nói riêng còn thiếu nhiều VCDD, nhưng không có can thiệp đặc hiệu thì ở lứa tuổi lớn hơn trẻ sẽ vẫn tiếp tục thiếu VCDD.

- Nhu cầu khuyến nghị vitamin và khoáng chất cho trẻ 6 - 11 tuổi trong tài liệu *Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam* [172],
- Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về bổ sung đa vi chất cho trẻ 6-23 tháng và trẻ 2-12 tuổi [11], hướng dẫn của nhóm tư vấn quốc tế về bột tăng cường đa VCDD [173], khuyến nghị của Quỹ cứu trợ Nhi đồng Liên hiệp quốc (UNICEF) và Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ (USDA) về thành phần VCDD của thực phẩm điều trị và dự phòng SDD cấp tính [174], [175], [176], quy định của Cục quản lý Thuốc và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) về hàm lượng vitamin A và D trong sữa [177],[178] là các tài liệu được sử dụng để xác định loại VCDD, hàm lượng của từng loại VCDD này và tham chiếu các yếu tố kỹ thuật.
- Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về tăng cường VCDD vào thực phẩm [98], trong đó đề xuất các hợp chất có chứa VCDD khuyến nghị tăng cường vào thực phẩm và mức hấp thu.
- **Các bước xây dựng công thức:**
 - Lựa chọn loại VCDD cần tăng cường;
 - Xác định hàm lượng của từng loại VCDD được tăng cường;
 - Lựa chọn sữa cần tăng cường;
 - Đánh giá cảm quan sữa được tăng cường VCDD
 - Theo dõi hiệu quả của sữa tăng cường VCDD

2.2.2. Đánh giá hiệu quả can thiệp của sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng

2.2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Đánh giá hiệu quả can thiệp: Nghiên cứu thử nghiệm can thiệp cộng đồng ngẫu nhiên có nhóm đối chứng, đánh giá trước – sau can thiệp để kiểm tra giả thuyết sử dụng sữa tươi bổ sung vi chất và sữa dinh dưỡng bổ sung vi chất cho học sinh 7-10 tuổi cải thiện chỉ số nhân trắc và hàm lượng VCDD ở học sinh tiểu học.

2.2.2.2. Cơ mẫu

- Cỡ mẫu đánh giá tình trạng dinh dưỡng:

Tiến hành trên toàn bộ trẻ 7-10 tuổi từ lớp 2 đến lớp 4 tại 6 trường của 5 xã, tổng số là 2.094 học sinh.

- Cỡ mẫu cho đánh giá hiệu quả can thiệp lên tình trạng dinh dưỡng

$$\text{Công thức tính cỡ mẫu: } n = \frac{2\delta^2 \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_0 - \mu_a)^2} [179]$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu cần thiết

α : Mức sai lầm loại 1 được xác định là 5% ($Z_{\alpha/2} = 1,96$)

β : Sai lầm loại 2 được xác định là 10%, lực kiểm định là 90% ($Z_{\beta} = 1,28$)

μ_0 : Chỉ số nhân trắc sau can thiệp

μ_a : Chỉ số nhân trắc trước can thiệp

δ : Độ lệch chuẩn giá trị trung bình của chỉ số quan sát.

+ Ước tính cỡ mẫu cho khác biệt 2 giá trị trung bình của Z-score chiều cao theo tuổi dựa vào nghiên cứu trước đây [179]: $\mu_0 - \mu_a = 0,18, \delta = 0,44$

Áp dụng công thức cụ thể tính được $n = 103$ trẻ/nhóm

+ Ước tính cỡ mẫu cho khác biệt chiều cao giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với mong muốn sự khác biệt cho 2 giá trị trung bình về chiều cao của nhóm nghiên cứu và can thiệp, dựa vào nghiên cứu trước đây [167]: $\mu_0 - \mu_a = 0,39, \delta = 2,05$

Áp dụng công thức cụ thể tính được $n = 474$ trẻ/nhóm.

Trên thực tế, nghiên cứu tiến hành điều tra trên toàn bộ trẻ tiểu học từ lớp 2 đến lớp 4 của 6 trường tiểu học được chọn. Do vậy, nghiên cứu đã tiến hành đánh giá thực trạng dinh dưỡng là 2.094 học sinh. Số lượng lớn hơn nhiều so với cỡ mẫu tối thiểu cần có.

- Cỡ mẫu cho đánh giá hiệu quả can thiệp lên tình trạng VCDD

$$\text{Công thức tính cỡ mẫu: } n = \frac{2\delta^2 \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} [179]$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu cần thiết

α : Mức sai lầm loại 1 được xác định là 5% ($Z_{\alpha/2} = 1,96$)

β : Sai lầm loại 2 được xác định là 10%, lực kiểm định là 90% ($Z_{\beta} = 1,28$)

μ_1 : Chỉ số tình trạng dinh dưỡng sau can thiệp

μ_2 : Chỉ số tình trạng dinh dưỡng trước can thiệp

δ : Độ lệch chuẩn giá trị trung bình

Áp dụng cụ thể cho đánh giá tình trạng dinh dưỡng:

+ Cỡ mẫu áp dụng với chỉ số Hb

$\mu_1 - \mu_2$: Chênh lệch giá trị trung bình của Hb giữa hai nhóm sau can thiệp là 3,6 g/L,

δ : Độ lệch chuẩn giá trị trung bình của Hb giữa hai nhóm sau can thiệp = 10,5 g/L [179].

Áp dụng công thức tính cụ thể cỡ mẫu để có sự khác biệt mong muốn về cải thiện nồng độ Hb trung bình giữa hai nhóm sau can thiệp là 146 trẻ/nhóm.

+ Cỡ mẫu áp dụng cho chỉ số retinol

$\mu_1 - \mu_2 = 0,08 \mu\text{mol/l}$: chênh lệch giá trị nồng độ retinol trung bình;

δ = độ lệch chuẩn giá trị trung bình của nồng độ retinol: 0,27 [180];

Áp dụng công thức tính cụ thể cỡ mẫu để có sự khác biệt mong muốn cải thiện nồng độ retinol trung bình là = 196 trẻ/nhóm

+ Cỡ mẫu cho sự khác biệt về nồng độ ferritin huyết thanh: với cách tính tương tự $\mu_1 - \mu_2 = 22,12 \mu\text{g/L}$ [181], $\delta = 40,42$; tính được cỡ mẫu $n = 58$ trẻ/nhóm;

+ Cỡ mẫu cho sự khác biệt về nồng độ kẽm trung bình tương tự có $\mu_1 - \mu_2 = 1,15 \mu\text{mol/L}$ [179]; $\delta = 3,13$; tính được cỡ mẫu $n = 127$ trẻ/nhóm

Như vậy, cỡ mẫu để có sự khác biệt mong muốn về cải thiện giá trị trung bình các chỉ số sinh hóa trước và sau can thiệp là 196 trẻ/nhóm là đáp ứng.

Kết hợp các chỉ số trên: Cỡ mẫu tối thiểu cần 196 trẻ/nhóm tham gia thử nghiệm can thiệp, dự phòng 20% trẻ bỏ cuộc trong thời gian can thiệp nên thực tế đã chọn 251 trẻ/nhóm; 2 nhóm can thiệp = 502 trẻ và 250 trẻ/nhóm chứng.

Như vậy tổng số đã chọn 752 trẻ có SDD thấp còi hoặc nguy cơ SDD thấp

còi phân tích đánh giá hiệu quả can thiệp tới tình trạng nhân trắc dinh dưỡng và VCDD.

- Cỡ mẫu điều tra khẩu phần:

$$\text{Công thức tính cỡ mẫu: } n = \frac{t^2 \times \delta^2 \times n}{e^2 \times n + t^2 \times \delta^2} [179]$$

Trong đó

n: cỡ mẫu cần thiết

t: phân vị chuẩn hóa (thường bằng 2 ở xác suất 0,954)

δ: độ lệch chuẩn là 351,2 (kết quả tổng điều tra SEANUT 2011) [49]

e: sai số chuẩn là 100 kcal

n: tổng số trẻ 7-10 tuổi ở các xã điều tra

Áp dụng công thức tính toán được cỡ mẫu là 50 trẻ/nhóm.

- Cỡ mẫu cho đánh giá cảm quan thị hiếu sữa tăng cường VCDD: Mỗi nhóm chọn ngẫu nhiên 25% số trẻ uống sữa. Mỗi nhóm có 700 trẻ nên cỡ mẫu mỗi nhóm là 175 [182]. Thực tế đã chọn 188 trẻ nhóm uống sữa tươi tăng cường VCDD và 172 trẻ nhóm uống sữa tiệt trùng tăng cường VCDD tham gia đánh giá cảm quan thị hiếu sữa tăng cường VCDD.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn địa điểm nghiên cứu: Chọn chủ đích huyện Phú Bình, tỉnh Thái Nguyên là một tỉnh thuộc vùng miền núi phía Bắc, nơi các xã trên địa bàn có trường tiểu học, dân số đông, tương đồng. Sở Y tế, trung tâm Y tế dự phòng tỉnh, huyện nhiệt tình, đồng ý triển khai nghiên cứu.

Chọn xã: Chọn ngẫu nhiên 5 xã của huyện Phú Bình có điều kiện kinh tế và mức sống tương đương nhau, tỷ lệ SDD cao theo báo cáo của trung tâm y tế huyện (trong huyện có 1 thị trấn và 20 xã). Cán bộ y tế nhiệt tình tham gia chương trình, có trường học và người dân nhiệt tình tham gia.

Chọn trường: Chọn toàn bộ trường tiểu học tại 5 xã được chọn.

Chọn đối tượng nghiên cứu:

Bước 1: Lập danh sách toàn bộ học sinh lớp 2-4 của 5 xã. Tiến hành điều tra tình trạng dinh dưỡng của toàn bộ học sinh tại 5 xã và xác định trẻ SDD thấp còi và nguy cơ SDD thấp còi. Số trẻ đã tham gia sàng lọc và can thiệp đánh giá tình trạng dinh dưỡng là 2.094 học sinh 7-10 tuổi.

Bước 2: Phân nhóm nghiên cứu đánh giá hiệu quả can thiệp tới tình trạng dinh dưỡng trẻ. Từ số trẻ đã được chọn trên, dựa vào chỉ số nhân trắc HAZ Score, chỉ số có nguy cơ SDD thấp còi ($-3,0 < \text{HAZ} < -1,0$) [179] và đáp ứng các tiêu chí lựa chọn tham gia đánh giá tình trạng VCDD, chọn ngẫu nhiên đơn được 752 trẻ. Sau đó, trẻ được sắp xếp ngẫu nhiên vào 3 nhóm sao cho đủ mỗi nhóm 250 trẻ dựa trên đơn vị là trường và lớp, để đảm bảo tính tương đồng tình trạng dinh dưỡng và để tránh sử dụng chéo loại sữa trong cùng 1 lớp. Chọn 175 trẻ trong mỗi nhóm uống sữa đánh giá cảm quan thị hiếu sữa tăng cường VCDD và 50 trẻ đánh giá khẩu phần. Cụ thể các nhóm như sau:

- **Nhóm 1: Nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD (n=701):** Ngoài chế độ ăn như bình thường, mỗi ngày trẻ được sử dụng 2 khẩu phần sữa tươi tiệt trùng có đường có tăng cường VCDD. Mỗi khẩu phần là 1 hộp sữa 180ml.

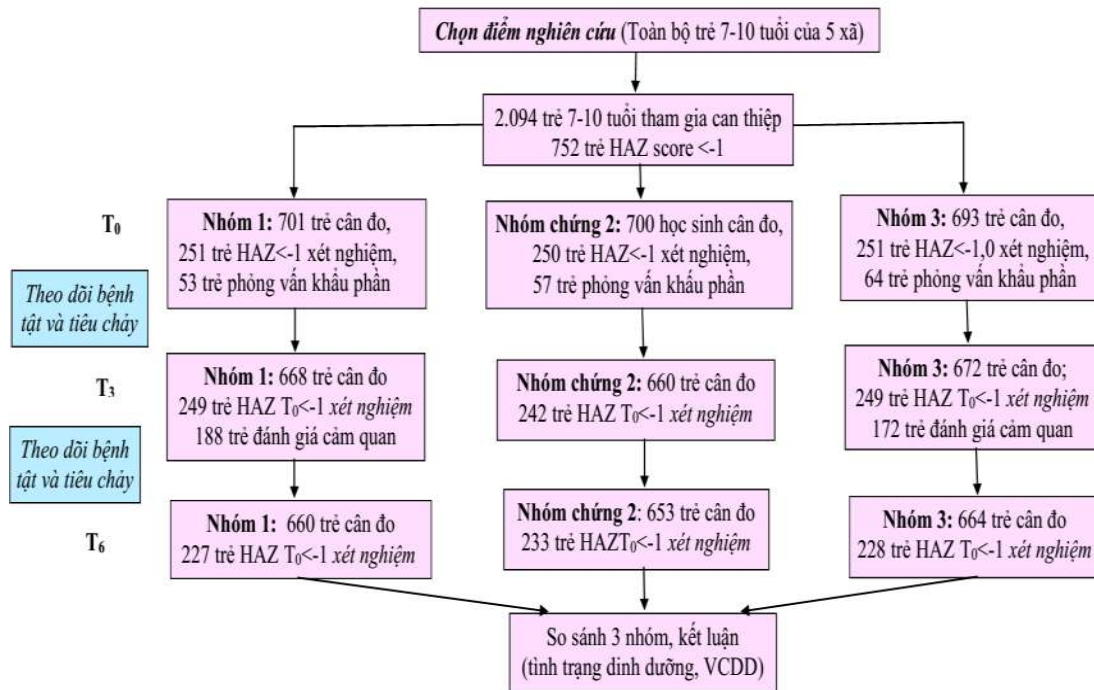
Số lượng sữa của mỗi trẻ nhóm can thiệp (nhóm 1 và 3): 2 hộp/ngày (mỗi hộp 180 ml/lần) x 7 ngày tuần x 6 tháng (khoảng 26 tuần).

- **Nhóm 2: Nhóm chứng (n=700):** Sử dụng chế độ ăn như bình thường, kể cả uống sữa (không bao gồm sữa sử dụng trong nghiên cứu). Sau 6 tháng khi đã đánh giá tình trạng VCDD và nhân trắc ở cả nhóm can thiệp và nhóm chứng kết thúc, các trẻ ở nhóm chứng bắt đầu được sử dụng sữa mỗi ngày 2 khẩu phần sữa tăng cường vi chất chia 2 bữa trong 6 tháng tiếp theo.

Số lượng sữa của mỗi trẻ cũng là 2 hộp/ngày (mỗi hộp 180 ml/lần) x 7 ngày/tuần x 6 tháng

- **Nhóm 3: Nhóm sử dụng sữa hoàn nguyên tăng cường VCDD (n=693):** Ngoài chế độ ăn như bình thường, mỗi ngày trẻ được sử dụng 2 khẩu phần sữa hoàn nguyên tiệt trùng có đường, có tăng cường vi chất dinh dưỡng. Mỗi khẩu phần là 1 hộp sữa 180ml.

Toàn bộ trẻ được chọn vào nghiên cứu sẽ được theo dõi tình hình sử dụng sản phẩm và tình hình bệnh tật trong suốt thời gian nghiên cứu



Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.2.4. Phân phối sản phẩm nghiên cứu

Sữa được nhóm nghiên cứu lên kế hoạch cho công ty sản xuất, sau đó được chuyển cho trạm y tế xã để cấp phát cho từng trường (phòng y tế trường)

- Tại trường học: hàng ngày sữa được phòng y tế trường cấp phát cho giáo viên lớp (theo dõi qua sổ ghi chép).

Giáo viên các lớp trực tiếp phát sữa vào buổi sáng (uống sau khi học hết tiết 1) và buổi chiều (giờ ra chơi sau tiết 1 buổi chiều). Các giáo viên theo dõi trẻ khi uống, khuyến khích trẻ uống sữa, đảm bảo trẻ uống hết sữa theo khẩu phần và thu lại vỏ hộp

Tại gia đình: Giáo viên chủ nhiệm phát sữa cho phụ huynh (hoặc người chăm sóc trẻ) để cho trẻ uống vào ngày nghỉ (thứ 7, chủ nhật, ngày nghỉ, ngày lễ), đảm bảo trẻ được uống số lượng đầy đủ trong vòng 1 tuần (14 hộp/ trẻ/ tuần).

Khi nhận sản phẩm nghiên cứu về nhà, người nuôi dưỡng trẻ được hướng

dẫn cách theo dõi và ghi chép việc sử dụng sữa của trẻ tại hộ gia đình. Ghi chép hàng ngày, ngay sau khi trẻ uống sữa. Cho trẻ uống 2 lần/ngày (sau bữa sáng 1 giờ và buổi chiều giờ ra chơi/trước bữa chiều 1 giờ). Giữ lại vỏ hộp để đổi khi nhận sữa mới.

Như vậy, tổng số lượng sữa phát cho một trẻ là 360 hộp (30 ngày/ tháng *6 tháng * 2 hộp/ngày), sử dụng liên tục trong 6 tháng.

Trong quá trình uống, phụ huynh/học sinh/cô giáo đều được hướng dẫn theo dõi các vấn đề sức khoẻ xảy ra (đau bụng, tiêu chảy, dị ứng, buồn nôn, sốt,...). Nếu cần phải đưa trẻ đến trạm y tế để khám kiểm tra sức khoẻ, loại trừ nguyên nhân do uống sữa.

Bữa ăn của trẻ được duy trì bình thường ở cả 3 nhóm trẻ, yêu cầu đảm bảo vệ sinh, rửa tay trước khi ăn và uống sữa, sau khi đi vệ sinh.

Vỏ hộp sữa sau khi uống được giáo viên chủ nhiệm thu hồi (bao gồm cả vỏ hộp phát về gia đình), nộp vật tư của nhà trường. Việc tiêu hủy vỏ sữa được trường tổ chức tiến hành 2 lần/tuần tại trường với sự giám sát của trung tâm y tế huyện Phú Bình, trạm y tế xã.

2.2.5. Theo dõi, giám sát

Để đảm bảo thông tin thu thập chính xác trong quá trình can thiệp, nhóm nghiên cứu của Viện Dinh dưỡng, bao gồm cả nghiên cứu sinh tập huấn cho nhân viên y tế, các cộng tác viên là giáo viên, người cấp dưỡng và phụ huynh về các thông tin cần thu thập, cách thức ghi chép vào biểu mẫu báo cáo (phụ lục 2).

Theo dõi lượng sữa sử dụng hàng ngày của trẻ (nhóm can thiệp) tại gia đình và nhà trường: số lượng sữa được trẻ uống hàng ngày tại trường và tại hộ gia đình được giáo viên và bà mẹ ghi lại vào biểu mẫu theo dõi đã được thiết kế sẵn. Giáo viên chủ nhiệm kiểm tra giám sát lại hàng tuần ghi chép việc uống và theo dõi tình hình bệnh tật (trẻ nhóm chứng được theo dõi tình hình bệnh tật).

Đối với trẻ nhóm chứng: giáo viên và gia đình theo dõi tình hình bệnh tật.

- Theo dõi triển khai can thiệp tại các trường: Trung tâm Y tế huyện, trạm y tế các xã làm nhiệm vụ giám sát phân phát sản phẩm, sử dụng sản phẩm, ghi chép

tình hình sử dụng sữa ở các trường, lớp thuộc địa bàn quản lý. Các cán bộ trạm y tế có nhiệm vụ đến thăm các lớp có trẻ tham gia (2 lần/tuần) để thu thập, giám sát triển khai. Tổng kết theo tuần và theo tháng về số lượng sản phẩm trẻ uống, số ngày uống. Trẻ tiêu thụ trên 80% số lượng sản phẩm tiêu thụ sẽ được coi là dùng đủ số lượng và đưa vào phân tích số liệu.

- Theo dõi giữa giám sát viên và các cộng tác viên: Giám sát viên là cán bộ triển khai đề tài (của Viện Dinh dưỡng, bao gồm nghiên cứu sinh) thực hiện giám sát 2 tuần/lần, giám sát ngẫu nhiên ít nhất 10% số trẻ để xem xét lại các thông tin do giáo viên các trường báo cáo. Nếu thông tin giữa giáo viên và nghiên cứu viên không trùng nhau, thông tin được kiểm tra lại.

- Nghiên cứu sinh trực tiếp theo dõi, giám sát triển khai các kỹ thuật định lượng các VCDD trong nghiên cứu, trực tiếp cùng nhóm nghiên cứu triển khai các kỹ thuật xét nghiệm tại Viện Dinh dưỡng theo quy trình kỹ thuật quy định.

2.2.6. Phương pháp thu thập số liệu và tiêu chuẩn đánh giá

Tại các thời điểm: Giai đoạn điều tra ban đầu (T_0), sau 3 tháng (T_3) và sau 6 tháng sau can thiệp (T_6), toàn bộ trẻ ở 3 nhóm được cân đo để đánh giá các chỉ số nhân trắc, lấy máu tĩnh mạch để xét nghiệm chỉ số hemoglobin, ferritin, kẽm và vitamin A huyết thanh; phỏng vấn khẩu phần 24 giờ qua (tại điều tra ban đầu và điều tra kết thúc).

Bảng 2.1: Tóm tắt các chỉ số giám sát và đánh giá

Chỉ số theo dõi	Điều tra ban đầu (T_0)	Sau 3 tháng can thiệp (T_3)	Sau 6 tháng can thiệp (T_6)
Phân phát và theo dõi số lượng sữa tiêu thụ ở đối tượng hàng ngày			
Phát hiện theo dõi tiêu chảy			
Theo dõi tình hình bệnh tật			
Phát hiện theo dõi các dấu hiệu rối loạn tiêu hóa khác			
Đánh giá tình trạng dinh dưỡng	X	X	X

Xét nghiệm vitamin A huyết thanh	X	X	X
Xét nghiệm ferritin huyết thanh	X	X	X
Xét nghiệm kẽm huyết thanh	X	X	X
Xét nghiệm hemoglobin	X	X	X
Chỉ số nhân trắng	X	X	X
Khẩu phần ăn 24h	X		X
Thị hiếu cảm quan sản phẩm			X

a) Nhóm thông tin chung về nhân khẩu học

Thông tin được phỏng vấn bởi cán bộ nhóm nghiên cứu đã được tập huấn. Thu thập các thông tin bằng phiếu phỏng vấn thiết kế sẵn (phụ lục 3), gồm các nội dung:

Tuổi, giới, dân tộc, địa chỉ của trẻ tại thời điểm điều tra ban đầu (T_0).

Tình trạng kinh tế - xã hội chung của cả gia đình. Theo phân loại của xã đối với hộ gia đình, gồm 3 mức nghèo, cận nghèo và bình thường [183].

Trình độ học vấn, nghề nghiệp của bố mẹ trẻ.

Cách chăm sóc và nuôi trẻ (theo tháp dinh dưỡng và những lời khuyên dinh dưỡng hợp lý cho lứa tuổi học đường).

Tiền sử bệnh tật của trẻ.

Tình trạng sức khỏe (sốt, tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp cấp...) trong hai tuần trước khi trẻ bắt đầu tham gia nghiên cứu.

b) Nhóm chỉ số về năng lượng tiêu thụ và khẩu phần tiêu thụ

- Hỏi ghi khẩu phần ăn và tần suất tiêu thụ lương thực thực phẩm: phỏng vấn bố mẹ trẻ bằng phương pháp hỏi ghi 24 giờ qua và bộ câu hỏi về tần suất tiêu thụ thực phẩm trong tháng qua (phụ lục 4). Các điều tra viên của Viện Dinh dưỡng được tập huấn trực tiếp tham gia thu thập số liệu. Giá trị dinh dưỡng của thực phẩm được tính toán dựa trên bảng thành phần thức ăn Việt Nam. Khẩu phần ăn được tiến hành ở thời điểm điều tra T_0 để ước tính giá trị dinh dưỡng trong chế độ ăn của trẻ.

- Tình trạng chấp nhận sản phẩm: đối tượng được coi là chấp nhận sử dụng

sữa khi sử dụng sữa > 80% số ngày quy định. Sản phẩm được coi là chấp nhận khi sử dụng trên 80% sản phẩm nghiên cứu trong thời gian can thiệp

c) Nhóm chỉ số nhân trắc

Các thông tin về nhân trắc học gồm tuổi, cân nặng và chiều cao của trẻ.

- Cách tính tuổi: Tuổi của trẻ được tính bằng cách lấy ngày tháng năm điều tra trừ đi ngày tháng năm sinh của trẻ, và phân loại theo WHO, 2006 [184].

Bảng 2.2: Cách tính tuổi của trẻ

Số tháng tuổi	Tuổi của trẻ
84 tháng đến 95 tháng 30 ngày	7 tuổi
96 tháng đến 107 tháng 30 ngày	8 tuổi
108 tháng đến 119 tháng 30 ngày	9 tuổi
120 tháng đến 131 tháng 30 ngày	10 tuổi

- Xác định cân nặng: Cân điện tử TANITA SC330 được kiểm tra và chỉnh trước khi sử dụng, trẻ được cân và ghi kết quả bằng đơn vị kg và 1 số lẻ sau dấu phẩy. Sau đó, cứ cân khoảng 10 trẻ lại kiểm tra và chỉnh cân 1 lần.

- Xác định chiều cao: Thước gỗ 3 mảnh được lắp dựng sát tường, trẻ được đo chiều cao đứng, kết quả được ghi với đơn vị là cm và 1 số lẻ sau dấu phẩy.

** Tiêu chuẩn đánh giá các chỉ số nhân trắc dinh dưỡng*

- Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ em từ 7-10 tuổi: Dựa vào quần thể tham khảo của WHO 2007[169].

Bảng 2.3. Đánh giá chỉ số Z-score về tình trạng dinh dưỡng

STT	Chỉ số Z-Score	Đánh giá
1	Chỉ số Z-score về cân nặng theo tuổi	
	Z-Score < -3 SD	SDD mức nặng
	Z-Score < -2SD	SDD mức vừa và nhẹ
	Z-Score ≥ -2SD	Trẻ bình thường

	Z-Score <-1	Nguy cơ SDD
2	Chỉ số Z-Score chiều cao theo tuổi	
	Z-Score < -3 SD	SDD mức nặng
	Z-Score < -2SD	SDD mức vừa và nhẹ
	Z-Score \geq -2SD	Trẻ bình thường
	Z-Score <-1	Nguy cơ SDD
3	Chỉ số Z-Score BMI theo tuổi	
	Z-Score < -3 SD	SDD mức nặng
	Z-Score < -2SD	SDD mức vừa và nhẹ
	-2SD \leq Z-Score \leq 1SD	Trẻ bình thường
	1SD < Z-Score \leq 2SD	Trẻ thừa cân
	2SD < Z-Score \leq 3SD	Trẻ béo phì

d) Nhóm các chỉ số huyết học và sinh hoá

- Trẻ thuộc đối tượng can thiệp được lấy máu tĩnh mạch để làm xét nghiệm. Thời điểm: lần 1 (thời điểm T₀), lần 2 (T₃) và lần 3 (T₆) lấy máu tĩnh mạch để xét nghiệm, mỗi lần lấy 3 ml máu tĩnh mạch đều vào buổi sáng từ 8h đến 9h30 sáng. Các xét nghiệm được phân tích ở khoa Vi chất Dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng

- Chỉ số vitamin A huyết thanh:

Sau khi tách 0,5 ml máu toàn phần để xét nghiệm Hb, còn lại được cho vào một ống nghiệm khác bảo quản ngay trong phích lạnh, ly tâm trong vòng 4 giờ ở tốc độ 3000 vòng/phút để tách huyết thanh. Các mẫu huyết thanh được giữ ở nhiệt độ khoảng -80^oC cho đến khi được phân tích. Retinol huyết thanh được phân tích dựa vào phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

Đánh giá tình trạng thiếu Vitamin A huyết thanh theo hướng dẫn của WHO [185]:

Trẻ coi là thiếu vitamin A tiền lâm sàng (TVA-TLS) khi nồng độ retinol huyết

thanh $< 0,7\mu\text{mol/L}$ và $\geq 0,35\mu\text{mol/L}$;

Trẻ coi là thiếu vitamin A nặng khi nồng độ retinol huyết thanh $< 0,35\mu\text{mol/L}$; thiếu vitamin A giới hạn (TVA-GH) khi $0,7\mu\text{mol/L} \leq \text{SR} < 1,05 \mu\text{mol/L}$.

- Chỉ số Hb:

Hb được đánh giá bằng phương pháp cyanmethemoglobin.

Đánh giá tình trạng thiếu máu theo hướng dẫn của WHO, 2001 [85]: trẻ được coi là thiếu máu khi nồng độ Hb $< 115 \text{ g/L}$; Mức độ thiếu máu nặng $< 70 \text{ g/L}$; trung bình là $100 > \text{Hb} \geq 70 \text{ g/L}$ và nhẹ là $115 > \text{Hb} \geq 100 \text{ g/L}$.

- Chỉ số ferritin huyết thanh:

Ferritin huyết thanh được định lượng theo phương pháp xác định bản chất kháng thể đặc hiệu sử dụng kit ELISA.

Đánh giá tình trạng dự trữ sắt theo hướng dẫn của WHO, 2001 [85]: dự trữ sắt thấp khi hàm lượng Ferritin huyết thanh $\leq 30 \text{ mg/L}$, dự trữ sắt cạn kiệt khi hàm lượng Ferritin huyết thanh $< 15 \text{ mg/L}$.

- Chỉ số kẽm huyết thanh:

Kẽm huyết thanh được định lượng theo phương pháp quang phổ hấp phụ nguyên tử (AAS).

Đánh giá tình trạng thiếu kẽm dựa vào hướng dẫn của WHO và tổ chức tư vấn kẽm quốc tế [87]. Thiếu kẽm được xác định khi nồng độ kẽm trong máu (buổi sáng) $< 9,9 \mu\text{mol/L}$ (tức $< 65 \mu\text{g/dL}$).

e) Nhóm chỉ số bệnh tật

Trẻ được theo dõi các dấu hiệu bệnh tật (ho, sốt, tiêu chảy, nôn, đầy bụng..) hàng ngày, trong 6 tháng can thiệp bằng sổ ghi chép được phát khi bắt đầu nghiên cứu. Giáo viên và học sinh/người chăm sóc trẻ ghi nhận lại các triệu chứng, dấu hiệu của tiêu chảy/viêm đường hô hấp (nếu có) vào sổ ghi chép.

Chẩn đoán tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp theo bệnh học nhi khoa [19].

g) Sự chấp nhận sử dụng sản phẩm và cảm quan thị hiếu sản phẩm

- Tình trạng chấp nhận sản phẩm: đối tượng được coi là chấp nhận sử dụng sữa khi sử dụng sữa $> 80\%$ số ngày quy định. Sản phẩm được coi là chấp nhận khi sử dụng trên 80% sản phẩm nghiên cứu trong thời gian can thiệp.

- Đánh giá cảm quan của sản phẩm: bằng phương pháp chấm điểm cảm quan thị hiếu sản phẩm của học sinh, sử dụng thang Hedonic 9 điểm thể hiện cảm nhận của trẻ về mức độ thích (Degree of like - DOL) [182] với các tiêu chí về màu sắc, mùi, vị, cảm giác đối với sữa tăng cường đa VCDD. Trong đó điểm 0 ứng với cực kỳ không thích và điểm 9 tương ứng với mức cực kỳ thích.

1-Cực kỳ không thích	6-Tương đối thích	7-Thích
2-Rất không thích	4-Tương đối không thích	8-Rất thích
3-Không thích	5-Không thích cũng không ghét	9-Cực kỳ thích

Đánh giá cảm quan của sản phẩm được thực hiện vào điều tra giữa kỳ T₃

2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata 3.1. Số liệu về nhân trắc học được xử lý bằng phần mềm WHO AnthroPlus, 2006. Số liệu khẩu phần được xử lý bằng phần mềm ACCESS 2010. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

Các phép thống kê được dùng để phân tích số liệu là:

T- test để so sánh hai giá trị trung bình cùng thời điểm.

T-test ghép cặp để so sánh hai giá trị trung bình trước sau của cùng 1 nhóm nghiên cứu.

Kiểm định ANOVA để kiểm định sự khác biệt giá trị trung bình phân phối chuẩn giữa 3 nhóm nghiên cứu cùng thời điểm.

Kiểm định khi bình phương (χ^2 -test) hai phía để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ trong cùng một thời điểm.

McNemar test để so sánh 2 tỷ lệ trước và sau can thiệp.

Kruskal – Wallis test: dùng để kiểm định sự khác biệt giá trị trung vị của biến không phân phối chuẩn giữa 3 nhóm nghiên cứu cùng một thời điểm.

Wilcoxon test dùng để kiểm định sự khác biệt giá trị trung vị của biến không phân phối chuẩn trước và sau can thiệp, và các test thống kê khác.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Chỉ số giảm nguy cơ tuyệt đối (Absolute Risk Reduction) ARR: hiệu số của 2 nguy cơ, nguy cơ mắc bệnh của nhóm không can thiệp và nguy cơ mắc bệnh của

nhóm can thiệp

Chỉ số giảm nguy cơ tương đối RRR (relative risk reduction): hiệu số của giá trị tham số bằng 1 trừ đi nguy cơ tương đối (relative risk)

Số trẻ cần can thiệp (number needed to treat) NNT: là hàm số của hai nguy cơ tuyệt đối (hay nói cách khác là ARR). NNT để tính toán số trẻ cần được cho uống sữa nếu muốn giảm 1 trẻ bị thiếu một loại VCDD.

2.2.8. Các biện pháp không chế sai số

Các số liệu nhân trắc: sử dụng điều tra viên cố định tham gia cân, đo ở các giai đoạn nghiên cứu; cùng loại cân thước, cùng thời điểm và o buổi sáng (7h-9h). Sử dụng các công cụ chuẩn (cân, thước) và sử dụng kỹ thuật chuẩn xác, thực hiện đúng theo thường quy và thống nhất phương pháp điều tra trong tất cả điều tra viên để tránh sai số do người đo và dụng cụ.

Các xét nghiệm sinh hoá tuân thủ quy trình lấy mẫu, quá trình bảo quản mẫu, các phép đo đều được phân tích bằng phương pháp cập nhật, có kiểm tra chất lượng của WHO, các tổ chức chuyên ngành (IVACG, CDC-US, IZiNCG).

Số liệu được làm sạch trước khi nhập máy tính, phân tích tầng, ghép cặp trong xử lý số liệu để không chế nhiễu và sai số.

2.2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Bộ mẹ đối tượng được giải thích rõ về mục đích, nội dung, quyền lợi và ký giấy tình nguyện tham gia. Trẻ được cung cấp miễn phí sữa phục vụ nghiên cứu.

Thông tin cá nhân của gia đình và đối tượng được mã hoá và giữ kín. Các số liệu thu thập được mã hoá, và chỉ được sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu.

Sau khi hoàn thành nghiên cứu can thiệp, trẻ em ở nhóm đối chứng được uống sữa 2 hộp 180 ml/ ngày trong 6 tháng.

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức của Viện Dinh dưỡng trước khi triển khai theo quyết định số 152/QĐ-VDD ngày 17/2/2017 (phụ lục 5).

Hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành can thiệp trên học sinh của 6 trường tiểu học của 5 xã của một huyện trung du, tỉnh miền núi, có thể chưa đại diện cho toàn bộ trẻ em cùng lứa tuổi trong cả nước, đặc biệt trẻ em ở thành phố.

Chương III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm nhân khẩu học của học sinh tham gia nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của gia đình học sinh

Chỉ số	n	Tỷ lệ (%)
Tuổi của mẹ		
≤ 30 tuổi	439	21,0
Trên 30 tuổi	1655	79,0
Nghề nghiệp mẹ		
Nông dân	1321	63,1
Công nhân	563	26,9
Cán bộ	94	4,5
Buôn bán, kinh doanh	77	3,7
Nội trợ	15	0,7
Làm thuê	24	1,1
Trình độ học vấn bố, mẹ		
THCS trở xuống	1732	82,7
Trên THCS	362	17,3
Kinh tế gia đình		
Nghèo	292	14,0
Cận nghèo	277	13,2
Bình thường	1.525	72,8

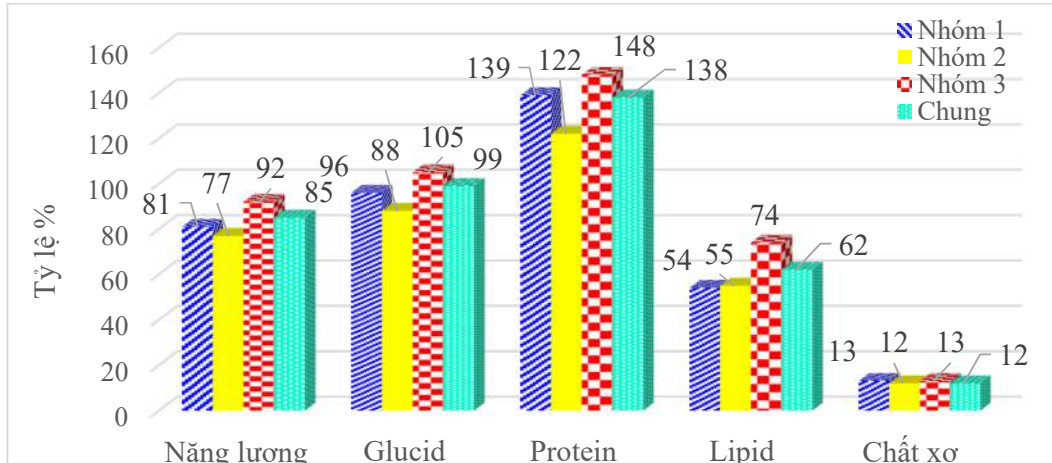
Số trẻ có mẹ trên 30 tuổi là chủ yếu (chiếm 79%), nghề nghiệp mẹ đa số là nông dân (chiếm 63,1%). Về học vấn trình độ mẹ từ trung học cơ sở (THCS) trở xuống chiếm tỷ lệ cao (82,7%). Tỷ lệ gia đình nghèo và cận nghèo là 27,2%.

Bảng 3.2. Giá trị dinh dưỡng khẩu phần của 3 nhóm tại thời điểm T₀

Chỉ số	Nhóm 1	Nhóm chứng	Nhóm 3	Chung	p*
	n = 57	n = 60	n = 64	n = 181	
	Median (p25;p75)	Median (p25;p75)	Median (p25;p75)	Median (p25;p75)	
Năng lượng (Kcal)	1501 (1270;1646)	1428 (1273;1642)	1600 (1351;1719)	1516 (1300;1683)	0,085
Protein					
Tổng số (g)	56,9 (46,7;63,2)	50,1 (44,3;61,6)	59,1 (49,8;69)	55,8 (45,1;64,2)	0,047
Động vật (g)	25,5 (18,1;33,7)	25,5 (17;33)	27,5 (18,1;42,1)	26,3 (18;35,3)	0,373
Tỷ lệ Protein đv/ts	0,54	0,56	0,56	0,48	
Lipid					
Tổng số (g)	27,6 (21,1;39,3)	28 (23;38,3)	35,3 (26,8;44,3)	30,9 (23,5;39,8)	0,025
Thực vật (g)	8,4 (3,4;15,8)	9,4 (3,9;14,9)	10,8 (4,9;18,3)	9,8 (4,2;16,6)	0,232
Tỷ lệ Lipid tv/ts	0,36	0,34	0,36	0,35	
Glucid (g)	254,2 (234,4;269,8)	234 (212,3;277,1)	245,4 (224,4;282,3)	246,6 (221,3;274,2)	0,498
Chất xơ(g)	3,08 (2,39;4,42)	2,78 (2,18;3,92)	3,09 (2,19;4,40)	2,91 (2,2;4,18)	0,31
Calci (mg)	273 (196;404)	264 (199;379)	288 (186;409)	271 (195;404)	0,727
Photpho (mg)	651 (515;809)	631 (520;751)	706 (572;901)	649 (531;821)	0,061
Tỷ lệ Ca/P	0,46	0,47	0,43	0,46	
Sắt (mg)	7,4 (6,4;9,5)	7,2 (5,9;9)	8 (7;9,7)	7,6 (6,6;9,5)	0,179
Kẽm (mg)	7,3 (6,1;8,4)	6,9 (5,7;8,1)	7,5 (6,6;9)	7,2 (6;8,4)	0,059
Vitamin A (µg)	98,7 (5;288)	196,8 (11,4;308,8)	204 (59,5;341,5)	188,7 (15,2;316,8)	0,087
Vitamin C (mg)	42 (22,4;70,1)	45,8 (26,4;63)	39,9 (24,5;66,9)	42,4 (24,4;67,7)	0,977
Vitamin B1 (mg)	0,91 (0,71;1,28)	0,93 (0,74;1,17)	1,05 (0,81;1,52)	0,97 (0,75;1,34)	0,116
Vitamin B2 (mg)	0,49 (0,36;0,63)	0,46 (0,38;0,59)	0,56 (0,4;0,82)	0,49 (0,38;0,69)	0,103
Folate (µg)	90,3 (70,9;108,4)	81,7 (53,2;112,9)	103 (74,8;137,5)	91,1 (65,3;119,5)	0,031
Vitamin D (µµg)	0,2 (0;1,1)	0,22 (0;0,53)	0,33 (0;1,8)	0,25 (0;1,1)	0,145

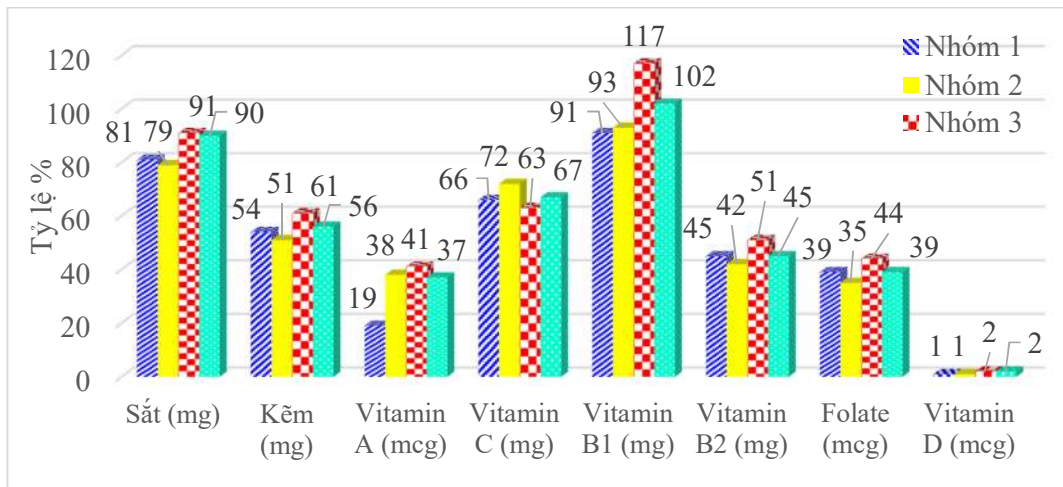
* Kruskal wallis test

Giá trị dinh dưỡng khẩu phần của 3 nhóm tại thời điểm trước can thiệp là không khác biệt. Mức năng lượng khẩu phần chung của học sinh là 1.516 kcal/người/ngày. Tỷ lệ protein động vật trong khẩu phần chung là 48%.



Biểu đồ 3.1. Mức đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị về năng lượng, các chất sinh năng lượng của khẩu phần

Mức tiêu thụ glucid cao đạt gần 100% NCDDKN, mức tiêu thụ lipid chỉ đạt từ 54-74% NCDDKN ở tất cả các nhóm. Năng lượng khẩu phần của học sinh đạt 81-92% NCDDKN. Chất xơ trong khẩu phần rất thấp, chỉ đạt 12-13% NCDDKN ở tất cả các nhóm



Biểu đồ 3.2. Mức đáp ứng nhu cầu vi chất dinh dưỡng của khẩu phần

Biểu đồ 3.2 cho thấy trừ vitamin B1 còn lại tất cả các vitamin và chất khoáng đều không đạt mức 100% NCDDKN. Vitamin A chỉ đạt 19%-41%, kẽm đạt 51%-61%, vitamin C đạt từ 63-72% và folate đạt từ 35%-44% NCDDKN

3.2. Xây dựng công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng

- Trước hết, căn cứ vào các công trình nghiên cứu về tình trạng dinh dưỡng của trẻ em lứa tuổi 7-10 tuổi, ghi nhận tỷ lệ thiếu đa vi chất cao, khẩu phần ăn thiếu VCDD, và hiệu quả tăng cường đa VCDD vào thực phẩm thông dụng, việc xây dựng công thức tăng cường đa VCDD (không dùng đơn lẻ) tăng cường vào thực phẩm thông dụng cho trẻ em, cụ thể là sữa trong nghiên cứu này là cần thiết.

- Căn cứ hướng dẫn của WHO về sử dụng bột đa vi chất tăng cường VCDD tại hộ gia đình cho trẻ từ 2 đến 12 tuổi để tham khảo hàm lượng vitamin A, sắt, kẽm sử dụng cho trẻ em xác định hàm lượng tăng cường 03 VCDD này. Trong đó đối với trẻ em 5-12 tuổi, hàm lượng trong 1 ngày của 3 vi chất trong 1 gói bột tăng cường là vitamin A 300 μ g, sắt nguyên tố 12,5-30mg và kẽm nguyên tố 5mg. Liều sử dụng là 90 gói trong 6 tháng khi tình trạng thiếu máu của trẻ em dưới 5 tuổi từ 20% trở lên.

- Căn cứ công thức bột bổ sung đa vi chất do Nhóm tư vấn quốc tế (WHO là thành viên) về tăng cường đa VCDD ở hộ gia đình [187] cho trẻ 6-59 tháng tuổi với 15 loại vi chất dinh dưỡng khác nhau gồm vitamin A 400 μ g, vitamin D 5 μ g, vitamin E 5mg, vitamin C 30mg, vitamin B1 0,5mg, vitamin B2 0,5mg, vitamin B3 6,0mg, vitamin B6 0,5mg, folate 150,0 μ g, vitamin B12 0,9 μ g, sắt 10,0mg, kẽm 4,1mg, đồng 0,56mg, selen 17,0 μ g, và Iod 90,0 μ g. Nhóm chuyên gia cũng đã làm việc trực tiếp với nghiên cứu sinh, tại Viện Dinh dưỡng và khuyến nghị trong điều kiện của Việt Nam xác định thêm 4 loại VCDD khác đưa vào công thức bột tăng cường vi chất dinh dưỡng cho trẻ em Việt Nam gồm vitamin K 4,7 μ g, và 3 vitamin nhóm B là acid pantothenic (vitamin B5) 0,5mg, biotin (vitamin B7) 3,6 μ g, magie 18 μ g tạo thành công thức 21 loại VCDD. Do tình trạng thiếu VCDD ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam ở mức có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng và không có nhiều các can thiệp phòng chống thiếu VCDD tiếp theo khi trẻ ở độ tuổi lớn hơn (tuổi học đường), nên số 21 loại vi chất này được xác định để tăng cường vào sữa. Hàm lượng VCDD tính cho 1 hộp sữa 180ml, hàng ngày trẻ được dùng 2 hộp (trong nghiên cứu này). Trong điều kiện thực tế trẻ có thể sử dụng nhiều hơn, do vậy hàm lượng các VCDD tiếp tục được cân nhắc dựa vào các tài liệu dưới đây để đưa ra dự thảo công thức (bảng 3.3).

- Tham khảo khuyến nghị của Quỹ Nhi đồng Liên hiệp quốc (UNICEF) và quy định của Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ (USDA) về thành phần VCDD của thực phẩm điều trị và dự phòng SDD cấp tính [174],[175],[176], quy định của Cục Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) về hàm lượng vitamin A và D trong sữa [177],[178], để khẳng định loại và hàm lượng các loại VCDD trong dự thảo công thức là chính xác, có khả năng mang lại hiệu quả mong muốn và an toàn.

- Cuối cùng, hàm lượng từng loại VCDD được so sánh với nhu cầu dinh dưỡng Bảng Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam [172] để tính toán mức đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của sữa sau khi đã tăng cường VCDD của từng nhóm tuổi (bảng 3.3). Công thức chính thức gồm 21 loại VCDD được hoàn thiện, sử dụng để tăng cường vào sữa.

Tiếp theo, chuyển công thức cho nhà sản xuất tiến hành sản xuất mẫu hai loại sữa tăng cường VCDD, đảm bảo các tiêu chuẩn cho phép lưu hành trên thị trường. Sữa được tăng cường VCDD khi đã qua giai đoạn thanh trùng thành sản phẩm hoàn chỉnh. Sơ đồ quy trình sản xuất sữa tăng cường VCDD (phụ lục 6)

Cả hai loại sữa tăng cường VCDD sau khi được sản xuất mẫu được kiểm nghiệm đều đạt tiêu chuẩn và được phép sử dụng tại Việt Nam theo xác nhận công bố phù hợp quy định an toàn thực phẩm của Cục An toàn Thực phẩm, Bộ Y tế số 4304/ATTP-XNCB và số 4305/ATTP-XNCB ngày 6/2/2017 (phụ lục 7).

Công thức chi tiết và mức đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị theo lứa tuổi được thể hiện ở bảng 3.3.

Bảng 3.3.Thành phần dinh dưỡng trong một hộp sữa 180ml và mức đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị (NCDDKN)

Thành phần	Giá trị DD của một hộp 180ml sữa	NCDDKN trẻ 6-7 tuổi	Mức đáp ứng NCDDKN của trẻ 6-7 tuổi (%)	NCDDKN trẻ 8-9 tuổi	Mức đáp ứng NCDDKN của trẻ 8-9 tuổi (%)	NCDDKN trẻ 10-11 tuổi	Mức đáp ứng NCDDKN của trẻ 10-11 tuổi (%)
Vitamin A	116.0 µg	450.0 µg	25.8	500.0 µg	23.2	600.0 µg	19.3
Vitamin D	2.0 µg	15.0 µg	13.3	15.0 µg	13.3	15.0 µg	13.3
Vitamin E	720 µg	5000 µg	14.4	5500 µg	13.1	5500 µg	13.1
Vitamin K	4.7 µg	85.0 µg	5.5	100.0 µg	4.7	120.0 µg	3.9
Vitamin C	20.7 mg	55.0 mg	37.6	60.0 mg	34.5	75.0 mg	27.6
Vitamin B1	180.0 µg	800.0 µg	22.5	900.0 µg	20.0	1100 µg	16.4
Vitamin B2	0.20 mg	0.9 mg	22.2	1.1 mg	18.2	1.4 mg	14.3
Vitamin B3	2.2 mg	8.0 mg	27.5	12.0 mg	18.3	12.0 mg	18.3
Acid Pantothenic	0.5 mg	3.0 mg	16.7	4.0 mg	12.5	4.0 mg	12.5
Vitamin B6	162.0 µg	800.0 µg	20.3	1000.0 µg	16.2	1000.0 µg	16.2
Biotin	3.6 µg	12.0 µg	30.0	20.0 µg	18.0	20.0 µg	18.0
Acid folic	50.4 µg	200.0 µg	25.2	200.0 µg	25.2	300.0 µg	16.8
Vitamin B12	0.30 µg	1.2 µg	25.0	1.5 µg	20.0	1.8 µg	16.7
Sắt	2.7 mg	7.2 mg	37.5	8.9 mg	30.3	11.3 mg	23.9
Kẽm	2.2 mg	5.6 mg	39.3	6.0 mg	36.7	8.6 mg	25.6
Đồng	111.6 µg	440.0 µg	25.4	700.0 µg	15.9	700.0 µg	15.9
I ốt	32.4 µg	90.0 µg	36.0	120.0 µg	27.0	120.0 µg	27.0
Selen	5.9 µg	22.0 µg	26.8	22.0 µg	26.8	32.0 µg	18.4
Magie	18.0 µg	130.0 µg	13.8	170.0 µg	10.6	210.0 µg	8.6
Canxi	216.0 mg	650.0 mg	33.2	700.0 mg	30.9	1000.0 mg	21.6
Phospho	162.0 mg	500.0 mg	32.4	500.0 mg	32.4	1200.0 g	13.5

3.3. Cảm quan của sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng

Bảng 3.4. Phân bố theo giới tính và lớp học của trẻ tham gia đánh giá cảm quan

Chỉ số	Nhóm sữa tươi tăng cường VCDD		Nhóm sữa hoàn nguyên tăng cường VCDD		Tổng cộng (tỷ lệ%)
	n	%	n	%	
Giới tính					
Nam	96	51,1	89	51,7	185 (51,3)
Nữ	92	48,9	83	48,3	175 (48,7)
Tổng số	188	52,2	172	47,8	360 (100)
Lớp học					
Lớp 2	71	19,7	68	18,9	128 (38,6)
Lớp 3	57	15,8	54	15,0	111 (30,8)
Lớp 4	60	16,7	50	13,9	110 (30,6)
Tổng số	188	52,2	172	47,8	360 (100)

Tỷ lệ trẻ nam và nữ tham gia đánh giá ở hai nhóm là tương đương, tập trung phân bố tương đối đồng đều ở các lớp 2, 3, 4

Bảng 3.5. Đánh giá thị hiếu cảm quan hai loại sữa tăng cường VCDD

Tính chất cảm quan	Sữa tươi tăng cường VCDD (n=188)		Sữa hoàn nguyên tăng cường VCDD (n=172)		p*
	Số trẻ	Tỷ lệ	Số trẻ	Tỷ lệ	
Màu sắc					
Bình thường	2	1,1	5	2,9	>0,05
Thích	186	98,9	167	97,1	
Không thích	0	0	0	0	
p	<0,001		<0,001		
Mùi					
Bình thường	5	2,7	1	0,6	>0,05
Thích	182	96,8	168	97,7	
Không thích	1	0,5	3	1,7	
p	<0,001		<0,001		
Vị					
Bình thường	2	1,1	4	2,3	>0,05
Thích	185	98,4	168	97,7	
Không thích	1	0,5	0	0	
p	<0,001		<0,001		
Cảm giác ngon					
Bình thường	2	1,1	4	2,3	>0,05
Thích	185	98,4	168	97,7	
Không thích	1	0,5	0	0	
p	<0,001		<0,001		
Cảm giác thích					
Bình thường	0	0	3	1,7	>0,05
Thích	187	99,5	167	97,1	
Không thích	1	0,5	2	1,2	
p	<0,001		<0,001		

*) Fisher exact test

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm sữa với thang điểm >5 về các chỉ số cảm quan (fisher exact test, $p > 0,05$).

Với tất cả các đặc điểm cảm quan gồm mùi, vị, màu sắc, cảm giác ngon, cảm giác thích sản phẩm nói chung, trẻ em có câu trả lời từ hơi thích trở lên chiếm tỷ lệ cao (từ 96,8% tới 99,5%). Rất ít trẻ có cảm giác từ có vẻ không thích hoặc cực kỳ ghét (thái độ không thích từ 0% tới 1,7%), rất ít trẻ không bày tỏ thái độ.

3.4. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng

3.4.1. Tình trạng dinh dưỡng của học sinh tiểu học trước can thiệp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 2.094 học sinh, từ lớp 2 – 4 ở thời điểm tháng 2/2017 tại 6 trường tiểu học của 5 xã (Nga Mi, Hà Châu, Tân Khánh, Bàn Đạt, Dương Thành) của huyện Phú Bình, tỉnh Thái Nguyên. Trong đó có 1.107 nam và 987 nữ; độ tuổi trung bình của học sinh là $102,8 \pm 11,8$ tháng.

Bảng 3.6. Một số đặc điểm nhân trắc của học sinh tiểu học theo giới tính

Chỉ số nhân trắc	n	Học sinh nam ($\bar{x} \pm SD$) (n=1107)	Học sinh nữ ($\bar{x} \pm SD$) (n= 987)
Tháng tuổi (tháng)	2094	$103,2 \pm 11,7$	$102,4 \pm 11,8$
Cân nặng (kg)	2094	$22,8 \pm 4,0^*$	$22,3 \pm 4,3$
Chiều cao (cm)	2094	$122,8 \pm 6,9$	$122,9 \pm 7,1$
BMI (kg/m^2)	2094	$15,0 \pm 1,5^{***}$	$14,7 \pm 1,6$
Z-Score CN/T	1973	$-1,34 \pm 0,99$	$-1,29 \pm 0,93$
Z-Score CC/T	2094	$-1,29 \pm 0,83^{**}$	$-1,16 \pm 0,87$
Z-Score BMI/T	2094	$-0,78 \pm 0,96^{**}$	$-0,88 \pm 0,88$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ khi so sánh giữa học sinh nam và nữ (t-test)

Có sự khác biệt về chỉ số cân nặng ($p < 0,05$), BMI ($p < 0,001$), Z-Score BMI/tuổi ($p < 0,01$) ở học sinh nam cao hơn có ý nghĩa so với học sinh nữ; Chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi học sinh nam thấp hơn so với học sinh nữ ($p < 0,01$).

Bảng 3.7. Mức độ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân của học sinh trước can thiệp

Trường tiểu học	SDD thể nhẹ cân n, (%)		SDD thể nhẹ cân chung (n, %)
	Mức độ nặng	Mức độ nhẹ	
Nga Mi 1	11 (3,5)	69 (21,9)	80 (25,4)
Nga Mi 2	12 (4,9)	64 (26,3)	76 (31,3)
Hà Châu	8 (2,3)	85 (24,1)	93 (26,3)
Tân Khánh	10 (2,7)	61 (16,2)	71 (18,8)
Bàn Đát	17 (5,1)	79 (23,6)	96 (28,7)
Dương Thành	11 (3,1)	53 (15,1)	64 (18,3)
Chung	69 (3,5)	411 (20,8)	480 (24,3)

Có 1.973 trẻ trong độ tuổi được phân tích tình trạng SDD thể nhẹ cân. Tỷ lệ SDD chung ở 5 xã là 24,3%; trong khi đó tỷ lệ SDD nặng (Z-Score CN/T < -3) 3,5%, chủ yếu là mức độ nhẹ (20,8%).

Bảng 3.8. Mức độ suy dinh dưỡng thể thấp còi theo trường trước can thiệp

Trường tiểu học	SDD thể thấp còi n, (%)		SDD thể thấp còi chung n,(%)
	Mức độ nặng	Mức độ nhẹ	
Nga Mi 1	7 (2,1)	63 (19,3)	70 (21,4)
Nga Mi 2	8 (3,1)	49 (19,0)	57 (22,1)
Hà Châu	4 (1,1)	70 (18,9)	74 (19,9)
Tân Khánh	1 (0,2)	41 (10,2)	42 (10,4)
Bàn Đát	12 (3,3)	62 (17,0)	74 (20,3)
Dương Thành	5 (1,3)	45 (12,1)	50 (13,4)
Chung	37 (1,8)	330 (15,8)	367 (17,5)

Phân tích 2.094 trẻ về tình trạng SDD thể thấp còi cho thấy tỷ lệ SDD thấp còi chung là 17,5%, trong đó SDD thấp còi ở mức nặng (Z-Score CC/T < -3) là 1,8%, chủ yếu là mức nhẹ (15,8%)

Bảng 3.9. Mức độ suy dinh dưỡng thể gầy còm theo trường trước can thiệp

Trường	SDD thể gầy còm (n, %)			Thừa cân, béo phì
	Mức độ nặng	Mức độ nhẹ	Chung	
Nga Mi 1	2 (0,6%)	18 (5,5%)	20 (6,1%)	7 (2,2%)
Nga Mi 2	4 (1,6%)	31 (12,0%)	35 (13,6%)	5 (1,9%)
Hà Châu	0 (0,0%)	21 (5,7%)	21 (5,7%)	15 (4,0%)
Tân Khánh	5 (1,2%)	28 (7,0%)	33 (8,2%)	10 (2,5%)
Bàn Đát	1 (0,3%)	33 (9,0%)	34 (9,3%)	14 (3,8%)
Dương Thành	0 (0,0%)	26 (7,0%)	26 (7,0%)	18 (4,8%)
Chung	12 (0,6%)	157 (7,5%)	169 (8,1%)	69 (3,3%)

Tình trạng SDD thể gầy còm chung là 8,1%, SDD gầy còm thể nặng (Z-Score BMI theo tuổi < -3) chiếm tỷ lệ 0,6%; chủ yếu là SDD gầy còm thể nhẹ (7,5%). Tỷ lệ thừa cân, béo phì gặp chung là

3,3%. Cao nhất ở Hà Châu.

Bảng 3.10. Tỷ lệ suy dinh dưỡng, thừa cân và béo phì theo giới tính

Tình trạng SDD	Học sinh nam		Học sinh nữ		Chung n, (%)
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
SDD thể nhẹ cân	265	25,6	215	23,0	1.973 (24,3)
SDD thể thấp còi	211	19,1	156	15,8	2.094 (17,5)
SDD thể gầy còm	87	7,9	84	8,3	2.094 (8,1)
Thừa cân	32	2,9	21	2,1	2.094 (2,5)
Béo phì	10	0,9	6	0,6	2.094 (0,8)

χ^2 test khi so sánh giữa học sinh nam và học sinh nữ với $p > 0,05$

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa học sinh nam và học sinh nữ về tình trạng SDD thể nhẹ cân, thấp còi, gầy còm và tỷ lệ thừa cân, béo phì.

3.4.2. Hiệu quả sử dụng sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng tới chỉ số nhân trắc của học sinh tiểu học

Tổng số 1.392 học sinh 6 trường can thiệp được uống sữa tăng cường VCDD (hai loại) và 701 học sinh nhóm chứng không được uống sữa. Do học sinh cần đáp

ứng tiêu chuẩn nghiên cứu là không SDD cấp ở mức nặng (CN/CC ≤ -3 SD), thấp còi HAZ ≤ -3 SD, nhẹ cân với WAZ ≤ -3 SD, nên ở nhóm 1 loại 40, nhóm 2 loại 33 và nhóm 3 loại 21 trẻ. Sau 6 tháng, có 1.324 học sinh thuộc 2 nhóm can thiệp và 653 học sinh thuộc nhóm chứng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng và đủ số liệu về chiều cao và cân nặng của cả 2 lần đánh giá được đưa vào phân tích kết quả.

Bảng 3.11. Một số đặc điểm nhân trắc của học sinh tiểu học trước can thiệp

Các chỉ số	Nhóm 1		Nhóm chứng (2)		Nhóm 3		p*
	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	
Tuổi trẻ (tháng)	660	102,8 \pm 11,9	653	102,9 \pm 11,2	664	102,2 \pm 11,7	0,508
Cân nặng (kg)	660	22,7 \pm 3,7	653	22,5 \pm 3,6	664	22,5 \pm 3,6	0,417
Chiều cao (cm)	660	123,2 \pm 6,9	653	122,9 \pm 6,6	664	122,9 \pm 6,6	0,622
Z-Score _{CN/T}	660	-1,24 \pm 0,89	653	-1,33 \pm 0,83	664	-1,26 \pm 0,89	0,157
Z-Score _{CC/T}	660	-1,16 \pm 0,80	653	-1,23 \pm 0,75	664	-1,17 \pm 0,83	0,233
Z-Score _{BMI/T}	660	-0,78 \pm 0,85	653	-0,82 \pm 0,83	664	-0,81 \pm 0,86	0,565

*) ANOVA-test. Không có sự khác biệt có ý nghĩa các chỉ số của trẻ giữa các nhóm.

Bảng 3.12. Thay đổi về cân nặng sau can thiệp

Thời điểm	Cân nặng (kg)						p
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	
Trước can thiệp (T ₀)	660	22,7 \pm 3,7	653	22,5 \pm 3,6	664	22,5 \pm 3,6	0,417
Sau 3 tháng (T ₃)	660	23,5 \pm 4,0 ^{2a,3b}	653	22,7 \pm 3,7 ^{3b}	664	23,2 \pm 3,9 ^{1a,3b}	0,002
Sau 6 tháng (T ₆)	660	24,5 \pm 4,5 ^{2a,3b}	653	23,9 \pm 4,2 ^{3b}	664	24,2 \pm 4,4 ^{3b}	0,036
Chênh T ₃ – T ₀	0,75 \pm 0,77 ^{3a}		0,25 \pm 0,68		0,78 \pm 0,88 ^{3a}		0,000
Chênh T ₆ – T ₀	1,81 \pm 1,28 ^{3a}		1,42 \pm 1,05		1,76 \pm 1,32 ^{3a}		0,000

a) ANOVA ¹⁾ p<0,05; ²⁾ p<0,01; ³⁾ p<0,001 so sánh nhóm chứng và nhóm can thiệp cùng thời điểm

b) Paired t-test ¹⁾ p<0,05; ²⁾ p<0,01; ³⁾ p<0,001 so sánh cùng nhóm trước và sau

So sánh trong cùng nhóm: cân nặng ở cả 3 nhóm đều có xu hướng tăng (p<0,001) sau 3 tháng và 6 tháng can thiệp.

So sánh giữa các nhóm: Cân nặng của hai nhóm can thiệp cao hơn rõ rệt với nhóm chứng sau 3 tháng ($p<0,05$) và 6 tháng ($p<0,01$). Tương ứng là chênh lệch cân nặng phản ánh hiệu quả can thiệp (T_3-T_0) và (T_6-T_0) ở 2 nhóm can thiệp có cải thiện ($p<0,001$) so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm can thiệp.

Bảng 3.13. Thay đổi chiều cao sau can thiệp

Thời điểm	Chiều cao (cm)						p
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x}\pm SD$)	n	($\bar{x}\pm SD$)	n	($\bar{x}\pm SD$)	
T ₀	660	123,2±6,9	653	122,9±6,6	664	122,9±6,6	0,622
T ₃	660	124,8±7,0 ^{3b}	651	124,3±6,6 ^{3b}	664	124,6±6,7 ^{3b}	0,422
T ₆	660	126,5±7,0 ^{3b}	651	125,9±6,7 ^{3b}	664	126,3±6,8 ^{3b}	0,334
Chênh T ₃ – T ₀	1,57±1,08 ^{2a}		1,40±1,34		1,68±1,10 ^{3a}		0,000
Chênh T ₆ – T ₀	3,29±1,32 ^{2a}		3,07±1,45		3,38±1,27 ^{3a}		0,000

^{a)} ANOVA ¹⁾ $p<0,05$; ²⁾ $p<0,01$; ³⁾ $p<0,001$ so sánh nhóm chứng và nhóm can thiệp cùng thời điểm

^{b)} Paired t-test ¹⁾ $p<0,05$; ²⁾ $p<0,01$; ³⁾ $p<0,001$ so sánh cùng nhóm trước và sau

Chiều cao cả 3 nhóm có xu hướng tăng có ý nghĩa. Cải thiện chiều cao (T_3-T_0) và (T_6-T_0) ở 2 nhóm can thiệp có cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$) so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm can thiệp ($p>0,05$).

Bảng 3.14. Thay đổi chỉ số BMI sau can thiệp

Thời điểm	Chỉ số BMI (kg/m ²)						p
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x}\pm SD$)	n	($\bar{x}\pm SD$)	n	($\bar{x}\pm SD$)	
T ₀	660	14,9±1,3	653	14,8±1,3	664	14,8±1,4	0,580
T ₃	660	15,0±1,4 ^{3a, 3b}	651	14,6±1,4 ^{3b}	664	14,9±1,5 ^{3a, 3b}	0,000
T ₆	660	15,2±1,6 ^{2a, 3b}	651	15,0±1,6 ^{3b}	664	15,1±1,7 ^{3b}	0,032
Chênh T ₃ – T ₀	0,10±0,52 ^{3a}		-0,17±0,51		0,10±0,52 ^{3a}		0,000
Chênh T ₆ – T ₀	0,34±0,74 ^{3a}		0,17±0,67		0,30±0,73 ^{2a}		0,000

^{a)} ANOVA ¹⁾ $p<0,05$; ²⁾ $p<0,01$; ³⁾ $p<0,001$ so sánh nhóm chứng và nhóm can thiệp cùng thời điểm

b) Paired t-test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh cùng nhóm trước và sau

Chỉ số BMI có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng ở thời điểm ở T₃ ($p < 0,001$) và T₆ ($p < 0,05$). Chênh T₃-T₀ và T₆-T₀ ở hai nhóm can thiệp có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm chứng.

Không có sự khác biệt về BMI giữa nhóm 1 và 3 ở các thời điểm, ($p > 0,05$)

Bảng 3.15. Thay đổi chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi sau can thiệp

Thời điểm	Chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi						p
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	
T ₀	626	-1,24±0,89	614	-1,33± 0,83	631	-1,27±0,89	0,157
T ₃	601	-1,20±0,93 ^{3a, 3b}	594	-1,42±0,83 ^{3b}	601	-1,20±0,94 ^{3a, 3b}	0,000
T ₆	503	-1,13±0,97 ^{2a, 3b}	511	-1,31±0,88 ^{3a}	517	-1,12±1,0 ^{2a, 3b}	0,001
Chênh T ₃ - T ₀	601	0,05±0,21 ^{3a}	594	-0,09±0,22	601	0,07±0,25 ^{3a}	0,000
Chênh T ₆ - T ₀	503	0,12±0,29 ^{3a}	511	0,02±0,25 ^{3a}	517	0,12±0,33 ^{3a}	0,000

a) ANOVA test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

b) Paired t-test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh cùng nhóm trước và sau

Chỉ số Z-Score CN/T ở nhóm 1 và 3 có xu hướng tăng ($p < 0,01$), trong khi ở nhóm chứng chỉ số này giảm ở T₃, ở T₆ mới khôi phục như mức T₀

Chỉ số Z-Score CN/T có sự khác biệt (cao hơn) có ý nghĩa ($p < 0,001$) giữa 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng ở thời điểm T₃ và T₆.

Đánh giá về hiệu quả can thiệp chênh (T₃-T₀) và (T₆-T₀): nhóm 1 và 3 có cải thiện chỉ số chênh Z-Score CN/T có ý nghĩa ($p < 0,001$) so với nhóm chứng.

Không có sự khác biệt khi so sánh nhóm 1 và 3 ở các thời điểm, $p > 0,05$

Bảng 3.16. Thay đổi chỉ số Z-score chiều cao/tuổi sau can thiệp

Thời điểm	Chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi						p
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	
T ₀	660	-1,16 ± 0,80	653	-1,23 ± 0,75	664	-1,17 ± 0,83	0,233
T ₃	660	-1,11 ± 0,81 ^{3b}	651	-1,20 ± 0,75 ^{2b}	664	-1,09 ± 0,84 ^{1a,3b}	0,022
T ₆	660	-1,10 ± 0,80 ^{1a,3b}	653	-1,18 ± 0,75 ^{3b}	664	-1,07 ± 0,85 ^{1a,3b}	0,019
Chênh T ₃ - T ₀	660	0,06 ± 0,19 ^{1a}	651	0,03 ± 0,23	664	0,08 ± 0,18 ^{3a}	0,000
Chênh T ₆ - T ₀	660	0,08 ± 0,23 ^{2a}	653	0,05 ± 0,24 ^{2b}	664	0,10 ± 0,21 ^{3a}	0,000

a) ANOVA ¹⁾ p<0,05; ²⁾ p<0,01; ³⁾ p<0,001 so sánh nhóm chứng và nhóm can thiệp cùng thời điểm

b) Paired t-test ¹⁾ p<0,05; ²⁾ p<0,01; ³⁾ p<0,001 so sánh cùng nhóm trước và sau

Chỉ số Z-Score CC/T có xu hướng tăng ở cả 3 nhóm trong quá trình nghiên cứu, p<0,01.

Chỉ số Z-Score CC/T cao hơn có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng ở thời điểm T₃(p<0,05) và T₆(p<0,01)

Đánh giá về hiệu quả can thiệp chênh (T₃-T₀) và (T₆-T₀) cho thấy nhóm can thiệp có sự cải thiện chênh chỉ số Z-Score CC/T có ý nghĩa (p<0,001) so với nhóm chứng.

Không có sự khác biệt khi so sánh 2 nhóm 1 và 3 ở các thời điểm, p>0,05.

Bảng 3.17. Thay đổi chỉ số Z-score BMI/tuổi sau can thiệp

Thời điểm	Chỉ số Z-Score BMI/tuổi						p
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	
T ₀	660	-0,78 ± 0,85	653	-0,83 ± 0,83	664	-0,81 ± 0,86	0,565
T ₃	660	-0,77 ± 0,89 ^{3a}	651	-1,00 ± 0,86 ^{3b}	664	-0,81 ± 0,92 ^{3a}	0,000
T ₆	660	-0,70 ± 0,95 ^{2a,3b}	653	-0,85 ± 0,92	664	-0,76 ± 1,00 ^{2b}	0,013
Chênh T ₃ - T ₀	660	0,00 ± 0,33 ^{3a}	651	-0,18 ± 0,38	664	0,00 ± 0,34 ^{3a}	0,000
Chênh T ₆ - T ₀	660	0,08 ± 0,43 ^{3a}	653	-0,03 ± 0,40 ^{3b}	664	0,05 ± 0,44 ^{2a}	0,000

a) ANOVA test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

b) Paired t-test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh cùng nhóm trước và sau

Chỉ số Z-Score BMI/tuổi có xu hướng không thay đổi ở hai nhóm NC ở thời điểm T₃; sau 6 tháng chỉ số ở 2 nhóm can thiệp tăng, $p < 0,01$; trong khi nhóm chứng chỉ số này giảm ở T₃, phục hồi ở T₆. Chỉ số Z-Score BMI/tuổi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng ở T₃ ($p < 0,001$) và T₆ ($p < 0,05$). Đánh giá về hiệu quả can thiệp (chênh T₃-T₀ và T₆-T₀) cho thấy nhóm can thiệp có sự cải thiện chỉ số chênh Z-Score BMI/tuổi có ý nghĩa ($p < 0,001$) so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt khi so sánh hai nhóm 1 và 3, $p > 0,05$.

- **Hiệu quả can thiệp đối với tình trạng suy dinh dưỡng.**

Bảng 3.18. Thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân sau can thiệp

Thời điểm	Tỷ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân (WAZ-Score <-2)						p ^c
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	Tổng	n, (%)	Tổng	n, (%)	Tổng	n (%)	
T ₀	626	134 (21,4)	614	138 (22,5)	631	140 (22,2)	0,895
T ₃	601	128 (21,3)	594	145 (24,4)	601	124 (20,6)	0,244
T ₆	503	101 (20,1)	511	114 (22,3)	517	101 (19,5)	0,509

^{c)} χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆ $p > 0,05$;

^{e)} Mc Nemar test so sánh tỷ lệ trong cùng nhóm trước và sau can thiệp ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$

Tỷ lệ SDD thể nhẹ cân ở hai nhóm can thiệp không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng (χ^2 test, $p > 0,05$). Tỷ lệ SDD thể nhẹ cân ở hai nhóm can thiệp có xu hướng giảm sau 6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa (Mc Nemar $p > 0,05$). Ở nhóm chứng, sau 3 tháng tỷ lệ SDD nhẹ cân có xu hướng tăng, sau 6 tháng mới phục hồi về mức ban đầu.

Bảng 3.19. Thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi sau can thiệp

Thời điểm	Tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi (HAZ-Score <-2)						p ^c
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	Tổng	n, (%)	Tổng	n, (%)	Tổng	n, (%)	
T ₀	660	96 (14,5)	653	93 (14,2)	664	112 (16,9)	0,348
T ₃	660	85 (12,9) ^{1e}	651	88 (13,5)	664	94 (14,2) ^{3e}	0,794
T ₆	660	85 (12,9) ^{1e}	653	85 (13,0)	664	94 (14,2) ^{3e}	0,755

^e) χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆ p>0,05;

^e) Mc Nemar test so sánh tỷ lệ trong cùng nhóm trước và sau can thiệp ¹) p<0,05; ³) p<0,001

Tỷ lệ SDD thể thấp còi có xu hướng giảm sau can thiệp ở cả 3 nhóm, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng (χ^2 test, p> 0,05). Có sự thay đổi (giảm) về tỷ lệ SDD thể thấp còi có ý nghĩa (1,6%) ở nhóm 1 (p<0,05) và 2,7% ở nhóm 3 (p <0,001; Mc Nemar test) ở T₃ và T₆ so với T₀; không có sự chênh lệch tỷ lệ giữa T₃ và T₆.

Bảng 3.20. Thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng thể gầy còm sau can thiệp

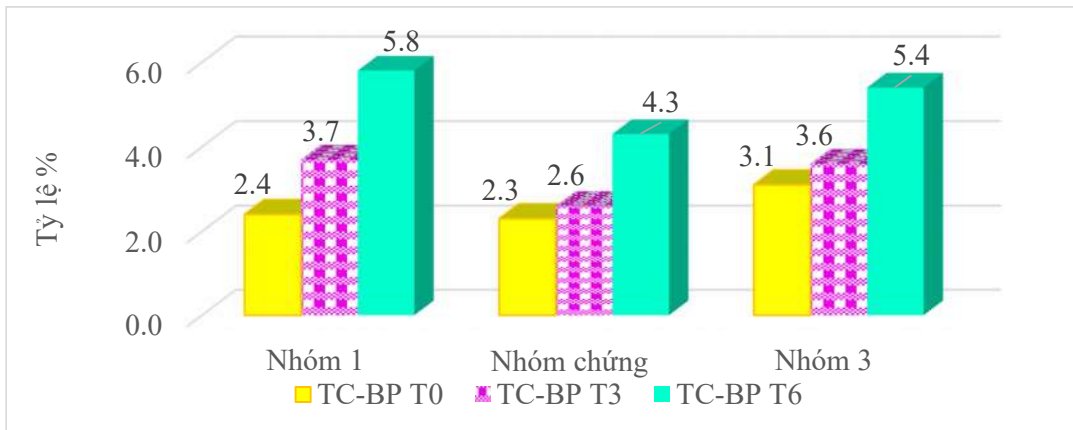
Thời điểm	Tỷ lệ suy dinh dưỡng thể gầy còm (BAZ-Score <-2)						p ^c
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	Tổng	n, (%)	Tổng	n, (%)	Tổng	n, (%)	
T ₀	660	45 (6,8)	653	37 (5,7)	664	45 (6,8)	0,627
T ₃	660	47 (7,1)	651	70 (10,8) ^{3e}	664	54 (8,1)	0,055
T ₆	660	43 (6,5)	653	58 (8,9) ^{3e}	664	50 (7,5)	0,269

^e) χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆ p>0,05;

^e) Mc Nemar test so sánh tỷ lệ trong cùng nhóm trước và sau can thiệp ¹) p<0,05; ³) p<0,001

Ở nhóm chứng, sau 3 và 6 tháng, tỷ lệ SDD thể gầy còm tăng lên rõ rệt so với trước can thiệp (Mc Nemar, p<0,001). Trong khi đó ở nhóm chứng tỷ lệ này có xu hướng tăng lên, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (Mc Nemar

$p > 0,05$). Khi so sánh giữa 3 nhóm: chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (χ^2 test $p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Hiệu quả can thiệp đối với tỷ lệ thừa cân, béo phì sau can thiệp

Có một tỷ lệ nhỏ thừa cân và béo phì ở cả 3 nhóm, tỷ lệ này có xu hướng tăng ở cả 3 nhóm sau can thiệp. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (χ^2 test, $p > 0,05$). Khi so sánh 3 nhóm cũng không khác biệt, $p > 0,05$.

3.4.3. Hiệu quả can thiệp đối với sự thay đổi chỉ số vi chất dinh dưỡng của học sinh tiểu học có nguy cơ suy dinh dưỡng thấp còi

Bảng 3.21. Thay đổi nồng độ vitamin A huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$) sau can thiệp

Thời điểm	Nồng độ vitamin A huyết thanh						P^a
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x} \pm \text{SD}$)	n	($\bar{x} \pm \text{SD}$)	n	($\bar{x} \pm \text{SD}$)	
Trước can thiệp T_0	229	1,18 \pm 0,50	236	1,13 \pm 0,34	228	1,16 \pm 0,55	0,499
Sau 3 tháng T_3	227	1,30 \pm 0,48 ^{1f,3b}	236	1,19 \pm 0,42 ^{2b}	228	1,28 \pm 0,56 ^{1f,3b}	0,034
Sau 6 tháng T_6	227	1,30 \pm 0,47 ^{2f,3b}	233	1,19 \pm 0,43 ^{1b}	226	1,28 \pm 0,44 ^{1f,3b}	0,016
Chênh $T_3 - T_0$	0,12 \pm 0,27 ^{1f}		0,06 \pm 0,28		0,12 \pm 0,24 ^{1f}		0,016
Chênh $T_6 - T_0$	0,11 \pm 0,30 ^{1f}		0,06 \pm 0,34		0,12 \pm 0,37 ^{1f}		0,082

a) ANOVA test ¹⁾ $p < 0,05$; so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

b) Paired t-test 1) $p < 0,05$; 2) $p < 0,01$; 3) $p < 0,001$ so sánh cùng nhóm trước và sau

f) t-test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

Nồng độ vitamin A huyết thanh ở mỗi nhóm đều cải thiện ở T_3 và T_6 so với trước can thiệp (T_0) có ý nghĩa (t-test ghép cặp, $p < 0,001$ với nhóm can thiệp và

$p < 0,05$ với nhóm chứng).

So sánh giữa các nhóm: Tại thời điểm T_0 không có sự khác biệt giữa 3 nhóm (ANOVA test, $p > 0,05$). Ở thời điểm T_3 và T_6 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng (ANOVA test, $p < 0,05$).

Chênh lệch hàm lượng vitamin A huyết thanh trung bình sau 3 và 6 tháng ở nhóm 1 và nhóm 3 cải thiện có ý nghĩa (t-test ghép cặp, $p < 0,001$). Khi so sánh với nhóm chứng, sự chênh lệch hàm lượng vitamin A trung bình ở 2 nhóm nghiên cứu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng sau 3 tháng (ANOVA test, $p = 0,016$).

Bảng 3.22. Thay đổi tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng sau can thiệp

Chỉ tiêu	Tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng									p^c
	Nhóm 1			Nhóm chứng 2			Nhóm 3			
	T_0	T_3	T_6	T_0	T_3	T_6	T_0	T_3	T_6	
Trẻ thiếu TVA-TLS	8 (3,5%)	4 (1,8%)	3 (1,3%)	13 (5,5%)	8 (3,4%)	11 (4,7%)	12 (5,3%)	4 (1,8%)	3 (1,3%)	$p_{T_0}=0,541,$ $p_{T_3}=0,401,$ $p_{T_6}=0,025$
Trẻ bình thường	221	223	224	213	228	222	216	224	213	
Cộng	229	227	227	236	236	233	228	228	226	
p^d	$P_{T_3-T_0}=0,344,$ $P_{T_6-T_0}=0,180$			$P_{T_3-T_0}=0,267;$ $P_{T_6-T_0}=0,804$			$P_{T_3-T_0}=0,077,$ $P_{T_6-T_0}=0,035$			

Thiếu vitamin A TLS khi hàm lượng vitamin A huyết thanh $< 0,7 \mu\text{mol/L}$

c) χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T_0 , T_3 và T_6

d) Mc Nemar test so sánh tỷ lệ trước và sau can thiệp

Tại T_0 , tỷ lệ trẻ TVA-TLS của 3 nhóm tương đương. Sau 3 tháng và 6 tháng, tỷ lệ này so với điều tra ban đầu ở nhóm 1 và 2 tuy có cải thiện nhưng chưa khác biệt (Mc Nemar test, $p > 0,05$). Tỷ lệ trẻ ở nhóm 3 giảm một cách có ý nghĩa (từ 5,3% trước can thiệp xuống 1,3% sau 6 tháng can thiệp, $p < 0,05$).

Tỷ lệ TVA-TLS sau 6 tháng can thiệp khác biệt có ý nghĩa ở nhóm 1 (1,3%) và nhóm 3 (1,3%) so với nhóm chứng (4,7%); (χ^2 test, $p < 0,05$).

Bảng 3.23. Thay đổi tỷ lệ thiếu vitamin A giới hạn sau can thiệp

Chỉ tiêu	Tỷ lệ thiếu vitamin A giới hạn									p ^c
	Nhóm 1			Nhóm chứng 2			Nhóm 3			
	T ₀	T ₃	T ₆	T ₀	T ₃	T ₆	T ₀	T ₃	T ₆	
Trẻ TVAGH	102 (44,5%)	53 (23,3%)	45 (19,8%)	107 (45,3%)	82 (34,7%)	77 (33%)	98 (43%)	53 (23,2%)	56 (24,8%)	p _{T0} =0,874, p _{T3} =0,006, p _{T6} =0,005
Trẻ bình thường	127	166	182	129	154	156	122	175	170	
Cộng	229	227	227	236	236	233	228	228	226	
p ^e	P _{T3-T0} = 0,000 P _{T6-T0} = 0,000			P _{T3-T0} = 0,006; P _{T6-T0} =0,002			P _{T3-T0} = 0,000, P _{T6-T0} =0, 000			

Thiếu vitamin A giới hạn (TVA-GH) khi hàm lượng vitamin A huyết thanh <1,05 μmol/L, do vậy, sẽ bao gồm cả trẻ thiếu vitamin A tiền lâm sàng.

^{c)} χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆

^{e)} Mc Nemar test so sánh tỷ lệ thiếu trước và sau can thiệp

Thiếu vitamin A giới hạn sau 3 tháng và 6 tháng can thiệp ở cả 3 nhóm đều được cải thiện (Mc Nemar test, p< 0,001).

Tại T₀, tỷ lệ TVA-TLS và TVA-GH của 3 nhóm tương đương. Sau 3 tháng và 6 tháng, trẻ nhóm can thiệp có cải thiện rõ rệt nguy cơ này (Anova test, p<0,01) so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm can thiệp

- **Hiệu quả với nồng độ Hb huyết thanh**

Bảng 3.24. Thay đổi nồng độ hemoglobin (g/L) sau can thiệp

Thời điểm	Nồng độ hemoglobin huyết thanh						p ^a
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	n	($\bar{x} \pm SD$)	
T ₀	229	120,9±8,5	236	120,8±8,4	228	120,5±7,7	0,839
T ₃	227	122,6±9,3 ^{2b}	236	121,0±9,0	227	122,0±9,2 ^{2b}	0,171
T ₆	227	125,7±12,0 ^{2f, 3b}	232	122,4±10,8 ^{2b}	226	124,7±10,3 ^{1f, 3b}	0,006
Chênh T ₃ – T ₀	1,6±7,9 ^{1f}		0,2±0,28		1,4±7,2 ^{2f}		0,101
Chênh T ₆ – T ₀	4,7±10,2 ^{3f}		1,7±0,34		4,2±9,2 ^{2f}		0,001

^{a)} ANOVA test so sánh nhóm chứng với 2 nhóm can thiệp cùng thời điểm

^{b)} Paired t-test 1) p<0,05; 2) p<0,01; 3) p<0,001 so sánh cùng nhóm trước và sau

f) t-test ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$; ³⁾ $p < 0,001$ so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

Tại T₀ không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 3 nhóm về nồng độ Hb (ANOVA-test, $p > 0,05$).

Trong quá trình nghiên cứu, nồng độ Hb đều được cải thiện rõ rệt ở hai nhóm can thiệp sau 3 và 6 tháng (t-test ghép cặp, $p < 0,01$). Trong khi ở nhóm chứng, sự cải thiện có ý nghĩa hàm lượng Hb chỉ có sau 6 tháng, $p < 0,01$.

Nồng độ Hb có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$) giữa 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng ở thời điểm T₆ nhưng không có sự khác biệt tại T₃ ($p > 0,05$)

Chênh lệch nồng độ Hb sau 3 tháng can thiệp có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm 1 (1,6g/L) với nhóm chứng (0,06 g/L) (t test, $p < 0,05$) và nhóm 3 (0,2 g/L) so với nhóm chứng (t test, $p < 0,01$). Có khác biệt có ý nghĩa về chênh lệch nồng độ Hb sau 6 tháng can thiệp có nhóm 1 (4,7g/L), nhóm 3 (1,7 g/L) so với nhóm chứng (0,06 g/L) (ANOVA test, $p = 0,001$).

Bảng 3.25. Hiệu quả của sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng với tình trạng thiếu máu

Thời điểm	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		p ^c
	Tổng	Thiếu máu n, (%)	Tổng	Thiếu máu n, (%)	Tổng	Thiếu máu n, (%)	
T ₀	229	51 (22,3)	236	54 (22,9)	228	56 (24,6)	0,835
T ₃	229	47 (20,5)	236	54 (22,9)	227	50 (22,0)	0,824
T ₆	227	42 (18,5)	232	55 (23,7)	226	44 (19,5)	0,340
p ^e	p _{T0-T3} = 0,644 p _{T0-T6} =0,280		p _{T0-T3} = 1,000 p _{T0-T6} =1,000		p _{T0-T3} = 0,551 p _{T0-T6} =0,104		

^{c)} χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆

^{e)} Mc Nemar test so sánh tỷ lệ thiếu vi chất dinh dưỡng trước và sau can thiệp

Trong quá trình can thiệp, tỷ lệ trẻ thiếu máu ở hai nhóm 1 và 3 có xu hướng giảm sau 3 tháng và 6 tháng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Trong khi ở nhóm chứng, tỷ lệ này không giảm, $p > 0,05$.

So sánh tỷ lệ thiếu máu giữa hai nhóm can thiệp và nhóm chứng ở các thời

điểm sau đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

- **Hiệu quả với nồng độ ferritin huyết thanh**

Bảng 3.26. Thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh sau can thiệp

Thời điểm	Hàm lượng Ferritin huyết thanh (trung vị $\mu\text{g/L}$)						p^i
	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		
	n	Trung vị	n	Trung vị	n	Trung vị	
T ₀	229	50,4 ^{1g}	236	54,7	220	49,7	0,057
T ₃	227	54,7 ^{2g, 3h}	236	63,7 ^{3h}	220	54,3 ^{2g, 2h}	0,005
T ₆	227	71,0 ^{3h}	233	62,3 ^{3h}	226	66,3 ^{3h}	0,161
Chênh T ₃ – T ₀	227	5,1	236	5,9	220	3,7	0,560
Chênh T ₆ – T ₀	227	19,6 ^{3g}	233	9,3	218	15,2 ^{1g}	0,002

ⁱ⁾ *Kruskal –Wallis test so sánh trung vị giữa 3 nhóm nghiên cứu*

^{g)} *Mann-Whitney U test so sánh trung vị giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp* ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$ ³⁾ $p < 0,001$

^{h)} *Wilcoxon test so sánh trung vị cùng nhóm ở thời điểm trước và sau can thiệp:* ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$ ³⁾ $p < 0,001$

So sánh trong từng nhóm: sau 3 tháng và 6 tháng, hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị đều tăng có ý nghĩa thống kê ở cả 3 nhóm (Wilcoxon test, $p < 0,01$).

So sánh giữa 3 nhóm: hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị ở thời điểm T₀ và T₆: không có sự khác biệt có ý nghĩa (Kruskal –Wallis test, $p > 0,05$). Ở T₃ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm can thiệp so với chứng, $p < 0,01$.

Chênh lệch hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị của học sinh tại thời điểm sau 6 tháng với trước can thiệp (T₆–T₀) ở nhóm 1, nhóm chứng và nhóm 3 khác biệt có ý nghĩa thống kê (Kruskal –Wallis test, $p < 0,01$). Chênh lệch này khác biệt ở cả 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng (Mann-Whitney U test, $p < 0,05$).

Bảng 3.27. Thay đổi tỷ lệ dự trữ sắt thấp sau can thiệp

Thời điểm	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		p ^c
	Tổng	Dự trữ sắt thấp n, (%)	Tổng	Dự trữ sắt thấp n, (%)	Tổng	Dự trữ sắt thấp n, (%)	
T ₀	229	52 (22,7)	236	33 (14,0)	220	41 (18,6)	0,052
T ₃	227	26 (11,5)	236	16 (6,8)	220	22 (10,0)	0,209
T ₆	227	11 (4,8)	233	17 (7,3)	226	17 (7,5)	0,441
p ^e	p _{T0-T3} =0,000, p _{T0-T6} =0,000		p _{T0-T3} =0,001 p _{T0-T6} =0,002		p _{T0-T3} =0,003 p _{T0-T6} =0,000		

^{c)} so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆

^{e)} Mc Nemar test so sánh tỷ lệ thiếu vi chất dinh dưỡng trước và sau can thiệp

So sánh trong từng nhóm: tỷ lệ dự trữ sắt thấp đều có cải thiện sau 3 tháng và 6 tháng ở cả ba nhóm (Mc Nemar test, p<0,0010).

- So sánh giữa ba nhóm tại các thời điểm sau 3 tháng và 6 tháng không khác biệt, (χ^2 test, p>0,05). **Hiệu quả với nồng độ kẽm huyết thanh**

Bảng 3.28. Thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$) sau can thiệp

Thời điểm	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		P ^a
	n	($\bar{x} \pm \text{SD}$)	n	($\bar{x} \pm \text{SD}$)	n	($\bar{x} \pm \text{SD}$)	
T ₀	229	9,44±2,06	236	9,71±2,10	226	9,28±2,12	0,087
T ₃	228	9,73±1,84 ^{1b}	235	9,56±2,05	227	9,66±1,97 ^{2b}	0,628
T ₆	227	10,06±2,56 ^{2b}	233	9,69±2,33	226	10,02±2,89 ^{2b}	0,238
Chênh T ₃ – T ₀	0,28±1,69 ^{2f}		-0,15±1,75		0,36±1,94 ^{2f}		0,005
Chênh T ₆ – T ₀	0,65±3,13 ^{1f}		0,00±2,99		0,75±3,49 ^{1f}		0,025

^{a)} ANOVA test ¹⁾ p<0,05; so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

^{b)} Paired t-test 1) p<0,05; 2) p<0,01; 3) p<0,001 so sánh cùng nhóm trước và sau

^{f)} t-test ¹⁾ p<0,05; ²⁾ p<0,01; ³⁾ p<0,001 so sánh nhóm chứng với nhóm can thiệp cùng thời điểm

Theo dõi từng nhóm (t-test ghép cặp): ở hai nhóm can thiệp sau 3 và 6 tháng có cải thiện hàm lượng kẽm huyết thanh có ý nghĩa, p<0,01. Nhóm chứng không có sự thay đổi có ý nghĩa về hàm lượng kẽm huyết thanh, p>0,05.

Tại thời điểm T₀, T₃ và T₆: không có sự khác biệt ý nghĩa khi so sánh 3 nhóm

về hàm lượng kẽm huyết thanh (ANOVA test, $p > 0,05$). Tuy nhiên, chênh lệch hàm lượng kẽm huyết thanh sau 3 tháng và 6 tháng ở hai nhóm can thiệp cải thiện có ý nghĩa (t-test ghép cặp, $p < 0,05$), nhóm chứng không có sự khác biệt.

Bảng 3.29. Thay đổi tỷ lệ thiếu kẽm sau can thiệp

Các chỉ số	Nhóm 1		Nhóm chứng 2		Nhóm 3		p ^c
	Tổng	Thiếu kẽm n, (%)	Tổng	Thiếu kẽm n, (%)	Tổng	Thiếu kẽm n, (%)	
T ₀	229	136 (59,4)	236	133 (56,4)	226	145 (64,2)	0,227
T ₃	228	123 (53,9)	235	139 (59,1)	227	127 (55,9)	0,522
T ₆	227	119 (52,4)	233	131 (56,2)	226	116 (51,3)	0,543
p ^e	p _{T0-T3} = 0,175 p _{T0-T6} = 0,122		p _{T0-T3} = 0,504 p _{T0-T6} = 1,000		p _{T0-T3} = 0,027 p _{T0-T6} = 0,007		

^{c)} χ^2 test so sánh tỷ lệ giữa 3 nhóm ở thời điểm T₀, T₃ và T₆

^{e)} Mc Nemar test so sánh tỷ lệ thiếu vi chất dinh dưỡng trước và sau can thiệp

Tỷ lệ thiếu kẽm ở học sinh nhóm 3 sau 3 tháng ($p < 0,05$) và 6 tháng ($p < 0,01$) cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp (Mc Nemar test);

Nhóm 1 sau 3 tháng và 6 tháng tỷ lệ thiếu kẽm tuy có giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (Mc Nemar test, $p > 0,05$);

Nhóm chứng có tỷ lệ này hầu như không đổi, $p > 0,05$.

- Phân tích hồi quy đa biến

Bảng 3.30. Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với hàm lượng vitamin A huyết thanh sau can thiệp

Các yếu tố trong mô hình (Biến độc lập)	Nhóm 1				Nhóm 3			
	T ₃		T ₆		T ₃		T ₆	
	Beta (Hệ số tiêu chuẩn)	p*	Beta (Hệ số tiêu chuẩn)	P ^a	Beta (Hệ số tiêu chuẩn)	p**	Beta (Hệ số tiêu chuẩn)	P ^b
Giới tính trẻ: nam/nữ*	- 0,041	0,380	-0,021	0,659	- 0,051	0,269	-0,045	0,331
Tuổi mẹ: <30/≥30*	0,026	0,581	0,075	0,108	0,018	0,700	0,035	0,449
Trình độ học vấn: (≤cấp 2/> cấp 2*)	0,063	0,206	0,022	0,654	- 0,018	0,716	-0,055	0,258
Kinh tế (nghèo/cận nghèo/Bình thường*)	-0,063	0,180	-0,062	0,194	- 0,134	0,004	-0,142	0,003
Nghề nghiệp mẹ (nông nghiệp/khác*)	-0,050	0,310	-0,022	0,655	0,005	0,913	0,006	0,899
Thiếu máu (có/không*)	0,125	0,007	-0,113	0,015	0,153	0,001	-0,097	0,035
Nhóm trẻ (đối chứng/can thiệp*)	-0,120	0,009	0,113	0,016	- 0,084	0,068	0,132	0,004

*) Cỡ mẫu phân tích (n): 462; $R^2 = 0,042$; Constant = 1,245

**) Cỡ mẫu phân tích (n): 462; $R^2 = 0,055$; Constant = 1,338

a) Cỡ mẫu phân tích (n): 458; $R^2 = 0,038$; Constant = 1,147.

b) Cỡ mẫu phân tích (n): 457; $R^2 = 0,060$; Constant = 1,407

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến giữa nhóm 1 với nhóm chứng cho thấy: Sau 3 tháng, có mối liên quan ngược chiều giữa tình trạng thiếu máu ($p < 0,01$ ở T₃ và $p < 0,05$ ở T₆), việc can thiệp sữa tươi tăng cường VCDD ($p < 0,001$ ở T₃ và $p < 0,05$ ở T₆) với hàm lượng vitamin A huyết thanh, sau khi kiểm soát các yếu tố giới trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, hoàn cảnh kinh tế hộ gia đình, nghề nghiệp mẹ

(linear regression, ở T₃: R²=0,042, p=0,006 và ở T₆: R² = 0,038, p=0,013).

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến giữa nhóm 3 với nhóm chứng cho thấy:

Sau 3 tháng: có mối liên quan thuận chiều giữa tình trạng thiếu máu (p<0,001), hoàn cảnh kinh tế hộ gia đình (p<0,01) với hàm lượng vitamin A huyết thanh, sau khi kiểm soát các yếu tố giới trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ và việc can thiệp sử dụng hoàn nguyên tăng cường VCDD (linear regression, R² = 0,057, p < 0,001).

Sau 6 tháng: có mối liên quan giữa tình trạng thiếu máu (p<0,01), hoàn cảnh kinh tế (p<0,01), can thiệp sử dụng hoàn nguyên tăng cường VCDD (p<0,05) với hàm lượng vitamin A huyết thanh, sau khi kiểm soát các yếu tố giới trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ (linear regression, R² = 0,060, p < 0,001).

Bảng 3.31. Mô hình hồi qui logistic đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với thiếu vitamin A giới hạn ở nhóm 1 sau can thiệp

Các yếu tố trong mô hình (Biến độc lập)	Sau 3 tháng			Sau 6 tháng		
	OR (Hiệu chỉnh)	(95%CI)	p	OR (Hiệu chỉnh)	(95%CI)	p
Giới tính trẻ: nam/nữ*	0,585	0,386 - 0,887	0,011	0,754	0,488 - 1,164	0,202
Tuổi của mẹ: < 30/ ≥30*	0,940	0,56 - 1,578	0,814	1,004	0,585- 1,722	0,988
Học vấn của mẹ (≤ cấp 2 / > cấp 2) *	1,445	0,742 - 2,814	0,279	0,809	0,433- 1,511	0,506
Kinh tế: Nghèo/cận nghèo/Bình thường*	0,652	0,402 - 1,059	0,084	0,532	0,313 -0,905	0,020
Nghề nghiệp: Nông nghiệp/khác*	0,872	0,557 - 1,364	0,548	0,726	0,457-1,154	0,176
Thiếu máu: Có/Không*	1,517	0,94 - 2,448	0,088	1,783	1,087-2,924	0,022
Nhóm trẻ: can thiệp/ Đối chứng *	0,559	0,369 - 0,847	0,006	0,559	0,322-0,768	0,002

Cỡ mẫu phân tích ở T₃: n= 463; ở thời điểm T₆ n= 459; * Nhóm so sánh

Phân tích hồi qui logistic đa biến dự đoán các yếu tố liên quan cho thấy:

Sau 3 tháng, tỷ lệ TVA-GH liên quan ngược chiều đến việc sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD ($p < 0,01$), giới tính trẻ ($p < 0,05$) sau khi kiểm soát với các yếu tố nhóm tuổi và học vấn mẹ, hoàn cảnh kinh tế, nghề nghiệp mẹ, tình trạng thiếu máu trẻ.

Sau 6 tháng, tỷ lệ TVA-GH liên quan ngược chiều đến việc sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD ($p < 0,01$), thuận chiều với tỷ lệ thiếu máu ($p < 0,05$), hoàn cảnh kinh tế ($p < 0,05$) sau khi kiểm soát với các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ.

Bảng 3.32. Mô hình hồi qui logistic đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với thiếu vitamin A giới hạn ở nhóm 3 sau can thiệp

Các yếu tố trong mô hình (Biến độc lập)	Sau 3 tháng			Sau 6 tháng		
	OR	(95%CI)	p	OR	(95%CI)	p
Giới tính trẻ: nam/nữ*	0,90	0,59 – 1,36	0,605	0,705	0,461 – 1,076	0,105
Tuổi của mẹ: <30/≥30*	0,85	0,51- 1,43	0,551	0,781	0,461- 1,323	0,358
Học vấn của mẹ (≤ cấp 2/> cấp 2) *	1,17	0,61 - 2,23	0,636	0,538	0,290 - 1,000	0,050
Kinh tế: Nghèo, cận nghèo/ Bình thường*	0,54	0,33 - 0,88	0,014	0,538	0,329 - 0,880	0,014
Nghề nghiệp: Nông nghiệp/khác*	0,96	0,60 - 1,52	0,852	1,292	0,801 - 2,086	0,294
Thiếu máu: Có/ Không*	2,15	1,35 – 3,43	0,001	2,074	1,285 - 3,346	0,003
Nhóm trẻ: can thiệp/ Đối chứng *	0,57	0,38 - 0,87	0,009	0,57	0,452 - 1,047	0,081

Cỡ mẫu phân tích (n) ở thời điểm T_3 : 463; ở T_6 : 458; *: Nhóm so sánh;

Phân tích hồi qui logistic đa biến dự đoán các yếu tố liên quan cho thấy: Sau 3 tháng, tỷ lệ TVA-GH liên quan đến việc sử dụng sữa hoàn nguyên tăng cường

VCDD ($p < 0,01$), tình trạng thiếu máu ($p < 0,001$), hoàn cảnh kinh tế ($p < 0,05$) sau khi kiểm soát với các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi và học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ.

Sau 6 tháng: tỷ lệ TVA-GH liên quan đến tình trạng thiếu máu ($p < 0,01$), hoàn cảnh kinh tế ($p < 0,05$) sau khi kiểm soát với các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ và can thiệp sử dụng sữa tăng cường VCDD.

Bảng 3.33. Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến dự đoán các yếu tố liên quan với nồng độ hemoglobin ở đối tượng nghiên cứu sau 6 tháng can thiệp

Các yếu tố trong mô hình (Biến độc lập)	Nhóm 1		Nhóm 3	
	Beta (Hệ số tiêu chuẩn)	P*	Beta (Hệ số tiêu chuẩn)	P**
Giới tính trẻ (nam/nữ*)	-0,064	0,174	-0,041	0,380
Tuổi (< 30 tuổi/ ≥30 tuổi*)	0,001	0,991	-0,027	0,575
Trình độ học vấn (cấp 2 trở xuống/trên cấp 2*)	0,045	0,377	-0,027	0,583
Hoàn cảnh kinh tế (nghèo và cận nghèo/ Bình thường*)	0,048	0,322	0,081	0,091
Nghề nghiệp mẹ (nông nghiệp/khác*)	-0,012	0,811	0,035	0,490
Nguy cơ TVA-TLS (thiếu/bình thường*)	-0,003	0,952	-0,007	0,880
Nhóm nghiên cứu (đối chứng/sữa bổ sung vi chất*)	-0,139	0,003	-0,109	0,021

*) Cỡ mẫu phân tích (n): 458; $R^2 = 0,029$; Constant = 128,05

***) Cỡ mẫu phân tích (n): 457; $R^2 = 0,022$; Constant = 127,22

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến sau 6 tháng cho thấy:

Giữa nhóm 1 với nhóm chứng, có yếu tố liên quan giữa việc can thiệp sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD ($p < 0,01$) với sự thay đổi nồng độ Hb ở học sinh tiểu học sau khi kiểm soát các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ, tình trạng nguy cơ và TVA-TLS (linear regression, $R^2 = 0,029$).

Giữa nhóm 3 với nhóm chứng cũng cho thấy có yếu tố liên quan giữa việc can thiệp sử dụng hoàn nguyên tăng cường VCDD ($p < 0,05$) với sự thay đổi hàm

lượng Hb sau khi kiểm soát các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp mẹ và hoàn cảnh kinh tế hộ gia đình, tình trạng nguy cơ và VAD-TLS (linear regression, $R^2 = 0,022$). Tuy nhiên, mối tương quan không mạnh với $r < 0,19$.

Bảng 3.34. Chỉ số ARR, RRR và NNT của sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng đối với thiếu vi chất dinh dưỡng

Tỷ lệ thiếu VCDD			ARR		RRR		NNT	
Nhóm chứng	Nhóm 1 (1)	Nhóm 3 (2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
Thiếu vitamin A tiền lâm sàng								
4,7	1,3	1,3	0,034	0,034	0,28	0,28	29	29
Thiếu vitamin A giới hạn								
33	19,8	24,8	0,13	0,082	0,60	0,75	8	12
Thiếu máu								
23,7	18,5	19,5	0,052	0,042	0,78	0,82	19	24
Thiếu kẽm								
56,2	52,4	53,1	0,038	0,049	0,93	0,91	26	20

ARR: absolute risk reduction – giảm nguy cơ tuyệt đối, RRR: Relative risk reduction – giảm nguy cơ tương đối, NNT: number needed to treat – số trẻ cần can thiệp

Giảm nguy cơ tuyệt đối (absolute risk reduction - ARR) [187] là hiệu số của nguy cơ bị thiếu VCDD nếu không uống sữa và nguy cơ bị thiếu VCDD nếu uống sữa. Đối với tình trạng thiếu vitamin A tiền lâm sàng, ARR ở nhóm 1 và nhóm 3 bằng nhau và bằng 0,034. Đối với tình trạng thiếu vitamin A giới hạn, ARR nhóm 1 là 0,13 và nhóm 3 là 0,082. Đối với tình trạng thiếu máu ARR nhóm 1 là 0,052 và nhóm 3 là 0,042. Đối với tình trạng thiếu kẽm, ARR ở nhóm 1 là 0,38 và ở nhóm 3 là 0,49.

Nguy cơ tương đối (relative risk – RR) [187] là tỷ số của nguy cơ bị thiếu VCDD nếu uống sữa và nguy cơ bị thiếu VCDD nếu không uống sữa. Giảm nguy cơ tương đối (relative risk reduction – RRR) là hiệu số của giá trị tham chiếu 1 và nguy cơ tương đối. Đối với tình trạng thiếu vitamin A tiền lâm sàng RRR ở nhóm 1 và nhóm 3 bằng nhau và bằng 0,28. Đối với tình trạng thiếu vitamin A tiền lâm sàng và thiếu vitamin A giới hạn, RRR ở nhóm 1 là 0,60 và nhóm 3 là 0,75. Đối với tình trạng thiếu máu RRR nhóm 1 là 0,78 và nhóm 3 là 0,82. Đối với tình trạng thiếu kẽm RRR nhóm 1 là 0,93 và nhóm 3 là 0,91.

Số trẻ cần được can thiệp (number needed to treat-NNT) [188] là số trẻ cần được can thiệp để giảm một trường hợp bị thiếu VCDD. Đối với tình trạng thiếu vitamin A tiền lâm sàng NNT của nhóm 1 và nhóm 3 bằng nhau và bằng 29. Đối với tình trạng thiếu vitamin A giới hạn, NNT nhóm 1 là 8 và nhóm 3 là 12. Đối với tình trạng thiếu máu, NNT nhóm 1 là 19 và nhóm 3 là 21. Đối với tình trạng thiếu kẽm NNT nhóm 3 là 26 và nhóm 2 là 20.

Chương IV. BÀN LUẬN

4.1. Xây dựng công thức tăng cường VCDD vào sữa cho trẻ em tuổi học đường

4.1.1. Sự cần thiết tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa cho trẻ em 7-10 tuổi

VCDD giúp cơ thể tạo ra các enzym, các hormon và các chất khác cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển, mà nếu thiếu chúng sẽ gây hậu quả nghiêm trọng đối với sức khỏe [15]. Thiếu VCDD gây ra gánh nặng kép về bệnh tật cho trẻ ở nhiều quốc gia với những ảnh hưởng nặng nề tới phát triển thể chất và trí tuệ cũng như làm gia tăng tỷ lệ tàn tật và tử vong [1]. Thiếu VCDD cùng với SDD vẫn đang là vấn đề YNSKCD ở các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam) [2]. Trẻ em 7-10 tuổi là giai đoạn có sự biến đổi nhanh cả về thể chất và tâm lý, giai đoạn rất dễ bị tổn thương về dinh dưỡng. Do vậy, thiếu VCDD ở lứa tuổi này thường để lại nhiều hậu quả trước mắt và lâu dài cho trẻ. SDD và thiếu VCDD ở trẻ em lứa tuổi học đường vẫn đang là vấn đề có YNSKCD.

Nhiều chiến lược có hiệu quả trong việc giảm tình trạng thiếu VCDD, trong đó chiến lược tăng cường VCDD vào thực phẩm [9]. Đây là một trong những biện pháp can thiệp có tính bền vững. Theo khuyến cáo của WHO thì sữa là một trong những nhóm thực phẩm cần thiết trong bữa ăn hàng ngày của trẻ. Sữa là thực phẩm thông dụng cho trẻ em, dễ hấp thu, thường giàu protein, chất béo, chất bột đường, chứa nhiều loại VCDD. Sữa là một loại thực phẩm để tăng cường nhiều loại VCDD, đáp ứng yêu cầu cơ bản của “*thực phẩm mang*”[94]: sử dụng rộng rãi, đặc biệt là được nhóm đối tượng trẻ em tuổi học đường sử dụng; tiêu thụ thường xuyên hàng ngày với mức tiêu thụ tương đối hằng định; sản xuất tập trung với số lượng lớn để có thể kiểm soát được chất lượng và hàm lượng VCDD; Quy trình sản xuất không phức tạp; Có mạng lưới phân phối rộng rãi... Tuy nhiên, sữa có nhược điểm là hàm lượng các VCDD không cao, vì vậy tăng cường VCDD vào sữa giúp khắc phục nhược điểm này. Sữa tăng cường VCDD được chấp nhận rộng rãi như một can thiệp để cung cấp thêm VCDD với sự đồng thuận cao [143].

4.1.2. Lựa chọn sữa để tăng cường vi chất dinh dưỡng

Hiện nay trên thị trường có nhiều loại sữa với thành phần khác nhau, hình thức đóng gói khác nhau, hướng tới đối tượng sử dụng khác nhau (sữa cho bà mẹ, cho trẻ sơ sinh, cho bệnh lý...). Để tăng cường VCDD vào sữa, đầu tiên cần lựa chọn loại sữa sử dụng. Trong nghiên cứu, với đối tượng sử dụng là trẻ em 7-10 tuổi, sữa được lựa chọn để tăng cường VCDD là sữa tươi tiệt trùng và sữa hoàn nguyên tiệt trùng, hai loại sữa được sử dụng phổ biến cho nhiều đối tượng và lứa tuổi khác nhau trên thị trường.

Sữa tươi tiệt trùng là sản phẩm được chế biến chủ yếu từ sữa tươi nguyên liệu, đã qua tiệt trùng, có thời hạn sử dụng lên tới 12 tháng. Sữa tươi tiệt trùng theo quy định trong tiêu chuẩn QCVN 5-1:2010/BYT thì có thể được bổ sung đường và các loại nguyên liệu khác nên thích hợp để tăng cường VCDD.

Sữa hoàn nguyên còn gọi là sữa tiệt trùng được chế biến bằng cách bổ sung nước với một lượng cần thiết vào sữa dạng bột, sữa cô đặc hoặc sữa tươi cô đặc để thiết lập lại tỷ lệ nước và chất khô thích hợp. Sữa loại này cũng có thể được tăng cường VCDD theo quy định của Bộ Y tế. Sữa tiệt trùng được lựa chọn vì là loại sữa phổ biến sử dụng cho trẻ em lứa tuổi học đường trên thị trường.

Việc lựa chọn loại sữa trên có thời hạn bảo quản dài và phổ biến sử dụng cho trẻ em trên thị trường giúp cho nghiên cứu có khả năng nhân rộng kết quả và áp dụng vào thực tiễn. Cả hai loại sữa này được đóng hộp quy cách 180ml/hộp và 100 ml/hộp. Trong công thức này, nghiên cứu lựa chọn sữa được đóng gói quy cách 180ml/hộp do cân nhắc mức năng lượng bổ sung từ sữa vào khẩu phần cho trẻ em đạt mức NCDDKN.

4.1.3. Xây dựng công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa

Nghiên cứu này trước hết chọn tiếp cận theo hướng bổ sung đa VCDD vào trong sữa cho trẻ em tuổi học đường. Khi chế độ ăn nghèo nàn, đơn điệu, cơ thể cũng thường thiếu nhiều loại VCDD hơn là một loại đơn lẻ, các VCDD lại thường có sự tương tác với nhau trong cơ thể [130]. Ở trẻ em nói chung, thiếu vi chất thường là thiếu đa VCDD, đi kèm tình trạng SDD (đặc biệt ở nông thôn, vùng nghèo) [5].

Đối với trẻ tuổi học đường, can thiệp đa vi chất mang lại lợi ích về tình trạng VCDD, sức khỏe, tăng trưởng và phát triển trẻ em; can thiệp đa VCDD có hiệu quả hơn một VCDD đơn lẻ [55],[132].

Bước tiếp theo là chọn loại VCDD trong công thức tăng cường VCDD vào sữa đã cập nhật các hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới, và hướng dẫn của Nhóm quốc tế về bột tăng cường VCDD vào thực phẩm cho trẻ em.

Các loại VCDD và hàm lượng của từng loại VCDD đã được đối chiếu so sánh với sản phẩm bột tăng cường VCDD cho trẻ em 3-5 tuổi đã được nghiên cứu thành công và sản xuất thành sản phẩm thương mại với tên thương hiệu là Bibomix. Bột tăng cường VCDD cho trẻ em Bibomix có chứa 21 loại vitamin và khoáng chất khác nhau.

Những nghiên cứu, điều tra về thực trạng dinh dưỡng của trẻ em tuổi học đường ở Việt Nam và trên thế giới đã được sử dụng để xác định các loại VCDD hay bị thiếu [49][61]. Khẩu phần ăn của người dân Việt Nam thường thiếu nhiều loại VCDD. Khẩu phần ăn của trẻ ở Thái Nguyên cũng cho thấy không có loại vi chất dinh dưỡng nào đáp ứng đủ 100% nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị. Do vậy, nghiên cứu này đã lựa chọn 21 loại vitamin và khoáng chất để tăng cường VCDD vào sữa, trong đó có 2 chất khoáng đa lượng (calci, phospho), 6 chất khoáng vi lượng (sắt, kẽm, đồng, i ốt, selen, magie), 13 loại vitamin khác nhau (vitamin A, D, E, K, B1, B2, B3, acid pantothenic, B6, biotin, acid folate, B12 và vitamin C).

Hàm lượng của từng loại VCDD được xác định bằng cách cập nhật các hướng dẫn của WHO, UNICEF, và bảng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam để tính toán mức đáp ứng cho nhu cầu của trẻ. Đồng thời cũng tham khảo các văn bản của USDA, FDA để khẳng định loại và hàm lượng VCDD tăng cường vào sữa là an toàn, có hiệu quả.

Công thức này cho thấy đã có hiệu quả giúp bổ sung VCDD, cải thiện chất lượng khẩu phần ăn cho trẻ em tuổi học đường, đáp ứng NCDDKN. Sử dụng 2 hộp sữa một ngày có thể cung cấp 43-50% NCKN về Vitamin A, 60-75% nhu cầu sắt, 54% nhu cầu acid folic, 72-77% nhu cầu kẽm và nhiều VCDD khác, đã khắc phục được nhược điểm của sữa là tỷ lệ các VCDD không cao, và có thể đáp ứng nhu cầu

đinh dưỡng cần thiết cho học sinh tiểu học trong những giai đoạn phát triển quan trọng. Công thức này cũng tương đương với các nghiên cứu tăng cường VCDD vào các thực phẩm khác nhau thường có chứa các VCDD ở mức 50-100% NCDDKH [55]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây chưa cập nhật các quy định mới nhất của WHO, UNICEF, và các nghiên cứu tại Việt Nam cũng chưa cập nhật các quy định tại Việt Nam như bảng NCDDKH người Việt Nam. Việc sử dụng nhiều loại VCDD kế thừa các nghiên cứu cho thấy các VCDD trong công thức này bổ trợ lẫn nhau có thể cho tác dụng vượt trội so với tăng cường đơn lẻ một hoặc một vài VCDD như cả sắt và vitamin A đều giúp tăng hàm lượng Hb huyết thanh.

- **Quy trình sản xuất sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng**

Sau khi công thức tăng cường VCDD vào sữa được xây dựng xong, được chuyển giao để sản xuất mẫu. Sữa tăng cường đa VCDD theo phương pháp khuấy trộn, sản xuất trên dây chuyền công nghiệp hiện đại, đóng trong hộp 180 ml và được Cục An toàn Thực phẩm, Bộ Y tế cấp phép.

4.1.4. Cảm quan sản phẩm sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng

Sữa là một loại thực phẩm ở dạng lỏng nên việc đánh giá, lựa chọn và sử dụng nó trước hết được xác định trực quan thông qua các cơ quan cảm giác. Các tính chất cảm quan của thực phẩm có vị trí quan trọng đối với chất lượng của một sản phẩm cũng như có tính chất quyết định việc sử dụng nó của người tiêu dùng.

Quá trình sản xuất mẫu có đánh giá cảm quan về màu sắc, mùi, vị của sữa tăng cường VCDD cho thấy không có sự thay đổi về màu sắc, mùi vị. Sau 3 tháng sử dụng sữa tăng cường VCDD, với tổng số 360 trẻ em tham gia đánh giá, tỷ lệ trẻ cho ý kiến về cảm quan (màu sắc, mùi, cảm giác ngon, cảm giác thích) đều từ thích tới cực kỳ thích đối với sữa tăng cường VCDD chiếm từ 97% tới 100%. Tỷ lệ này không khác biệt về trẻ nam hay nữ, không khác biệt giữa hai loại sữa tươi tiệt trùng và sữa hoàn nguyên tiệt trùng. Tỷ lệ không thích rất thấp (từ 0 tới 1,7%). Điều đó phản ánh tính chất của sữa không thay đổi. Đây là cơ sở bảo đảm cho sự chấp nhận và sử dụng sữa rộng rãi của thị trường. Trên thực tế, số trẻ em tham gia nghiên cứu đều có mức tiêu thụ sản phẩm sữa trên 80%.

Kết quả này cũng tương đương kết quả của một số nghiên cứu cảm quan tăng cường VCDD vào các thực phẩm khác. Nghiên cứu của Trần Khánh Vân sử dụng 02 loại gạo tăng cường hỗn hợp VCDD khác nhau, trên 2 nhóm đối tượng là phụ nữ và trẻ em tiểu học, tại Việt Nam và Campuchia cho thấy cả hai loại gạo tăng cường VCDD đều được đối tượng chấp nhận tốt [189]. Nghiên cứu của Rai tăng cường VCDD vào gạo ở Nepal sử dụng vitamin A, vitamin B1, vitamin B12, folic acid, sắt và kẽm [190] cũng cho thấy không có sự thay đổi về các chỉ tiêu cảm quan.

Nghiên cứu của Tsikritzi ghi nhận tăng cường 21 loại VCDD vào bánh quy [168] không làm thay đổi tính chất cảm quan màu sắc, mùi vị của sản phẩm, không làm thay đổi thị hiếu của người cao tuổi với bánh quy tăng cường VCDD.

Kết quả này tương đương các nghiên cứu về sữa và chế phẩm của sữa khi tăng cường VCDD, trong đó cũng không thấy có sự thay đổi về các chỉ tiêu cảm quan như màu sắc, mùi vị, cảm giác ngon. Nghiên cứu của Osman tại Hy Lạp, tăng cường VCDD vào sữa chua làm từ sữa trâu với hỗn hợp sắt, kẽm và acid ascorbic với liều lượng lần lượt là 17% đến 83% và 14% đến 25% NCDDKN không làm thay đổi tính chất cảm quan và hàm lượng lợi khuẩn trong sản phẩm này [191]. Nghiên cứu của Gaur sử dụng Chlash là một loại đồ uống truyền thống ở Ấn độ có thành phần chính là sữa chua tăng cường hỗn hợp vitamin A, D, folic acid, sắt, kẽm, Iod cho thấy không có sự thay đổi về tính chất lý hóa của đồ uống này. Ngoài ra, bình thường loại đồ uống này có thay đổi độ nhớt theo thời gian và nhiệt độ cao trong quá trình bảo quản nhưng với Chlash tăng cường VCDD thì đã có thêm ưu điểm là không thay đổi độ nhớt trong điều kiện bảo quản tương đương [192].

Kaushik nghiên cứu tăng cường hỗn hợp calci (loại calci phosphat và calci citrate) và vitamin D₂ vào sữa chua [193] không thấy có sự thay đổi về độ pH và màu sắc, mùi vị của sản phẩm. Tuy nhiên, nếu sử dụng calci phosphat thì lợi khuẩn tăng trưởng chậm hơn, độ đặc của sản phẩm giảm. Điều này không xảy ra khi sử dụng calci citrate. Kết quả này gợi ý việc lựa chọn sử dụng các loại hợp chất VCDD khác nhau khi tăng cường vào thực phẩm và thử nghiệm là rất quan trọng. Công

thức trong nghiên cứu này đã cân nhắc tới các loại chất VCDD khác nhau trước khi đưa vào sản xuất và kết quả là tỷ lệ trẻ có cảm giác ngon đối với sản phẩm rất cao.

Jalili tiến hành nghiên cứu tăng cường vào phô mai Feta làm từ sữa bò một trong các loại hợp chất sắt gồm ferrous sulfate (FeSO_4), ferric chloric (FeCl_3) hoặc ferrous sulfate được bao vi nang rất nhỏ cùng với vitamin C hoặc không có vitamin C [194]. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về các tính chất hóa học (chất béo, độ ẩm, chất đạm, độ acid), và calci ở sản phẩm.

Thực tế, có nhiều loại sữa bột cho trẻ nhóm dưới 5 tuổi được tăng cường nhiều loại VCDD cũng có cảm quan tốt về màu sắc, mùi vị. Tuy nhiên, đánh giá cảm quan thị hiếu của trẻ em tuổi học đường về sữa tăng cường 21 loại VCDD khác nhau thì chưa có tác giả nào công bố. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, ít nhất 97% trẻ em thích màu sắc, mùi, vị, cảm giác ngon đối với sữa tăng cường VCDD.

Nghiên cứu về thị hiếu của trẻ tuổi học đường này cho thấy sữa tăng cường VCDD được chấp nhận cao, đáp ứng với thị hiếu của trẻ, có thể sản xuất rộng rãi. Một sản phẩm có hiệu quả cải thiện tình trạng dinh dưỡng nhưng không đáp ứng được yêu cầu, làm thay đổi cảm quan hoặc không được đối tượng chấp nhận thì cũng khó có thể đem lại hiệu quả mong muốn do đối tượng từ chối sử dụng.

Sản phẩm sau đó được nghiên cứu đánh giá hiệu quả chỉ số nhân trắc, chỉ số tình trạng VCDD cho thấy công thức cho kết quả tốt cải thiện tình trạng dinh dưỡng và VCDD ở trẻ em tiểu học thấp còi và có nguy cơ thấp còi.

4.1.5. Vấn đề an toàn về liều lượng vi chất dinh dưỡng tăng cường vào sữa

Tiêu thụ quá nhiều một số loại vitamin và chất khoáng có thể gây ra những hậu quả bất lợi về sức khỏe và sự phát triển ở một số cá nhân và cộng đồng. Đây là thử thách đối với các can thiệp dự phòng cung cấp đa VCDD cho cộng đồng. Do vậy, công thức tăng cường VCDD đã dựa trên cơ sở khoa học của nhiều tài liệu tham khảo có uy tín trong nước và quốc tế, các quy định của nhà nước, tham khảo các sản phẩm với sự hỗ trợ của các chuyên gia quốc tế để xác định loại VCDD, hàm lượng VCDD, loại hợp chất VCDD và số lượng sữa sử dụng cho mỗi trẻ.

Nhu cầu VCDD khuyến nghị là lượng ăn vào của một VCDD đảm bảo đáp ứng nhu cầu hàng ngày về VCDD đó cho hầu hết (97,5%) các cá thể trong quần thể khỏe mạnh [172]. Giới hạn tiêu thụ tối đa (tolerable upper intake level – UL) là lượng ăn vào tối đa của VCDD đó mà không có nguy cơ gây ra các tác hại đối với cơ thể của hầu hết (97,5%) cá thể trong quần thể khỏe mạnh theo nhóm tuổi và giới. Giới hạn tiêu thụ tối đa khác nhau cho từng loại VCDD khác nhau và được áp dụng cho những người khỏe mạnh [195]. Giới hạn tiêu thụ tối đa thường cao hơn mức nhu cầu VCDD khuyến nghị ít nhất là 3 lần (ví dụ đối với I ốt). Một số VCDD chưa có bằng chứng về việc tiêu thụ quá mức có thể ngộ độc hoặc hậu quả bất lợi cho sức khỏe nên không đặt mức giới hạn tiêu thụ tối đa. Giới hạn tiêu thụ tối đa không đồng nghĩa với mức gây độc, mà là mức mà con người không nên tiêu thụ thường xuyên [196]. Để đảm bảo các lợi ích tối ưu cho sức khỏe, không nên tiêu thụ nhiều, vượt quá mức nhu cầu VCDD khuyến nghị trong một thời gian dài mặc dù ngưỡng gây ra các hậu quả xấu đối với sức khỏe, tăng trưởng và phát triển thường cao hơn giới hạn tiêu thụ tối đa nhiều lần.

Công thức tăng cường VCDD này có mức đáp ứng nhu cầu VCDD nằm trong giới hạn chưa tới 100% của NCDDKN nên hoàn toàn an toàn. Tuy nhiên, khi mở rộng kết quả nghiên cứu áp dụng cho quần thể nhiều trẻ em hơn, việc có các điều tra cung cấp số liệu về giá trị dinh dưỡng của khẩu phần ăn, tình trạng dinh dưỡng, tình trạng VCDD trước khi triển khai và việc theo dõi, giám sát trong suốt quá trình cho trẻ em uống sữa là cần thiết [197]. Sữa tăng cường VCDD chỉ bổ sung thêm giá trị dinh dưỡng cho bữa ăn mà không thay thế bữa ăn, nên trẻ em vẫn phải ăn thêm các thực phẩm đa dạng khác để đảm bảo cung cấp đủ nhu cầu VCDD cho cơ thể.

4.1.6. Vấn đề về năng lượng và mức tiêu thụ sữa

Nghiên cứu này cho trẻ uống 2 hộp sữa (180 ml/hộp) tăng cường VCDD trong 1 ngày, đã thêm vào 285 kcal cho tổng số năng lượng của trẻ. Với số năng lượng bổ sung từ sữa này, khẩu phần của trẻ đã được nâng lên 1801 kcal về cơ bản đáp ứng 100% NCDDKN về năng lượng so với tại thời điểm điều tra ban đầu. Đối với trẻ trong nghiên cứu này hầu như không có vấn đề về tiêu thụ quá mức năng

lượng đặt ra. Trong nghiên cứu, tại thời điểm trước khi can thiệp có một tỷ lệ nhỏ trẻ bị thừa cân và béo phì. Tỷ lệ thừa cân và béo phì tăng lên ở cả 3 nhóm tại các thời điểm T₃ và T₆ nhưng không có ý nghĩa giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng. Như vậy, chưa thể kết luận lượng sữa tiêu thụ thêm ở mức 2 hộp/ngày làm quá mức tiêu thụ năng lượng dẫn tới thừa cân, béo phì ở trẻ. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Kling trên 125 trẻ từ 3-5 tuổi, sử dụng sữa với các đậm độ năng lượng và mức tiêu thụ khác nhau làm tăng mức tiêu thụ sữa nhưng không làm thay đổi tổng mức tiêu thụ năng lượng trong ngày của trẻ. Kling sử dụng hai loại sữa đậm độ năng lượng thấp (1% chất béo), và sữa đậm độ năng lượng cao (3,25% béo) với mức tiêu thụ là 183g (100%) sữa/ngày và 275g sữa/ngày (150%) cho thấy sử dụng sữa tăng 150% sữa đậm độ năng lượng cao có làm tăng năng lượng từ sữa lên 49±4 kcal (63%, p<0,0001). Tuy nhiên, lượng thức ăn giảm đi ở nhóm trẻ uống sữa có đậm độ năng lượng cao so với nhóm trẻ uống sữa có đậm độ năng lượng thấp, cho nên tổng năng lượng từ thức ăn và sữa của hai nhóm không có sự khác biệt [198].

Mặt khác, chỉ số BMI giữa hai nhóm can thiệp không khác biệt ở các thời điểm T₃ và T₆ cho thấy sử dụng hai loại sữa tươi và sữa hoàn nguyên không có ảnh hưởng khác nhau tới tình trạng thừa cân và béo phì ở trẻ. Kết quả này cho thấy, nguyên nhân dẫn tới thừa cân béo phì ở trẻ em tuổi học đường cần phải được nghiên cứu thêm. Hai loại sữa sử dụng trong nghiên cứu đều là sữa toàn phần, có đường, do vậy cũng cần có thêm các nghiên cứu dài hơn tìm hiểu ảnh hưởng của việc tiêu thụ đường trong sữa tới sự phát triển thừa cân và béo phì ở trẻ.

Sản phẩm sau đó được nghiên cứu đánh giá hiệu quả chỉ số nhân trắc, chỉ số tình trạng VCDD cho thấy công thức cho kết quả tốt cải thiện tình trạng dinh dưỡng và VCDD ở trẻ em tiểu học thấp còi và có nguy cơ thấp còi.

Vấn đề an toàn trên thực tế sử dụng: trong 6 tháng 2 nhóm can thiệp và 6 tháng sau đó của nhóm chứng, với tổng số 2094 trẻ uống sữa với số lượng 2 hộp/ngày, 7 ngày/tuần, không ghi nhận những phản ánh bệnh tật bất thường có nguyên nhân từ việc sử dụng sữa.

4.2. Một số đặc điểm khẩu phần và tình trạng dinh dưỡng của học sinh trước can thiệp

- Đặc điểm khẩu phần

Kết quả điều tra khẩu phần của trẻ em từ 7-10 tuổi ở Phú Bình tại thời điểm trước can thiệp cho thấy khẩu phần tương đồng ở cả 3 nhóm về mức cung cấp protid, glucid, lipid, vitamin và khoáng chất). Ở cả 3 nhóm trẻ, khẩu phần chỉ đạt 72% (nhóm chứng) cho tới 82% (nhóm 3) và 87% (nhóm 1) NCDDKN. Không có loại VCDD nào trong khẩu phần đáp ứng đủ NCDDKN. Một số loại VCDD như vitamin A chỉ đáp ứng 43% tới 57%, kẽm đạt 48% tới 57%, và sắt chỉ đạt 66% tới 85% nhu cầu khuyến nghị hàng ngày.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Giang về kẽm, nhưng thấp hơn về sắt và vitamin A. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Giang cho thấy trẻ em trong độ tuổi 7-10 tuổi của Thái Nguyên có khẩu phần với mức đáp ứng vitamin A là 84%, kẽm là 54,9% và là sắt 64,5% so với NCDDKN hàng ngày [199]. Cả hai kết quả đều cho thấy khẩu phần ăn của trẻ hoàn toàn không đáp ứng được nhu cầu năng lượng và đặc biệt về VCDD.

Như vậy, việc bổ sung VCDD và năng lượng bù đắp phần thiếu hụt trong khẩu phần của trẻ em tuổi học đường ở Phú Bình là hết sức cần thiết. Sữa có tăng cường VCDD cho học sinh trong trường học được cho là một trong những biện pháp có hiệu quả để cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho trẻ em tuổi học đường có nguy cơ SDD và thiếu VCDD.

- Tình trạng dinh dưỡng

+ *Về một số chỉ số nhân trắc:*

Điều tra 2.094 học sinh tiểu học từ lớp 2-4 của 5 xã của huyện Phú Bình cho thấy tuổi trung bình của học sinh tiểu học là 102,8 tháng tuổi. Cân nặng trung bình chung 2 giới là 22,6 kg; cao hơn so với kết quả điều tra năm 2011 tại Phổ Yên, Thái Nguyên (21,4kg) [199]. Chiều cao trung bình chung 2 giới là 122,9 cm cao hơn so

với kết quả điều tra của Lê Văn Giang (121,1cm) [199]. BMI trung bình của học sinh là 14,8 5kg/m².

Trong nghiên cứu, các chỉ số nhân trắc Z-Score CN/T; Z-Score CC/T; Z-Score BMI/T cao hơn chỉ số các chỉ số Z-Score trong nghiên cứu tại huyện Phổ Yên năm 2011 [199].

Điều này cho thấy ở các xã miền núi của Thái Nguyên, các chỉ số dinh dưỡng như chiều cao, cân nặng, Zscore cũng được cải thiện theo thời gian, phản ánh hiệu quả của các nỗ lực cải thiện tình trạng dinh dưỡng trẻ em và chất lượng cuộc sống đã được nâng cao hơn trước.

+ *Tình trạng suy dinh dưỡng:*

Theo WHO, tỷ lệ SDD chỉ được tính ở trẻ dưới 10 tuổi [200]. Trong số 2.094 trẻ, có 1.973 trẻ dưới 10 tuổi được đưa vào phân tích tình trạng SDD thể nhẹ cân. Tỷ lệ SDD thể nhẹ cân ở học sinh nam và học sinh nữ cao hơn tỷ lệ ở học sinh nam tiểu học và học sinh nữ của huyện Nam Đàn, Nghệ An năm 2013 [167]. Kết quả trên tương đương với kết quả Tổng điều tra dinh dưỡng năm 2009 với tỷ lệ SDD thể nhẹ cân 25,9% ở trẻ nam và 22,6% ở trẻ nữ; chung 2 giới trẻ từ 5-10 tuổi là 24,2% [51].

Tỷ lệ SDD thể thấp còi ở học sinh nam 6 trường tiểu học tương đương tỷ lệ ở học sinh nam tiểu học của huyện Nam Đàn, Nghệ An, và ở học sinh nữ thấp hơn so với học sinh nữ huyện Nghĩa Đàn [167]. Tỷ lệ SDD thấp còi chung của cả 2 giới là 17,5%, cao hơn so với tỷ lệ thấp còi của học sinh lứa tuổi 6-9 tuổi của 6 tỉnh thành của Việt Nam theo điều tra SEANUT năm 2011 (15,6%)[201]. Sự khác biệt này là do miền núi phía bắc thường có tỷ lệ SDD thấp còi cao, trong khi điều tra SEANUT tiến hành ở 6 tỉnh phần lớn là đồng bằng nơi có tỷ lệ SDD thấp còi thấp hơn.

Kết quả trên thấp hơn kết quả của Tổng điều tra dinh dưỡng năm 2009 ở trẻ 5 – 10 trên cả tỷ lệ SDD thấp còi ở trẻ nam, ở trẻ nữ và 2 giới chung tuổi [51]. Kết quả thấp hơn này phản ánh các nỗ lực giảm tỷ lệ SDD thấp còi ở trẻ em nói chung, đồng thời có thể do lứa tuổi của trẻ lớn hơn, có sự cải thiện chiều cao hơn.

Tỷ lệ SDD thể gầy còm ở học sinh nam là 7,9% và học sinh nữ là 8,3%, chung cả 2 giới là 8,1% thấp hơn nghiên cứu tại Nghĩa Đàn [167]. Kết quả trên cũng

thấp hơn kết quả của Tổng điều tra dinh dưỡng năm 2009 [51]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ SDD thể nhẹ cân, thấp còi, gầy còm và tỷ lệ thừa cân béo phì giữa học sinh nam và học sinh nữ. Kết luận này giống với nghiên cứu tại Nghệ An năm 2014.

Cần phải ghi nhận (tuy tỷ lệ còn thấp) tình trạng thừa cân và béo phì trong nghiên cứu. Tỷ lệ thừa cân ở học sinh nam 6 trường tiểu học huyện Phú Bình là 2,9% và học sinh nữ là 2,1%, chung 2 giới là 2,5%. Tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ 3,3% và ở học sinh nữ là 3,5%, tỷ lệ chung là 3,4% trong nghiên cứu của Bùi Thị Nhung, tiến hành trên tiến hành trên trẻ tiểu học năm 2013 [167].

Như vậy, khẩu phần không đáp ứng NCDDKN, thiếu hụt VCDD, tình trạng SDD của học sinh tiểu học 5 xã là vấn đề có YNSKCD, đòi hỏi phải có sự can thiệp để cải thiện tình trạng dinh dưỡng và VCDD.

4.3. Hiệu quả sử dụng sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng đối với sự thay đổi chỉ số nhân trắc

Trường học là một môi trường thực tiễn giúp cung cấp các giải pháp can thiệp tích hợp, chẳng hạn như các bữa ăn đủ dinh dưỡng, sự bổ sung hoặc tăng cường vi chất... để cải thiện sức khỏe của học sinh. Ở Việt Nam, bữa ăn của trẻ lứa tuổi học đường phụ thuộc vào bữa ăn gia đình, thiếu và mất cân đối về giá trị các chất dinh dưỡng là những yếu tố dẫn đến thiếu các VCDD ở trẻ. Gần 80% dân số nước ta sống ở nông thôn, nơi chưa có mạng lưới nhà ăn học đường cho bậc học này. Bữa ăn gia đình mới đạt khoảng 84% nhu cầu năng lượng và 87% nhu cầu protein; nguồn protein động vật trong bữa ăn còn thấp, đặc biệt là chất béo ở vùng nông thôn rất thấp (chỉ 6 – 8% năng lượng khẩu phần, trong khi yêu cầu chiếm từ 20 – 25%) [50].

Trong nghiên cứu, so sánh các chỉ số của trẻ theo tháng tuổi, cân nặng, chiều cao, chỉ số WAZ, HAZ, WHZ score trước khi can thiệp không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm can thiệp và nhóm chứng (bảng 3.11). Sau khi can thiệp cho trẻ uống sữa tăng cường VCDD, một số chỉ số nhân trắc của trẻ đã được cải thiện rõ rệt.

- Hiệu quả của sữa tăng cường VCDD tới cân nặng của trẻ

Tại thời điểm T_0 (trước can thiệp), cân nặng của cả 3 nhóm học sinh tương đương nhau ($p > 0,05$). Theo thời gian, cân nặng của 3 nhóm học sinh (so sánh trước sau) đều cải thiện có ý nghĩa sau 3 tháng và 6 tháng can thiệp, phù hợp với lứa tuổi trẻ học đường đang phát triển về cân nặng. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Saptawati năm 2009 trên 245 trẻ em tuổi học đường ở Indonesia, trong đó cân nặng theo tuổi tăng có ý nghĩa ở cả hai nhóm uống sữa tăng cường VCDD và không tăng cường VCDD [164].

Khi so sánh cân nặng giữa 3 nhóm, sữa tăng cường VCDD đã cải thiện đáng kể cân nặng trẻ, biểu hiện nhóm học sinh có can thiệp hai loại sữa đều có mức tăng về cân nặng cao hơn so với nhóm chứng sau 3 tháng ($p < 0,01$) và 6 tháng ($p < 0,05$). Tương tự, chênh lệch cân nặng của hai nhóm can thiệp có sự khác biệt rõ rệt với nhóm chứng sau can thiệp 3 tháng và 6 tháng (ANOVA-test, $p < 0,001$).

Kết quả trên tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Ninh can thiệp thức uống Milo hàng ngày cho trẻ 7-8 tuổi trong vòng 16 tuần đã tăng cân 1,8 kg so với 1,4 kg nhóm chứng [202]. Một nghiên cứu khác ở Bắc Ninh can thiệp trên 150 trẻ được sử dụng sữa tăng cường VCDD hàng ngày cho thấy cân nặng có xu hướng tăng hơn so với nhóm chứng [166]. Kết quả cũng tương đương nghiên cứu của Lê Thị Hợp cho trẻ tuổi tiền học đường ở nông thôn, sử dụng sữa PediaPlus và sữa bò có hiệu quả tích cực trong cải thiện tình trạng cân nặng (tăng 0,7 kg sau 2 tháng và 1,2 kg sau 4 tháng) nhóm dùng PediaPlus [203]. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đương với nghiên cứu của Shartrugna trên trẻ 6-16 tuổi tại Ấn độ, trong đó cân nặng của trẻ ở nhóm can thiệp cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng [204].

Không có sự khác biệt về hiệu quả của 2 loại sữa tăng cường VCDD tới tình trạng cân nặng của trẻ.

- Hiệu quả sữa tăng cường VCDD tới chiều cao của trẻ

Chiều cao tại thời điểm T_0 của 3 nhóm học sinh không khác biệt, $p > 0,05$. Sau 3 tháng và 6 tháng nghiên cứu, chiều cao của mỗi nhóm học sinh (so sánh trước sau) đều tăng có ý nghĩa. Kết quả này tương đương với nghiên cứu trên 245 trẻ SDD

thiếu cân ở Indonesia năm 2009, khi chiều cao của cả hai nhóm uống sữa tăng cường VCDD hoặc không tăng cường VCDD đều tăng có ý nghĩa [164].

Hiệu quả của sữa tăng cường VCDD tới chiều cao của trẻ thể hiện rõ khi so sánh giữa các nhóm học sinh. Tại thời điểm sau 3 tháng và 6 tháng, chiều cao của 2 nhóm can thiệp đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Tương ứng mức chênh chiều cao ở hai nhóm can thiệp đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa. Sau 3 và 6 tháng, chiều cao của nhóm 1 tăng được tương ứng (1,57 cm và 3,29 cm), nhóm 3 tăng được (1,68 cm và 3,38 cm) chênh có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (1,4cm và 3,07cm) (ANOVA test, $p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Bùi Thị Nhung trên trẻ mẫu giáo và tiểu học: chiều cao của nhóm can thiệp bằng sữa tăng cường VCDD được cải thiện hơn so với nhóm chứng (chiều cao nhóm can thiệp tăng 0,4cm cao hơn so với nhóm chứng) [167].

Không có sự khác biệt về hiệu quả của 2 loại sữa tăng cường VCDD tới chiều cao của trẻ.

- Hiệu quả của sữa tăng cường VCDD tới chỉ số BMI: Chỉ số BMI ở hai nhóm can thiệp cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Kết quả này tương đương nghiên cứu của Hyder năm 2007 trên trẻ gái vị thành niên ở Bangladesh cho thấy cải thiện chỉ số BMI trong thời gian 6 tháng sau khi sử dụng đồ uống tăng cường vi chất dinh dưỡng ($p < 0,01$) [179].

Không có sự khác biệt về các chỉ số chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI giữa 2 nhóm can thiệp ($p > 0,05$) ở các thời điểm T_0 , T_3 , và T_6 . Kết quả này cho thấy hai loại sữa có ảnh hưởng như nhau tới tình trạng dinh dưỡng của học sinh.

- Hiệu quả sữa tăng cường VCDD tới chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi

Tại thời điểm trước can thiệp, 3 nhóm học sinh tiểu học không có sự khác biệt về chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi.

Theo thời gian, có sự khác biệt về thay đổi chỉ số giữa hai nhóm can thiệp và nhóm chứng. Sữa tăng cường VCDD cải thiện có ý nghĩa chỉ số dinh dưỡng về Z-score cân nặng/tuổi ở trẻ tuổi học đường. Chỉ số Z score CN/T ở nhóm 1 và nhóm 3

có xu hướng tăng (paired t-test, $p < 0,001$). Trong khi ở nhóm chứng, chỉ số Z-score không thay đổi trong quá trình theo dõi, hay nói một cách khác là không có sự cải thiện tình trạng dinh dưỡng với chỉ số Z-score.

So sánh giữa các nhóm ở thời điểm sau 3 tháng và 6 tháng can thiệp, ghi nhận ở hai nhóm can thiệp, chỉ số Z-score cân nặng/tuổi, cũng như chênh lệch chỉ số Zscore CN/T giữa T_3-T_0 và T_6-T_0 có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (ANOVA test, $p < 0,001$ và t-test, $p < 0,01$).

Không có sự khác biệt về chỉ số Z-score CMN/T giữa hai nhóm can thiệp, hay nói một cách khác là tác dụng của hai loại sữa là tương đương nhau.

- Hiệu quả sữa tăng cường VCDD tới chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi:

Nghiên cứu này ghi nhận sữa tăng cường VCDD cải thiện chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi.

Tại thời điểm trước khi can thiệp, không có sự khác biệt chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi giữa 3 nhóm nghiên cứu, đảm bảo sự đồng nhất. Theo dõi sự thay đổi của mỗi nhóm trong quá trình nghiên cứu, ghi nhận chỉ số này giảm có ý nghĩa ở giai đoạn 3 và 6 tháng so với điều tra ban đầu (paired t-test, $p < 0,01$). Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm lứa tuổi trẻ em tiểu học nói chung (vẫn tiếp tục phát triển về chiều cao).

So sánh giữa 3 nhóm tại các thời điểm 3 và 6 tháng can thiệp cho thấy chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi ở nhóm 1 và nhóm 3 khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (ANOVA test, $p < 0,05$) cũng như chênh lệch chỉ số Z-Score CC/T giữa T_3-T_0 và T_6-T_0 có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (ANOVA test, $p < 0,001$).

Sự cải thiện chỉ số Z-Score chiều cao/tuổi trong nghiên cứu tại Thái Nguyên tương đương nghiên cứu sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD tại Nghệ An [167].

- Hiệu quả sữa tăng cường VCDD tới chỉ số Z-Score BMI/tuổi

Trước khi tiến hành can thiệp, không có sự khác biệt chỉ số Z-Score BMI/tuổi giữa ba nhóm học sinh tiểu học.

Có sự khác biệt về xu thế biến đổi chỉ số Z-Score BMI/tuổi so với chỉ số Z-score cân nặng/tuổi và Z-Score chiều cao/tuổi ở mỗi nhóm. Sau 3 tháng can thiệp, không có sự cải thiện chỉ số Z-Score BMI/tuổi ở hai nhóm can thiệp (nhóm 1 và nhóm 3) so với giai đoạn ban đầu (paired t-test, $p > 0,05$). Trong khi đó, nhóm chứng chỉ số Z-Score BMI/tuổi giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng (paired t-test, $p < 0,001$). Điều đó cho thấy tình trạng dinh dưỡng của trẻ ở giai đoạn 3 tháng kém có thể do chế độ ăn không đáp ứng đủ, dẫn đến chỉ số BMI/tuổi của nhóm chứng giảm. Nhóm can thiệp nhờ có sự hỗ trợ của 2 khẩu phần sữa/ngày trong 3 tháng nên tình trạng Z-Score BMI/tuổi duy trì được như giai đoạn đầu.

Tuy nhiên, sau 6 tháng chỉ số Z-Score BMI/tuổi mới cải thiện rõ rệt ở nhóm can thiệp so với điều tra ban đầu (paired t-test, $p < 0,01$). Trong khi ở nhóm chứng không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

So sánh chỉ số giữa các nhóm ở các giai đoạn T_3 và T_6 cho thấy chỉ số Z-Score BMI/tuổi có khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng giai đoạn sau 3 tháng (ANOVA test, $p < 0,001$) và 6 tháng can thiệp (ANOVA test, $p < 0,05$).

Không có sự khác biệt về chỉ số Z-Score BMI/tuổi giữa 2 nhóm can thiệp ở các thời điểm ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu tương đương với nghiên cứu của Solon trên trẻ em tuổi học đường từ lớp 1 đến lớp 6 tại Philipine năm 2003 cho thấy không có sự thay đổi các chỉ số nhân trắc, các chỉ số Z-Score ở trẻ lứa tuổi này sau 16 tuần sử dụng nước trái cây tăng cường VCDD [179].

- Hiệu quả sữa tăng cường VCDD tới tình trạng SDD của trẻ

+ *Hiệu quả tới tình trạng suy dinh dưỡng thể nhẹ cân:*

Trong nghiên cứu, khi so sánh tỷ lệ SDD thể nhẹ cân của học sinh ở ba nhóm tại các thời điểm T_0 , T_3 và T_6 đều không thấy sự khác biệt có ý nghĩa, $p > 0,05$. Khi so sánh tỷ lệ này trong từng nhóm: nhóm can thiệp 1 và 3 có xu hướng giảm sau 6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (χ^2 test, $p > 0,05$). Điều này có thể được giải thích là cho dù cân nặng của trẻ tăng có ý nghĩa trong thời gian 3

tháng nhưng mức tăng này chưa đủ để làm thay đổi tình trạng SDD thể nhẹ cân ở trẻ em 7-10 tuổi.

+ Hiệu quả tới tình trạng suy dinh dưỡng thể thấp còi

Sữa tăng cường VCDD đã cải thiện tình trạng SDD thấp còi. Trong quá trình đánh giá, khi so sánh tỷ lệ SDD thấp còi giữa 3 nhóm tại các thời điểm T₀, T₃ và T₆ cho thấy không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tuy nhiên, theo dõi thay đổi tỷ lệ này trong từng nhóm ghi nhận có sự khác biệt (bảng 3.13). Tỷ lệ SDD thấp còi nhóm 1 đã giảm đáng kể sau can thiệp, giảm được 1,6% ở thời điểm 3 và 6 tháng sau can thiệp (χ^2 test, $p < 0,05$). Kết quả tương tự ở nhóm III, tỷ lệ này đã giảm được 2,7% sau 3 tháng và 6 tháng (χ^2 test, $p < 0,001$).

Kết quả trên tương đương với nghiên cứu sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD trên học sinh mẫu giáo và tiểu học của huyện Nghĩa Đàn, tỷ lệ SDD thể thấp còi giảm 1,5% ở nhóm can thiệp sử dụng trong 5 tháng [167]. Nghiên cứu của Đỗ Thị Hòa cho thấy khi cho trẻ em tiểu học ăn bánh bích quy có bổ sung sắt và vitamin A trong 6 tháng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ SDD thấp còi ở nhóm can thiệp từ 33,9% xuống còn 19,6% [137].

+ Hiệu quả tới tình trạng suy dinh dưỡng thể gày còm

Hai loại sữa tăng cường VCDD đã cải thiện đáng kể tình trạng SDD thể gày còm. So sánh tỷ lệ SDD thể gày còm của nhóm can thiệp 1 và 3 trong quá trình nghiên cứu chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, theo dõi thay đổi tỷ lệ này trong nhóm chứng lại ghi nhận có sự khác biệt; tỷ lệ tương ứng 3 thời điểm là 5,7%; 10,8% và 8,9% ($p < 0,001$).

Khẩu phần của học sinh tiểu học của 6 trường thời điểm cuối tháng 2/2017 là 1,516 Kcal, chỉ đáp ứng 85% nhu cầu khuyến nghị về năng lượng (biểu đồ 3.1). Đồng thời, thời điểm tháng 3 đến tháng 5/2017 là thời điểm “giáp hạt” sau Tết nguyên đán, khẩu phần ăn của trẻ em Phú Bình có giảm sút nhiều so với thời điểm trước tháng 3. Đây là lý do tình trạng suy dinh dưỡng gày còm tăng lên, nên tỷ lệ SDD nhóm chứng tăng gần gấp đôi, so với ban đầu. Học sinh nhóm 1 và nhóm 3 nhờ được cung cấp 2 hộp sữa/ngày đã bổ sung thêm 285 Kcal. Tổng số đã cung cấp

khoảng 1,822 Kcal, đáp ứng 100% nhu cầu khuyến nghị về năng lượng. Tỷ lệ SDD của học sinh hai nhóm này do vậy không thay đổi. Ở giai đoạn từ tháng 4 đến tháng 6 sau can thiệp, khẩu phần ăn của trẻ trong giai đoạn 3 tháng hè có thể thay đổi (ăn hoàn toàn ở nhà, có thể khẩu phần ăn qua bữa ăn hàng ngày có cải thiện đôi chút) nên ở nhóm chứng tỷ lệ SDD thể gầy còm so với thời điểm T_3 có giảm, nhưng nếu so với thời điểm T_0 , tình trạng SDD gầy còm vẫn tăng có ý nghĩa ($p < 0,001$). Trong khi ở 2 nhóm can thiệp, nhờ được bổ sung 2 hộp sữa/ngày nên tình trạng SDD thể gầy còm không tăng lên. Như vậy, có thể nói khẩu phần sữa tăng cường VCDD cung cấp hàng ngày đã giúp ngăn chặn sự tăng lên của tỷ lệ SDD gầy còm.

Tỷ lệ thừa cân và béo phì tăng lên ở cả 3 nhóm tại các thời điểm T_3 và T_6 , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê trong mỗi nhóm nhưng không có ý nghĩa giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng. Có thể do khi có can thiệp về dinh dưỡng tại trường, một số gia đình cho con ăn nhiều hơn làm tỷ lệ thừa cân và béo phì tăng ở cả 3 nhóm so với trước can thiệp. Việc không có sự khác biệt giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng cho thấy sử dụng sữa không ảnh hưởng tới sự gia tăng thừa cân và béo phì này.

Như vậy, sau 3 tháng ở cả 2 nhóm can thiệp, các chỉ số nhân trắc của học sinh 6 trường tiểu học huyện Phú Bình là BMI, chênh lệch BMI ($T_3 - T_0$), Z-Score cân nặng/tuổi, chênh lệch Z-Score CN/T ($T_3 - T_0$), chênh lệch Z-Score CC/T ($T_3 - T_0$), Z-Score BMI/tuổi và chênh lệch Z-Score BMI/tuổi ($T_3 - T_0$) đã được cải thiện có ý nghĩa ($p < 0,001$); các chỉ số cân nặng ($p < 0,01$), Z-Score chiều cao/tuổi cũng được cải thiện ($p < 0,05$) giữa 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng.

Sau 6 tháng ở cả 2 nhóm can thiệp, các chỉ số nhân trắc của học sinh 6 trường tiểu học huyện Phú Bình là cân nặng, chênh lệch cân nặng ($T_6 - T_0$), chênh lệch chiều cao ($T_6 - T_0$), chênh lệch BMI ($T_6 - T_0$), Z-Score cân nặng/tuổi, chênh lệch Z-score CN/T ($T_6 - T_0$), chênh lệch Z-score CC/T ($T_6 - T_0$), và chênh lệch Z-Score BMI/tuổi ($T_6 - T_0$) đã được cải thiện có ý nghĩa ($p < 0,001$); các chỉ số cân nặng, BMI, Z-Score BMI/tuổi ($p < 0,05$), Z-Score chiều cao/tuổi cũng được cải thiện ($p < 0,05$) giữa 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng.

4.4. Hiệu quả sử dụng sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng tới tình trạng vi chất dinh dưỡng ở học sinh nguy cơ suy dinh dưỡng thấp còi

4.4.1. Hiệu quả đối với tình trạng vitamin A

Theo nghiên cứu của Lê Văn Giang, khẩu phần ăn trung bình của học sinh tiểu học Thái Nguyên đáp ứng khoảng 67% nhu cầu về vitamin A hàng ngày [199]. Khẩu phần ăn nghèo nàn thường không chỉ thiếu một loại VCDD mà thiếu kết hợp nhiều loại VCDD. Do đó việc tăng cường VCDD vào khẩu phần ăn cho trẻ là cần thiết. Sữa tăng cường VCDD giúp cải thiện có ý nghĩa thống kê hàm lượng Vitamin A huyết thanh.

Tại thời điểm trước can thiệp, nồng độ vitamin A huyết thanh ở 3 nhóm học sinh là tương đương (ANOVA test, $p > 0,05$).

Theo thời gian trong quá trình can thiệp, khi so sánh trong mỗi nhóm ghi nhận nồng độ này đều có xu hướng tăng lên ở cả ba nhóm so với trước can thiệp, đặc biệt sau 3 tháng can thiệp, paired t-test, $p < 0,001$ với hai nhóm 1 và 3, $p < 0,05$ với nhóm chứng. Tương tự khi so sánh chênh lệch hàm lượng vitamin A huyết thanh trung bình sau 3 và 6 tháng can thiệp ở mỗi nhóm, nhóm 1 có hàm lượng tương ứng (1,18 $\mu\text{mol/l}$ và 1,30 $\mu\text{mol/L}$ ở cả 2 giai đoạn) và nhóm 3 (1,16 $\mu\text{mol/L}$ và 1,28 $\mu\text{mol/L}$ - ở cả 2 giai đoạn) cải thiện có ý nghĩa (t-test ghép cặp, $p < 0,001$).

Khi so sánh nồng độ vitamin A giữa các nhóm ghi nhận sự khác biệt. Ở thời điểm sau 3 và 6 tháng, nồng độ vitamin A của học sinh ở hai nhóm can thiệp tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng (ANOVA test, $p < 0,05$). Kết quả tương tự khi so sánh chênh lệch nồng độ vitamin A trung bình sau 3 tháng ở hai nhóm can thiệp so với nhóm chứng (1,20 $\mu\text{mol/L}$) cũng khác biệt có ý nghĩa (ANOVA test, $p < 0,05$). Giai đoạn 6 tháng kết quả nghiên cứu cũng có xu hướng tương tự, tuy nhiên sự sai khác chưa có ý nghĩa thống kê ở nhóm 1; còn ở nhóm 3 chênh lệch hàm lượng vitamin A trung bình có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (0,12 $\mu\text{mol/L}$) với nhóm chứng (0,06 $\mu\text{mol/L}$), (t test, $p < 0,038$).

Như vậy, sữa tăng cường VCDD (trong đó có vitamin A) đã làm tăng đáng kể hàm lượng vitamin huyết thanh. Không có sự khác biệt khi so sánh hai nhóm can thiệp.

Kết quả nghiên cứu trên tương đương với nghiên cứu của Hoàng Văn Phương năm 2017. Tác giả can thiệp trên trẻ mầm non với khẩu phần ăn cung cấp 57% nhu cầu, sử dụng dầu ăn và hạt nêm tăng cường vitamin A đáp ứng khoảng 50% nhu cầu khuyến nghị. Kết quả cho thấy can thiệp đã cải thiện có ý nghĩa thống kê, hàm lượng vitamin A huyết thanh trẻ tăng ($p < 0,05$) sau 6 tháng can thiệp [180].

Nghiên cứu của Nguyễn Đỗ Vân Anh, năm 2008, tiến hành trên 304 trẻ từ 3–5 tuổi được tăng cường 150 μ g vitamin A trong 5ml dầu ăn (tương đương 30% nhu cầu khuyến nghị hàng ngày) vào bữa sáng với tần suất 5 lần/tuần trong 6 tháng cũng thu được kết quả tương tự. Nồng độ vitamin A huyết thanh của trẻ đã cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [205].

Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Manorama tiến hành 3 nghiên cứu thử nghiệm trên trẻ học sinh 7-9 tuổi. Nghiên cứu 1: nhóm trẻ ($n=24$) được nhận đồ ăn nhẹ có chứa dầu cọ đỏ cung cấp 2400 μ g beta-carotene hàng ngày trong vòng 2 tháng. Sau 2 tháng có sự tăng lên khác biệt có ý nghĩa với hàm lượng vitamin A huyết thanh từ $0,86 \pm 0,13$ điều tra ban đầu lên $1,89 \pm 0,023$ μ mol/L. Sự thay đổi cũng tương tự nhóm thứ 2 nhận 600 μ g vitamin A hàng ngày khi dự trữ vitamin A trong gan thay đổi [206]. Ở nghiên cứu 2, nhóm trẻ học đường 1 ($n=18$) nhận đồ ăn nhẹ có chứa dầu cọ đỏ, và nhóm 2 ($n=18$) nhận 100.000 IU vitamin A (liều đơn). Kết quả cho thấy hàm lượng retinol huyết thanh tăng có ý nghĩa ở 2 nhóm. Nghiên cứu 3, chia 3 nhóm trẻ (12 trẻ/nhóm) nhận liều đơn vitamin A 100 000 IU, nhóm 2 nhận 4 g dầu cọ đỏ cung cấp 50.000 IU vitamin A trong 30 ngày, nhóm 3 nhận 8 g dầu cọ đỏ cung cấp 100 000 IU vitamin A trong 30 ngày. Kết quả nghiên cứu 3 cho thấy hàm lượng vitamin A huyết thanh tăng lên có ý nghĩa. Đồng thời cải thiện tình trạng TVA-TLS [206].

Nghiên cứu của Trần Thúy Nga 2008 cũng ghi nhận, can thiệp trong trường tiểu học sử dụng bánh qui tăng cường đa VCDD, trong đó vitamin A (300 μ g, tương

đương 60% NCDDKN) kết hợp các vitamin và khoáng chất khác 5 ngày/tuần trong 4 tháng đã có kết quả cải thiện retinol huyết thanh ($0,041 \mu\text{mol/L}$)[207].

Sữa tăng cường đa VCDD đã cải thiện (làm tăng) đáng kể hàm lượng vitamin A huyết thanh, do đó cũng cải thiện tình trạng thiếu vitamin A tiền lâm sàng và thiếu vitamin A giới hạn.

Kết quả này cũng tương đương với phân tích tổng quan các nghiên cứu thực phẩm tăng cường VCDD đối với trẻ tuổi học đường cho thấy có sự cải thiện tình trạng vitamin A và tỷ lệ thiếu vitamin A [207].

So sánh trong từng nhóm, tỷ lệ học sinh thiếu vitamin A giới hạn đều giảm sau 3 và 6 tháng can thiệp, $p < 0,001$ với nhóm 1 và nhóm 3, $p < 0,01$ với nhóm chứng.

So sánh thay đổi tỷ lệ này giữa ba nhóm nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt. Tỷ lệ giảm thiếu vitamin A giới hạn ở 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng khác biệt có ý nghĩa (χ^2 test, $p < 0,01$).

Kết quả này cũng phù hợp nghiên cứu tại Hà Nam năm 2016 cho thấy, tỷ lệ trẻ có nguy cơ thiếu vitamin A tiền lâm sàng ở nhóm sử dụng thực phẩm tăng cường vitamin A giảm một cách có ý nghĩa sau 6 tháng can thiệp ($p < 0,001$) [180].

Phân tích hồi qui logistic và hồi qui tuyến tính đa biến sau 3 và 6 tháng đều cho kết quả can thiệp sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD cải thiện hàm lượng retinol huyết thanh (linear regression, $p < 0,05$) và tỷ lệ thiếu vitamin A giới hạn (multinomial regression, $p < 0,01$). Đồng thời, hồi qui logistic và hồi qui tuyến tính đa biến sau 6 tháng cho kết quả can thiệp sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường VCDD cải thiện hàm lượng retinol huyết thanh (linear regression, $p < 0,01$) ở giai đoạn 6 tháng sau can thiệp và cải thiện tỷ lệ nguy cơ thiếu vitamin A giới hạn (multinomial regression, $p < 0,01$) ở đối tượng nghiên cứu sau 3 tháng can thiệp sau khi kiểm soát với các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, hoàn cảnh kinh tế hộ gia đình, nghề nghiệp mẹ, tình trạng thiếu máu của học sinh.

4.4.2. Hiệu quả đối với tình trạng tình trạng thiếu máu

Vitamin A, sắt, acid folic, vitamin B12 là những yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc tạo máu, tới nồng độ Hb huyết thanh. Thiếu hụt các chất này đều

ảnh hưởng tới tạo máu (tới nồng độ Hb), là một trong những nguyên nhân gây nên tình trạng thiếu máu.

Điều tra của nghiên cứu này cho thấy khẩu phần ăn trung bình của học sinh tiểu học Thái Nguyên thiếu VCDD có vai trò tới tạo máu, ví dụ chỉ đáp ứng khoảng 64% nhu cầu về Fe hàng ngày [199]. Do vậy, trong công thức tăng cường VCDD vào sữa, các VCDD này đều được bổ sung. Sử dụng sữa tăng cường VCDD cung cấp sắt là 5,4 mg/ngày (60- 75% NCDDKN), acid folic là 108 µg/ngày (54% NCKN), vitamin B12 là 0,6 µg/ngày (20-30% NCDDKN) cho trẻ 7- 10 tuổi của 6 trường tiểu học Phú Bình

- Hiệu quả tới nồng độ Hb

Hàm lượng Hb phản ánh trung thành và là cơ sở chủ yếu đánh giá tình trạng, mức độ thiếu máu. Sử dụng sữa tăng cường VCDD (có vitamin A, B12, acid folic) đã cải thiện đáng kể hàm lượng Hb. Tại thời điểm T₀, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 3 nhóm về hàm lượng Hb (ANOVA-test, p>0,05).

Sau 6 tháng sử dụng sữa tăng cường VCDD, nồng độ Hb trung bình của học sinh ở cả 3 nhóm nghiên cứu tăng có ý nghĩa so với trước can thiệp, tuy nhiên ở nhóm chứng chỉ tăng ở giai đoạn 6 tháng, còn 2 nhóm can thiệp tăng dần từ giai đoạn 3 tháng và 6 tháng (t-test ghép cặp với p<0,01).

Khi so sánh giữa các nhóm ghi nhận, không có sự khác biệt ở thời điểm sau 3 tháng. Ở thời điểm sau 6 tháng, nồng độ Hb của học sinh nhóm 1 và nhóm 3 là (125,7g/l và 124,7g/l) cải thiện, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng (122,4 g/l) (ANOVA test, p<0,01). Đồng thời, chênh lệch hàm lượng Hb sau 3 tháng và sau 6 tháng ở hai nhóm can thiệp đều khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng. Sau 6 tháng can thiệp, chênh ở nhóm I (4,7 g/L) và nhóm III (4,2 g/L), so với nhóm chứng (1,7 g/L) khác biệt có ý nghĩa thống kê (ANOVA test, p<0,001).

Không có sự khác biệt về hàm lượng Hb trung bình ở thời điểm T₃ và T₆ khi so sánh giữa nhóm 1 và nhóm 3 (p>0,05).

Nghiên cứu tại 6 trường tiểu học của huyện Phú Bình, Thái Nguyên chưa thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ Hb sau 3 tháng can thiệp (t-test, $p > 0,05$) có thể do thời gian can thiệp ngắn, tuy nhiên giai đoạn 6 tháng sự cải thiện có ý nghĩa đã rõ rệt về hàm lượng hemoglobin trung bình và chênh lệch hàm lượng hemoglobin. Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu khác đã chứng minh như của Lê Thị Hợp cho trẻ em tuổi tiền học đường. Tác giả ghi nhận sử dụng sữa Perdia Plus và sữa bò có hiệu quả tích cực trong cải thiện tình trạng VCDD của trẻ. Sau 4 tháng hàm lượng Hb tăng và tỷ lệ thiếu máu giảm [204]. Nghiên cứu của Mwanril năm 2000, trên 136 trẻ 9- 12 tuổi bị thiếu máu cho thấy can thiệp 5,000 IU với tần suất 3 ngày/tuần trong 12 tuần cải thiện được hàm lượng Hb trung bình của trẻ tăng lên ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng [208]

Nghiên cứu tại huyện Chương Mỹ, tỉnh Hà Tây (cũ) năm 2008 cho kết quả tương tự với nghiên cứu khi bổ sung 30% nhu cầu khuyến nghị vitamin A trong 5 ml dầu ăn, nồng độ Hb nhóm nghiên cứu sau 6 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, $p < 0,05$ [205].

Nghiên cứu năm 2008 của Trần Thúy Nga, đánh giá hiệu quả can thiệp trong trường tiểu học sử dụng bánh qui tăng cường đa VCDD, trong đó tăng cường sắt (6 mg), kẽm (5,6 mg), iod (35 mg), vitamin A (300 μg retinol tương đương 60% NCDDKN) kết hợp các vitamin và khoáng chất khác 5 ngày/tuần trong 4 tháng ghi nhận cải thiện nồng độ Hb tương đương (1,87 g/L) [207].

Nghiên cứu phù hợp công bố của Nguyễn Thanh Hà khi can thiệp sprinkles đa VCDD (cung cấp 17 vi chất thiết yếu) trong đó thành phần vitamin A là 707 UI (đáp ứng 58,2% NCDDKN), sắt là 11,38mg (đáp ứng 87% NCDDKN), acid folic là 17,76 μg (tương đương 11% NCDDKN) và kẽm 3,46mg (đáp ứng 86,4% NCDDKN), cho trẻ em SDD thấp còi 6 - 36 tháng tuổi sử dụng trong 6 tháng. Nồng độ Hb tăng nhiều nhất ở nhóm sprinkles (8,33g/L) so với nhóm chứng (+5,26g/L) ($p < 0,01$) [179].

Cơ chế sữa tăng cường VCDD cải thiện nồng độ Hb: Bổ sung vitamin A đã làm tăng erythropoietin (EPO) [209]. Sự chuyển hóa vitamin A, retinoic acid, đã điều chỉnh gen EPO và ngược lại làm tăng cường sản xuất EPO trong ống nghiệm

trong một mô hình nghiên cứu trên động vật [210]. Sử dụng sữa tăng cường VCDD trong đó có những vi chất thiết yếu như vitamin A và sắt đã làm tăng erythropoietin (EPO) có thể làm tăng hồng cầu và do đó tăng nồng độ hemoglobin [209].

Sự cải thiện về hàm lượng Hb ở 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng đã có ý nghĩa thống kê ở giai đoạn 6 tháng sau can thiệp, đồng thời phân tích hồi tuyến tính đa biến dự đoán các yếu tố liên quan cũng cho kết quả can thiệp sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD và sữa tiệt trùng tăng cường VCDD đối với cải thiện hàm lượng hemoglobin ở đối tượng nghiên cứu sau khi kiểm soát với các yếu tố giới của trẻ, nhóm tuổi của mẹ, học vấn mẹ, hoàn cảnh kinh tế hộ gia đình, nghề nghiệp mẹ, tình trạng thiếu vitamin A của học sinh (linear regression, $p < 0,05$).

4.4.3. Hiệu quả đối với tình trạng sắt huyết thanh

Sữa tăng cường VCDD đã cải thiện tình trạng sắt huyết thanh. So sánh hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị giữa 3 nhóm ở thời điểm trước can thiệp (T_0) không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Kruskal –Wallis test, $p > 0,05$).

So sánh hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị trong từng nhóm trong quá trình NC ghi nhận sau 3 tháng và 6 tháng, hàm lượng này đều tăng có ý nghĩa thống kê ở cả 3 nhóm (Wilcoxon Test, $p < 0,01$),

Kết quả nghiên cứu cho thấy tại thời điểm điều tra sau 3 tháng, hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị ở học sinh tiểu học ở 3 nhóm khác nhau có ý nghĩa thống kê (Kruskal-Wallis test, $p < 0,05$), nhưng không thể hiện sự cải thiện hàm lượng ferritin. Chênh lệch hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị của học sinh tại thời điểm T_6 tháng ở nhóm 1 ($19,6\mu\text{g/L}$) và nhóm 3 ($15,2\mu\text{g/L}$) khác biệt so với nhóm chứng ($9,3\mu\text{g/L}$), Mann- Whitney U test, $p < 0,05$.

Đồng thời, chênh lệch hàm lượng ferritin ở giai đoạn 6 tháng sau can thiệp phản ánh sự cải thiện rõ rệt, có ý nghĩa hàm lượng ferritin huyết thanh trung vị sau can thiệp, ANOVA test, $p < 0,01$.

Liên quan chặt chẽ tới hàm lượng sắt huyết thanh là tỷ lệ dự trữ sắt thấp. Tỷ lệ dự trữ sắt thấp ở học sinh 3 nhóm sau 3 tháng và sau 6 tháng can thiệp cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp (Mc Nemar test, $p < 0,01$). Tuy nhiên, sự

chênh lệch hàm lượng ferritin trung vị giữa 3 nhóm không đủ để cải thiện tỷ lệ trẻ có dự trữ sắt thấp ($SF < 30 \mu\text{g/L}$) có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm (χ^2 test, $p > 0,05$) tại thời điểm sau 3 và 6 tháng can thiệp (bảng 3.18). Điều này có thể do việc tăng huy động sắt từ dự trữ mặc dù cơ chế của hiện tượng này vẫn còn phải được xác minh [209],[211].

4.4.4. Hiệu quả can thiệp với tình trạng thiếu máu

Có sự khác nhau về xu thế cải thiện tình trạng thiếu máu ở ba nhóm. Tỷ lệ học sinh ở 6 trường tiểu học Phú Bình thiếu máu ở nhóm 1 giảm từ 22,3% trước can thiệp tương ứng xuống 20,5% và 18,5% sau 3 và 6 tháng can thiệp; nhóm 3 giảm từ 24,6% trước can thiệp tương ứng xuống 22,0% và 19,5% sau 3 và 6 tháng can thiệp. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm chứng lại có xu thế ngược lại: tỷ lệ thiếu máu không giảm mà tăng từ 22,9% trước can thiệp lên 23,5% sau 6 tháng. Tuy nhiên, sự tăng giảm tỷ lệ thiếu máu ở 3 nhóm giai đoạn 3 và 6 tháng so với thời điểm ban đầu chưa có ý nghĩa thống kê (Mc Nemar test, $p > 0,05$).

Lý do chưa thấy sự cải thiện có ý nghĩa về tỷ lệ thiếu máu của đối tượng nghiên cứu có thể vẫn do tỷ lệ thiếu máu của học sinh tiểu học Phú Bình ở mức trung bình có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng [85].

Kết quả nghiên cứu chưa tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà [179]. Tác giả can thiệp sprinkles đa vi chất (cung cấp 17 vi chất thiết yếu) cho trẻ em SDD thấp còi 6 - 36 tháng tuổi sử dụng trong 6 tháng tỷ lệ thiếu máu giảm nhiều nhất, có ý nghĩa (giảm 23,2%; $p < 0,01$) ở nhóm sprinkles so điều tra ban đầu (kết quả nghiên cứu không mô tả tỷ lệ thiếu máu ban đầu), trong khi nhóm chứng giảm 10,9%, cho thấy xuất phát điểm tình trạng thiếu máu của đối tượng nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà rất cao; những can thiệp dinh dưỡng đối với địa bàn có tỷ lệ thiếu VCDD cao thường hiệu quả rõ rệt hơn, do đó chưa có sự tương xứng về tỷ lệ so với nghiên cứu tại Phú Bình.

Kết quả nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu trên trẻ dưới 5 tuổi ở Indonesia năm 2011 [122] và ở Anh năm 2016 [208] có hàm lượng sắt và Hb tăng có ý nghĩa nhưng không giảm tỷ lệ thiếu máu. Nguyên nhân là do khẩu phần ăn của

trẻ bị thiếu sắt nên dù được sử dụng sữa tăng cường sắt làm tăng dự trữ sắt nhưng chưa đủ thời gian can thiệp để cải thiện tình trạng thiếu máu, hoặc do chế độ ăn có chất ức chế hấp thu sắt. Các nghiên cứu thêm để tìm hiểu và khẳng định là cần thiết.

4.4.5. Hiệu quả đối với tình trạng tình trạng kẽm

Khẩu phần trung bình của học sinh tiểu học Thái Nguyên đáp ứng khoảng 55% nhu cầu về kẽm hàng ngày [199]. Sử dụng sữa tăng cường VCDD cung cấp là 4,3 mg kẽm (tương ứng 26-46% NCDDKN) cho học sinh tiểu học của 6 trường tại Phú Bình đã cải thiện có ý nghĩa thống kê về chênh lệch nồng độ kẽm huyết thanh trung bình sau so với trước can thiệp.

Tại thời điểm T_0 , hàm lượng kẽm huyết thanh ba nhóm tương đương nhau. Theo thời gian, hàm lượng này có xu hướng tăng ở hai nhóm can thiệp (t-test ghép cặp, $p < 0,05$), trong khi ở nhóm chứng, hàm lượng này không tăng (thậm chí còn giảm ở thời điểm T_3). Tuy nhiên, sự khác biệt trong từng nhóm (T_3 và T_6 so với T_0) chưa có ý nghĩa thống kê (ANOVA test, $p > 0,05$).

Khi so sánh chênh hàm lượng giữa các nhóm, thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm can thiệp với nhóm chứng ở thời điểm T_3 ($p < 0,01$) và T_6 ($p < 0,05$). Tương tự, chênh lệch hàm lượng kẽm huyết thanh trung bình sau 3 và 6 tháng can thiệp giữa nhóm 1 ($0,28 \mu\text{mol/L}$ và $0,65 \mu\text{mol/L}$) và nhóm 3 ($0,36 \mu\text{mol/L}$ và $0,75 \mu\text{mol/L}$) với nhóm chứng ($-0,15 \mu\text{mol/L}$ và $0,0 \mu\text{mol/L}$) có ý nghĩa thống kê (ANOVA test, $p < 0,05$).

Kết quả phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà tiến hành can thiệp trên 450 trẻ 6-36 tháng tuổi thuộc 6 xã của huyện Gia Bình, Bắc Ninh. Can thiệp uống 10mg kẽm trong vòng 25 tuần cho trẻ uống 2 viên/tuần/lần; nhóm sprinkles 3g chứa 10 vitamin và 7 khoáng chất (bao gồm vitamin A; acid folic; sắt và kẽm), sử dụng 5 ngày/tuần/gói x 25 tuần. Kết quả cho thấy nồng độ kẽm tăng ở nhóm sprinkles và nhóm kẽm cao hơn có hơn ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm chứng [179].

Kết quả cũng tương đương với nghiên cứu trên học sinh tiểu học huyện Nghĩa Đàn, Nghệ An, được sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD với hàm lượng kẽm

là 2,16 mg/ngày. Sau 5 tháng can thiệp, hàm lượng kẽm huyết thanh nhóm can thiệp trước và sau 5 tháng so với nhóm chứng không có có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, chênh lệch kẽm huyết thanh trước và sau can thiệp ($0,78 \mu\text{mol/L}$) ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng ($-0,05 \mu\text{mol/L}$) khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [167].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu thử nghiệm của Ohiokpehai tiến hành trên 156 trẻ học đường từ 6 đến 9 tuổi tại Kenya. Sau 3 tháng can thiệp hàm lượng kẽm huyết thanh trung bình đã cải thiện từ $8,4 \mu\text{mol/l}$ trước can thiệp lên đến $10,2 \mu\text{mol/l}$ sau can thiệp ở nhóm sử dụng thực phẩm bổ sung ($p = 0,012$) [129]. Một nghiên cứu can thiệp tiến hành tại miền Nam, Thái Lan cũng thu được kết quả tương đương. Tất cả có 92 học sinh tiểu học được ăn gạo bổ sung vi chất cung cấp (10 mg sắt, 9 mg kẽm, 890 μg vitamin A trong 1 ngày cho mỗi học sinh) trong bữa trưa trong vòng 5 tháng. Sau khi can thiệp, nồng độ Zn tăng lên ở cả nhóm can thiệp ($11,1 \pm 1,3 \mu\text{mol / L}$) và nhóm chứng ($10,6 \pm 1,4 \mu\text{mol / L}$). Nồng độ Zn tăng lên nhiều hơn trong nhóm can thiệp ($p < 0,05$) [211].

Sửa tăng cường VCDD đã cải thiện nồng độ kẽm huyết thanh, do vậy đã cải thiện tỷ lệ thiếu kẽm. Tỷ lệ học sinh tiểu học Thái Nguyên thiếu kẽm ở nhóm 3 giảm một cách có ý nghĩa từ 64,2% trước can thiệp xuống 55,9% và 51,3% sau 3 và 6 tháng can thiệp, khác biệt có ý nghĩa so với giai đoạn ban đầu ($p < 0,05$). Nhóm chứng không giảm mà còn tăng từ 56,4% lên 59,1% và 56,2% sau 3 và 6 tháng can thiệp. Sự cải thiện tỷ lệ thiếu kẽm tuy chưa có ý nghĩa thống kê ở giai đoạn 3 và 6 tháng ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, nhưng kết quả nghiên cứu cũng cho thấy xu hướng cải thiện tình trạng thiếu kẽm.

Kết quả này tương đương với nghiên cứu trên trẻ tại huyện Gia Bình, can thiệp kẽm 10 mg và sprinkles cho thấy sau 5 tháng tỷ lệ thiếu kẽm giảm 30,0% ở nhóm sprinkler và nhóm kẽm (-33,8%) có ý nghĩa so với nhóm chứng (-13,9%). Tương đương với nghiên cứu của Pinkaew S tiến hành trên học sinh tiểu học cho ăn gạo tăng cường VCDD trong đó cung cấp (10 mg sắt, 9 mg kẽm, 890 μg vitamin A trong 1 ngày /học sinh) trong bữa trưa. Sau 5 tháng can thiệp, tỷ lệ thiếu kẽm giảm có ý nghĩa so với ban đầu nhưng chưa thấy sự khác biệt so với nhóm can thiệp

ở giai đoạn sau can thiệp so với nhóm chứng. Mặc dù thời gian nghiên cứu của Pinkaew tiến hành dài hơn, hàm lượng kẽm bổ sung cao hơn; nghiên cứu cũng nhận thấy rằng, cần tìm hiểu lý do can thiệp 72-77% NCKN kẽm/ngày nhưng tỷ lệ thiếu kẽm giảm không đáng kể, và vẫn ở mức cao có YNSKCĐ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thiếu kẽm giảm chưa rõ rệt, phải chăng trong chế độ ăn hàng ngày của trẻ Phú Bình, có tồn tại những thực phẩm hạn chế hấp thu kẽm, cần có những nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

KẾT LUẬN

1. Đã xây dựng được công thức tăng cường vi chất dinh dưỡng vào sữa sử dụng cho học sinh tiểu học 7-10 tuổi

Căn cứ khuyến nghị của WHO, UNICEF, nhóm Tư vấn Quốc tế về bột bổ sung đa VCDD và các tài liệu công bố của USDA, FDA về tăng cường VCDD vào sữa, nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam, thành phần và hàm lượng 21 loại vitamin và khoáng chất khác nhau xây dựng thành công thức tăng cường đa vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm thông dụng cho trẻ em (áp dụng đánh giá với sữa) đã được nghiên cứu đáp ứng mức dự phòng tình trạng cạn kiệt dự trữ vi chất dinh dưỡng và an toàn. Sữa tăng cường đa vi chất dinh dưỡng có cảm quan thị hiếu tốt về tất cả các đặc điểm màu sắc, mùi, vị, cảm giác ngon, 99,5% trẻ đều thích sữa tăng cường đa vi chất dinh dưỡng.

2. Hiệu quả sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh dưỡng và sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng đối với các chỉ số nhân trắc

Trước khi tiến hành can thiệp, tình trạng dinh dưỡng của học sinh 6 trường tiểu học huyện Phú Bình: Tỷ lệ SDD thể nhẹ cân cao nhất: 24,3% (mức nặng là 3,5%); tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi là 17,5% (mức nặng là 1,8%) và tỷ lệ suy dinh dưỡng thể gầy còm cũng khá cao 8,1%; Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ suy dinh dưỡng các thể giữa trẻ trai và trẻ gái. Khẩu phần của trẻ không đáp ứng nhu cầu năng lượng và nhu cầu VCDD so với NCDDKN.

Sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng đã cải thiện tình trạng dinh dưỡng của trẻ về cân nặng, chiều cao và chỉ số BMI.

- Sau 3 tháng can thiệp, các chỉ số nhân trắc của nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh dưỡng với cân nặng tăng 0,75kg, chiều cao tăng 1,57cm, chỉ số BMI tăng 0,1kg/m² và nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng tăng tương ứng 0,78kg; 1,68cm, và 0,1 kg/m²; cao hơn nhóm chứng ($p < 0,001$). Chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi, chiều cao/tuổi và BMI/tuổi của hai nhóm can thiệp cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi giảm từ 14,5% xuống còn 12,9% ở nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh

đường và 16,9% xuống 14,2% ở nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng ($p<0,05$) có ý nghĩa so với trước can thiệp.

- Sau 6 tháng, các chỉ số nhân trắc của nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh dưỡng với cân nặng tăng 1,81kg, chiều cao tăng 3,29cm, chỉ số BMI tăng 0,34kg/m² và nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng tăng tương ứng 1,76kg; 3,38cm, và 0,3kg/m² có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p<0,001$). Chỉ số Z-Score cân nặng/tuổi, chiều cao/tuổi và BMI/tuổi của hai nhóm can thiệp cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p<0,001$). Tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi giảm từ 14,5% xuống còn 12,9% ở nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh dưỡng và giảm từ 16,9% xuống 14,2% ở nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng ($p<0,05$) có ý nghĩa so với trước can thiệp.

3. Hiệu quả can thiệp đối với tình trạng vi chất dinh dưỡng

Sữa tăng cường vi chất dinh dưỡng đã cải thiện hàm lượng vitamin A, haemoglobin, sắt và kẽm huyết thanh:

- Sau 3 tháng: Hàm lượng vitamin A huyết thanh và chênh lệch hàm lượng vitamin A huyết thanh so với ban đầu của hai nhóm can thiệp được cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p<0,05$); Tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng và nguy cơ thiếu vitamin A tiền lâm sàng của 2 nhóm giảm có ý nghĩa ($p<0,01$) so với nhóm chứng (nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD giảm 21,2%; nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường VCDD giảm 19,8% và nhóm chứng giảm 9,6%). Hàm lượng Hb 2 nhóm can thiệp cải thiện có ý nghĩa so với giai đoạn ban đầu ($p<0,01$). Chênh lệch nồng độ kẽm huyết thanh trung bình sau 3 tháng so với trước can thiệp ở nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD (0,28 $\mu\text{mol/L}$) và nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường VCDD (0,36 $\mu\text{mol/L}$) cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p<0,01$).

- Sau 6 tháng: Hàm lượng vitamin A huyết thanh ở hai nhóm can thiệp cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p<0,05$); Tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng và nguy cơ thiếu vitamin A tiền lâm sàng của 2 nhóm giảm có ý nghĩa ($p<0,01$) so với nhóm chứng (nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD giảm 24,7%, nhóm sử dụng sữa tiệt trùng giảm 18,2% và nhóm chứng giảm 12,3%). Hàm lượng Hb huyết

thanh hai nhóm can thiệp cải thiện có ý nghĩa so với giai đoạn ban đầu ($p < 0,01$); hàm lượng Hb sau 6 tháng và chênh lệch Hb sau 6 tháng so với trước can thiệp cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Chênh lệch nồng độ ferritin huyết thanh trung vị sau 6 tháng so với trước can thiệp ở nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường vi chất dinh dưỡng ($19,6 \mu\text{g/L}$) và nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường vi chất dinh dưỡng ($15,2 \mu\text{g/L}$) cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Chênh lệch nồng độ kẽm huyết thanh trung bình sau 6 tháng so với trước can thiệp ở nhóm sử dụng sữa tươi tăng cường VCDD ($0,65 \mu\text{mol/L}$) và nhóm sử dụng sữa tiệt trùng tăng cường VCDD ($0,75 \mu\text{mol/L}$) cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,01$).

KHUYẾN NGHỊ

1. Thành phần và hàm lượng vi chất dinh dưỡng tăng cường VCDD vào thực phẩm (áp dụng đánh giá với sữa) có thị hiếu cảm quan tốt, có hiệu quả cải thiện chỉ số nhân trắc, vi chất dinh dưỡng và an toàn với học sinh tiểu học, do vậy nên áp dụng rộng rãi trong cả nước.
2. Đối với học sinh tiểu học dùng sữa tăng cường đa vi chất dinh dưỡng với liều dùng 2 hộp 180 ml/ngày (7 ngày/ 1 tuần) trong thời gian ít nhất là 6 tháng và cần triển khai lâu dài để giúp cải thiện tình trạng dinh dưỡng và thiếu vi chất dinh dưỡng của học sinh lứa tuổi học đường, đặc biệt những vùng có tỷ lệ trẻ nguy cơ suy dinh dưỡng cao để cải thiện tình trạng thiếu VCDD ở trẻ em trong thời gian tới.
3. Thành phần và hàm lượng vi chất dinh dưỡng xây dựng thành công thức tăng cường đa vi chất dinh dưỡng có thể được áp dụng cho nhiều loại sản phẩm thực phẩm thông dụng cho trẻ em, nên được phổ biến và áp dụng rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2016). *The double burden of malnutrition*. Policy brief. WHO/NMH/NHD/17.3.
2. Viện Dinh Dưỡng (2015), *Đánh giá tình trạng thiếu máu, thiếu một số vi chất dinh dưỡng của phụ nữ và trẻ em 6 - 59 tháng tại vùng thành thị, nông thôn và miền núi năm 2014 - 2015*. Báo cáo đề tài nghiên cứu cấp Viện.
3. WHO-UNICEF-GAIN (2006). *Vitamin and mineral deficiencies technical situation analysis*. Global Alliance for Improve Nutrition, Geneva press. World Health Organizaton, UNICEF, Global Alliance for Improved Nutrition.
4. Black RE, Allen HL, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera J (2008). *Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences*. Maternal and Child Undernutrition Study Group 371(9608): p. 243-60.
5. Nguyễn Chí Tâm, Nguyễn Công Khẩn, Nguyễn Xuân Ninh (2002), *Tình hình thiếu máu dinh dưỡng ở Việt nam qua điều tra đại diện ở các vùng sinh thái trong toàn quốc năm 2000*. Tạp chí Y học thực hành. số 2: tr. 2-4.
6. Nguyễn Xuân Ninh, Nguyễn Công Khẩn (2007). *Khuyh hướng thay đổi bệnh thiếu vitamin A, thiếu máu dinh dưỡng ở Việt Nam trong những năm gần đây, một số khuyến nghị mới về biện pháp phòng chống. Tình hình Dinh dưỡng và chiến lược can thiệp ở Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học. p. 39-48.
7. Zulfiqar A Bhutta, Tahmeed Ahmed, Prof Robert E Black, Simon Cousens, Kathryn Dewey, Elsa Giugliani (2008). *What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival*. The Lancet. 371(417-40): p.61693-6.
8. Emily C Keats, Lynnette M Neufeld, Greg S Garrett, Mduuzi NN Mbuya, and Zulfiqar A Bhutta (2019). *Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis*. American Journal of Clinial Nutrition. 109: p. 1696-1708.
9. Eileen B. Yeh, David M. Barbano, and Mary Anne Drake (2017). *Vitamin Fortification of Fluid Milk*. Journal of Food Science. 82(4): p. 856-864.
10. World Health Organization (2016). *WHO guideline: Use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by infants and young children aged 6-23 months and children aged 2-12 years*. World Health Organization of the United Nation. Geneva. ISBN 978-92-4-154994-3.
11. MC Collum EV (1957). *A history of nutrition. The sequence of ideas in Nutrition investigations*. Houghton-Mifflin, Boston.
12. Barbara A Bowman, Robert M Russel (2001). *Present knowledge in Nutrition*. ILSI Press Washington, DC. Eight Edition.
13. World Health Organization (2017). *WHO website access*. <http://www.who.int/nutrition/topics/micronutrients/en/>. 16.10.2017 (14:11).

14. Martha H. Stipanuk and Marie A. Caudill (2013). *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition*. Third Edition.
15. World Health Organization (2002). *The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life*. Geneva, World Health Organization.
16. UNICEF (2019). *Primary education*. <https://data.unicef.org/topic/education/pre-primary-education/#status>.
17. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà, Nguyễn Thị Thu Nhân, Hoàng Trọng Kim (2016). *Sách giáo khoa Nhi khoa*. Nhà xuất bản Y học - Hà Nội. tr. 87-176.
18. Mwaniki EW, Makokha AN (2013). *Nutrition status and associated factors among children in public primary schools in Dagoretti, Nairobi, Kenya*. African Health Sciences. 13(1): p. 39 - 46.
19. Sophie Ochola, Peninah Kinya Masibo (2014). *Dietary intake of school children and adolescents in developing countries*. Annals of Nutrition Metabolism. 64(2 (Supplement)). p. 24-40.
20. Sara Capacci, Mario Mazzocchi, Bhavani Shankar, Bruce Traill (2013). *The triple burden of malnutrition in Europe and Central Asia: a multivariate analysis*. FAO Regional Office for Europe and Central Asia
21. UNICEF (assessed 2020). The faces of malnutrition. https://www.unicef.org/nutrition/index_faces-of-malnutrition.html
22. Matthiew CH Jukes, Lesley J Drake, Donald AP Bundy (2007). *School health, nutrition and education for all: leveling the playing field*. Wallingford: CABI Publishing.
23. Chaney SG (1993). *Principles of nutrition II: Micronutrients, Fat-soluble vitamins; Trace minerals*, In Devlin, T.M. Textbook of biochemistry with clinical correlations. Wiley - Liss, New York. pp.1115-1147 and pp.1139 - 1143.
24. World Health Organization (2009). *Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005*. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva, World Health Organization.
25. World Health Organization (2015). *The global prevalence of anaemia in 2011*.
26. World Health Organization (2005). *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005* WHO Global Database on Anaemia.
27. Chungming C. (1992). *Current progress of research and development of Iron fortified soy sauce in China*. In workshop on control of IDA through food fortification.
28. Tatala SR, Kihamia CM, Kyungu LH, Svanberg U (2008). *Risk factors for anemia in schoolchildren in Tanga Region, Tanzania*. Tanzan Journal of Health Research Submission. 10(4): p. 189-202.
29. Onimawo I, Ukegbu P, Asumugha V, Anyika J, Okudu H (2010). *Assessment of Anaemia and Iron status of School Age Children (Aged 7–12 Years) In rural communities of Abia State, Nigeria*. African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development. 10(5).

30. Barugahara EI, Kikafunda J and WM Gakenia (2013). *Prevalence and risk factors of nutritional aneamia among female school children in Masindi district, Western Uganda* African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development. 13(3): p. 7679-7692.
31. Sudhagandhi B, Sundaresan S, William WE, Prema A (2011). *Prevalence of anemia in the school children of Kattankulathur, Tamil Nadu, India.* International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases. 1: p. 184-8.
32. Ramzan M, Ali I, Abdus S (2009). *Iron Deficiency Anemia in School Children of Dera Ismail Khan, Pakistan.* Pakistan Journal of Nutrition. 8(3): p. 259-263.
33. Firehiwot Mesfin, Yemane Berhane, Alemayehu Worku (2015). *Anemia among Primary School Children in Eastern Ethiopia.* PLoS One. 10(4): p. e0123615.
34. Selomon Assefa, Andualem Mossie, and Leja Hamza (2014). *Prevalence and severity of anemia among school children in Jimma Town, Southwest Ethiopia.* BMC Hematology. 14: p. 3.
35. Central Statistics Authority (2011). *Ethiopian Demographic and Health Survey 2011.* Addis Ababa: CSA.
36. Nicola M. Lowe, William D. Fraser, and Malcolm J. Jackson (2002). *Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis?* Proceedings of Nutrition Society. 61: p. 181-485.
37. Robert E Black (1998). *Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries.* The American Journal of Clinical Nutrition. 68: p. 476-479.
38. Jai K. Das, Rohail Kumar, Rehana A. Salam (2013). *Systematic Review of Zinc Fortification Trials.* Annals of Nutrition Metabolism. 62 (suppl 1): p. 44-56
39. IZINCG (2004). *Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control.* Food Nutr Bull. 25(1): p. S187-S195.
40. Bemnet Amare, Beyene Moges, Bereket Fantahun, Ketema Tafess et all (2012). *Micronutrient levels and nutritional status of school children living in Northwest Ethiopia.* Nutrition Journal. 11: p. 108-117.
41. Folake O. Samuel, Abdulkadir A. Egal, Wilna H. Oldewage-Theron, Carin E. Napier, Christine S. Venter (2010). *Prevalence of zinc deficiency among primary school children in a poor peri-urban informal settlement in South Africa.* Journal of Interdisciplinary Health Sciences. 15(1): p. 1-6.
42. Dehghani SM, Katibeh P, Haghigat M, Moravej H, Asadi S (2011). *Prevalence of Zinc Deficiency in 3–18 Years Old Children in Shiraz-Iran.* Iranian Red Crescent Medical Journal. 13(1): p. 4-8.
43. Thurlow RA, Winichagoon P, Pongcharoen T (2006). *Risk of zinc, iodine and other micronutrient deficiencies among school children in North-East Thailand.* European Journal of Clinical Nutrition. 60: p. 623-632.
44. Maureen M Black (1998). *Zinc deficiency and child development.* The

- American Journal of Clinical Nutrition. 68(Supplement): p. 464s-469s.
45. Bruno de Benoist, Ian Darnton-Hill, Lena Davidsson et al (2007). *Conclusions of the Joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators*. Food and Nutrition Bulletin. 28(3 supplement): p. 480-484.
 46. The World Bank (2012). *Well Begun, Not Yet Done: Vietnam's Remarkable Progress on Poverty Reduction and the Emerging Challenges. Vietnam poverty assessment. World Bank in Vietnam, Hanoi 2012*.
 47. General Statistics Office (2012). *Result of the survey on the household living standards 2012. General Statistic Office*.
 48. Nguyễn Công Khân, Nguyễn Xuân Ninh (2007). *Tình hình thiếu vitamin A, thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi tại 6 tỉnh đại diện Việt Nam, năm 2006*. Tạp chí y tế công cộng. số 8: tr. 17-21.
 49. Le Nguyen Bao Khanh, Le Thi Hop, Nguyen Do Van Anh, Trần Thúy Nga, Nguyen Huu Chinh, Tran Thanh Do, Deurenberg Paul, Ilse Khouw (2013). *Double burden of undernutrition and overnutrition in Vietnam in 2011: results of the SEANUTS study in 0-5-11-year-old children*. British Journal of Nutrition. 110(3): p. 45-56.
 50. Viện Dinh dưỡng (2003). *Tổng điều tra dinh dưỡng năm 2000*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội. tr. 116 - 122.
 51. Viện Dinh dưỡng (2010). *Tổng điều tra Dinh dưỡng 2009 - 2010*. Nhà xuất bản Y học.
 52. Viện Dinh dưỡng (2009). *Số liệu giám sát dinh dưỡng toàn quốc - Báo cáo tổng kết tại hội nghị tổng kết chương trình phòng chống suy dinh dưỡng trẻ em 2009*. Hà Nội.
 53. Nguyễn Công Khanh (1995). *Thiếu máu của trẻ em tuổi học đường qua nghiên cứu một số trường ở Hà Nội và Hà Tây*.
 54. Lê Thị Hương (1999). *Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan của trẻ em hai trường tiểu học nội ngoại thành Hà Nội*, in *Luận án Thạc sỹ dinh dưỡng cộng đồng*. Đại học Y Hà Nội.
 55. Cora Best, Nicole Neufingerl, Joy Miller Del Rosso, Catherine Transler, Tina van den Briel, Saskia Osendarp (2011). *Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review*. NutritionReviews. 69(4): p. 186-204.
 56. K. Aydın, M. Kendirci, S. Kurtoğlu, E.İ. Karaküçük, and A. Kırış (2002). *Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 15(7): p. 1027-1031.
 57. Ans Eilander, Sumithra Muthayya, Henk van der Knaap et al (2010). *Undernutrition, fatty acid and micronutrient status in relation to cognitive performance in Indian school children: a cross-sectional study*. British Journal of Nutrition. 103(7): p. 1056-1064.
 58. Matt Lallas, Jay Desai (2014). *Wernicke encephalopathy in children and*

- adolescents. *World Journal of Pediatrics*. 10: p. 293-298.
59. Nontasut P, Changbumrung S, Muennoo C et al (1996). *Vitamin B1, B2 and B6 deficiency in primary school children infected with hookworm*. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 27(1): p. 47-50.
 60. Ramakrishnan U, and B. Imhoff-Kunsch (2008). *Anemia and Iron Deficiency in Developing Countries*. In *Handbook of Nutrition and Pregnancy*. Humana Press. p. 337-354.
 61. Usha Ramakrishnan, B. Imhoff-Kunsch (2008). *Multiple micronutrient malnutrition: What can be done?* *Nutrition and Health in developing countries*: in Richard D. Semba, Martin W. Bloem, Peter Piot. Totowa, NJ, Humana Press, INC (Second Edition). p. 365-391.
 62. Marion Fiorentino, et al (2016). *Nutrient Intake Is Insufficient among Senegalese Urban School Children and Adolescents: Results from Two 24 h Recalls in State Primary Schools in Dakar*. *Nutrients*. 8(10): p. 650.
 63. Léonie N Dapi, Agneta Hörnell, Urban Janlert, Hans Stenlund and Christel Larsson (2011). *Energy and nutrient intakes in relation to sex and socio-economic status among school adolescents in urban Cameroon, Africa*. 14(515): p. pp. 904-913.
 64. Abdul-Razak Abizari, Christiana Buxton, Lugutuah Kwara et al (2014). *School feeding contributes to micronutrient adequacy of Ghanaian schoolchildren*. *British Journal of Nutrition*. 112(6): p. 1019-1033.
 65. Ta thi Tuyet Mai, Nguyen Thi Kim Hung, Masanobu Kawakami et al (2003). *Micronutrient status of primary school girls in rural and urban areas of South Vietnam*. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*. 12(2): p. 178-185.
 66. Suzanne P. Murphy, Constance Gewa, Li-Jung Liang et al (2003). *School Snacks Containing Animal Source Foods Improve Dietary Quality for Children in Rural Kenya*. *Journal of Nutrition*. 133: p. 3950S-3956S.
 67. Bhawna Mehta, Kiran Grover, and Ravinder Kaur (2013). *Nutritional Contribution of Mid Day Meal to Dietary Intake of School Children in Ludhiana District of Punjab*. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. 3(1).
 68. S. Semproli, E. Canducci, E. Ricci, and E. Gualdi-Russo (2011). *Nutrient intake in 5-17-year-old African boys and girls in a rural district of Kenya*. *Nutricion hospitalaria*. 26(4): p. 765-774.
 69. Elthidadi TA (2013). *Food and nutrients intake among Libyan school children*. *Science Journal of Medical Clinical Trial*.
 70. Min Kyaw Htet, Umi Fahmida, David I. Thurnham et al (2015). *Folate and vitamin B12 status and dietary intake of anaemic adolescent schoolgirls in the delta region of Myanmar*. *British Journal of Nutrition*. p. 1-6.
 71. Berner LA, Keast DR, Bailey RL, Dwyer JT (2014). *Fortified foods are major contributors to nutrient intakes in diets of US children and adolescents*. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 114(7): p. 1009-1022.
 72. Nipa Rojroongwasinkul et al (2013). *SEANUTS: the nutritional status and*

- dietary intakes of 0.5 – 12-year-old Thai children.* British Journal of Nutrition. 110: p. S36-S44.
73. Sandjaja S. et al (2013). *Food consumption and nutritional and bioc emical status of 0.5 – 12-year-old Indonesian children: the SEANUTS study.* British Journal of Nutrition. 110: p. S11-S20.
 74. Bee Koon Poh et al (2013). *Nutritional status and dietary intakes of children aged 6 months to 12 years: findings of the Nutrition Survey of Malaysian Children (SEANUTS Malaysia).* British Journal of Nutrition. 110: p. S21-S35.
 75. Jamie Stang, Mary Story (2005). *Guidelines for Adolescent Nutrition Services.* Available from: http://www.epi.umn.edu/let/pubs/adol_book.htm.
 76. World Health Organization (2006). *Adolescent Nutrition: A Review of the situation in selected South-East Asian countries.* WHO Regional Office for South-East Asia.
 77. Lê Nguyễn Bảo Khanh, Nguyễn Công Khấn (2006). *Đặc điểm khẩu phần, tình trạng dinh dưỡng và sự phát triển giới tính của nữ học sinh vị thành niên Duy Tiên, Hà Nam năm 2004.* Tạp chí Dinh dưỡng và Thực Phẩm. 2(2): tr. 23-29.
 78. Nguyễn Xuân Ninh (2006). *Tình trạng vi chất dinh dưỡng và tăng trưởng ở trẻ em Việt Nam.* Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm. 2(1): tr. 29-33.
 79. Hà Huy Khôi (2006). *Khuynh hướng gia tăng về tăng trưởng và ý nghĩa sức khỏe cộng đồng.* Tạp chí Dinh dưỡng và Thực Phẩm. 2(1): tr. 1-9.
 80. Hồ Thu Mai, Phạm Văn Hoan, Nguyễn Hữu Bắc (2010). *Tình trạng dinh dưỡng, khẩu phần và một số yếu tố liên quan của học sinh 6-14 tuổi tại huyện Sóc Sơn, Hà Nội.* Tạp chí Dinh dưỡng và Thực Phẩm. 6 (2).
 81. Bùi Thị Nhung, Lê Nguyễn Bảo Khanh, Nguyễn Đỗ Vân Anh (2010). *Thực trạng dinh dưỡng của trẻ em tuổi học đường và tiền học đường tại 1 số trường mẫu giáo ở nông thôn và thành thị của Hải Dương, Huế và thành phố Hồ Chí Minh.* Báo cáo hội thảo xây dựng đề án dinh dưỡng học đường.
 82. Block G, Dresser CM, Hartman AM, Carroll MD (1985). *Nutrient sources in the American diet: quantitative data from the NHANES II survey. I. Vitamins and minerals.* American Journal of Epidemiology. 122(1): p. 13-26.
 83. WHO, UNICEF, IVACG Task Force (1997). *Vitamin A supplements. A guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia.* 2nd ed. Geneva, WHO.
 84. Tanumihardjo SA, Permaesih D, Dahro AM, Rustan E, Muhilal, Karyadi D, Olson JA (1994). *Comparison of vitamin A assessment techniques in children from two Indonesian villages.* American Journal of Clinical Nutrition. 60: p. 136-141.
 85. WHO, UNICEF, United Nations University (2001). *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers.* p. 33-45.
 86. Rosalind S. Gibson, Karl B. Bailey, Michelle Gibbs, Elaine L. Ferguson

- (2010). *A review of phytate, iron, zinc, and calcium concentrations in plant-based complementary foods used in low-income countries and implications for bioavailability*. Food and Nutrition Bulletin. 31(2 Supplement): p. 134-146.
87. IZiNCG, Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS (2004). *International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document 1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control*. Food and Nutrition Bulletin. Suppl 2: p. S91-204.
 88. Nicola M Lowe, Katalin Fekete, and Tama's Decsi (2009). *Methods of assessment of zinc status in humans: A systematic review*. The American Journal of Clinical Nutrition. 89(Supplement): p. 2040-2051.
 89. Frank T. Wieringa, Marjoleine A. Dijkhuizen, Clive E. West et al (2002). *Estimation of the effect of the acute phase response on indicators of micronutrient status in Indonesian infants*. The Journal of Nutrition. 132: p. 3061-3066.
 90. Janet C King, David M Shames, Nicola M Lowe, Leslie R Woodhouse, Barbara Sutherland, Steve A Abrams, Judith R Turnlund, and Malcolm J Jackson (2001). *Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men*. The American Journal of Clinical Nutrition. 74: p. 116-124.
 91. Hans Bürgi, Zeno Supersaxo, Beat Selz (1990). *Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goitre prevalence data*. European Journal of Endocrinology. 123(6): p. 577-590.
 92. UNICEF (1990). *World Summit for children*. New York, 29-30 September 1990.
 93. Food and Agriculture Organization, World Health Organizations (2015). *General Principles for the addition of essential nutrients to foods CAC/GL 9-1987. Adopted in 1987. Amendment: 1989 and 1991. Revision 2015*. Codex Alimentarius International Food Standard.
 94. Oscar Pined (1998). *Fortification of sugar with vitamin* Food and Nutrition Bulletin. 19(2): p. 131-136.
 95. Mahshid Lotfi M.G., Venkatesh Mannar, Richard J.H.M. Merx, Petra Naber-van den Heuvel (1996). *Micronutrient fortification of foods: current practices, research, and opportunities*. Ottawa: Micronutrient Initiative/International Development Research Centre/International Agricultural Centre.
 96. FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations (1996) *Food fortification: technology and quality control. Report of an FAO Technical Meeting held in Rome, 20–23 November 1995*. FAO Food and Nutrition Paper. Rome: FAO, 1995. M-80 ISBN 92-5-103884-8.
 97. World Health Organization (2018). *Guideline: Fortification of rice with vitamins and minerals as public health strategy*. WHO printed in Switzerland. ISBN 978-92-4-155029-1.

98. Lindsay Allen, Bruno de Benoist, Omar Dary, Richard Hurrell (2006). *Guidelines on food fortification with micronutrients*. Joint World Health Organization (WHO) and Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations.
99. World Health Organization (2017). *Biofortification of crops with minerals and vitamins*. WHO's library. <https://www.who.int/elena/titles/bbc/biofortification/en/> (accessed 9.3.2020).
100. Saskia JM Osendarp, Homero Martinez, Greg S. Garrett, Lynnette M. Neufeld, Luz Maria et al (2018). *Large-Scale Food Fortification and Biofortification in Low and Middle-Income Countries: A Review of Programs, Trends, Challenges, and Evidence Gaps*. Food and Nutrition Bulletin. 39(2): p. 315-331
101. Jai K Das, Rehana A Salam, Rohail Kumar and Zulfiqar A Bhutta (2013) *Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review*. Journal of Systematic Review. 2(67): p. 2-24.
102. Solon FS, Fernandez TL, Latham MC, Popkin BM (1979). *Planning, implementation, and evaluation of a fortification program. Control of vitamin A deficiency in the Philippines*. Journal of the American Dietetic Association. 74(2): p. 112-118.
103. Muhilal, Dewi Permeisih, Yanyan R Idjradinata et al (1988). *Vitamin A-fortified monosodium glutamate and health, growth, and survival of children: a controlled field trial*. American Journal of Clinical Nutrition. 48: p. 1271-1276.
104. Guillermo Arroyave, Luis A. Mejia, and Juan R. Aguilar (1981). *The effect of vitamin A fortification of sugar on the serum vitamin A levels of preschool Guatemalan children: a longitudinal evaluation*. The American Journal of Clinical Nutrition. 34: p. 41-49.
105. Luis A. Mejia, Guillermo Arroyave (1982). *The effect of vitamin A fortification of sugar on iron metabolism in preschool children in Guatemala*. American Journal of Clinical Nutrition. p. 87-93.
106. Judy D Ribaya-Mercado, Noel W Solomons, Yadira Medrano et al (2004). *Use of the deuterated-retinol-dilution technique to monitor the vitamin A status of Nicaraguan schoolchildren 1 y after initiation of the Nicaraguan national program of sugar fortification with vitamin A*. American Journal of Clinical Nutrition. 80: p. 1291-1298.
107. Florentino S Solon, Rolf DW Klemm, Liza Sanchez et al (2000). *Efficacy of a vitamin A-fortified wheat-flour bun on the vitamin A status of Filipino schoolchildren*. American Journal of Clinical Nutrition. 72(738-744).
108. Xuan Zhang, Ke Chen, Ping Qu, You-Xue Liu and Ting-Yu Li (2010). *Effect of biscuits fortified with different doses of vitamin A on indices of vitamin A status, haemoglobin and physical growth levels of pre-school children in Chongqing*. Public Health Nutrition. 13(9): p. 1462-1471.
109. Ting Yuli, Li Chen, Ting Qu, You-Xue Liu (2008). *Effects of vitamin A*,

- vitamin A plus iron and multiple micronutrient-fortified seasoning powder on preschool children in a suburb of Chongqing, China.* Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 54(6): p. 440-447.
110. Sandjaja, Idrus Jus'at, Abas B Jahari, Ifrad (2015). *Vitamin A-fortified cooking oil reduces vitamin A deficiency in infants, young children and women: results from a programme evaluation in Indonesia.* Public Health Nutrition. 18(14): p. 2511-2522.
 111. Trinidad TP, Valdez DH, Mallillin AC, Askali FC, Dara-ug AF, Capanzana MV (2002). *The effect of different iron fortificants on iron absorption from iron-fortified rice.* Food Nutrition Bulletin. 23(3 suppl):203-8.
 112. Meredith C Fidler, Lena Davidsson, Thomas Walczyk, Richard F. Hurrell (2003). *Iron absorption from fish sauce and soy sauce fortified with sodium iron EDTA.* The American Journal of Clinical Nutrition. 78(274-278).
 113. Philippe Longfils, Didier Monchy, Heike Weinheimer, Visith Chavasit, Yukiko Nakanishi (2008). *A comparative intervention trial on fish sauce fortified with NaFe-EDTA and FeSO₄ citrate in iron deficiency anemic school children in Kampot, Cambodia.* Asia Pacific Journal Clinical Nutrition. 17(2): p. 250-257.
 114. Junsheng Huo, Jing Sun, Hong Miao, Bo Yu, Tao Yang, Zhaoping Liu (2002). *Therapeutic effects of NaFeEDTA-fortified soy sauce in anaemic children in China.* Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 11(2): p. 123-127.
 115. Abdul-Razak Abizari, Diego Moretti, Michael B. Zimmermann, Margaret Armar-Klemesu, Inge D. Brouwer (2012). *Whole Cowpea Meal Fortified with NaFeEDTA Reduces Iron Deficiency among Ghanaian School Children in a Malaria Endemic Area.* The Journal of Nutrition. 142: p. 1836-1842.
 116. Lu'cia HS Miglioranza, Jose' Wander Bregano, Isaias Dichi et al (2009). *Effectiveness of fortification of corn flour-derived products with hydrogen-reduced elemental iron on iron-deficiency anaemia in children and adolescents in southern Brazil.* Public Health Nutrition. 12(2): p. 244-248.
 117. Pauline E A Andang'o, Saskia J M Osendarp, Rosemary Ayah, Clive E West, et al (2007). *Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: a randomised controlled trial.* The Lancet. 369(369): p. 1799-806.
 118. Sumithra Muthayya, Prashanth Thankachan, Siddhivinayak Hirve et al (2012). *Iron Fortification of Whole Wheat Flour Reduces Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia and Increases Body Iron Stores in Indian School-Aged Children.* The Journal of Nutrition. p. 1997-2003.
 119. Reynaldo Martorell, Melany Ascencio, Luis Tacsan (2015). *Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: impact on anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children.* American Journal of Clinical Nutrition. 101(1): p. 210-217.
 120. Diego Moretti, Michael B Zimmermann, Sumithra Muthayya et al (2006). *Extruded rice fortified with micronized ground ferric pyrophosphate reduces*

- iron deficiency in Indian schoolchildren: a double-blind randomized controlled trial.* American Journal of Nutrition. 84: p. 822-829.
121. Michael B. Zimmermann, Sumithra Muthayya, Diego Moretti, Anura Kurpad, Richard F. Hurrell (2006). *Iron Fortification Reduces Blood Lead Levels in Children in Bangalore, India.* Pediatrics. 117(6): p. 2014-2021.
 122. Imelda Angeles-Agdeppa, Marcela Saises, Mario Capanzana, Lekh R. Juneja, Noboru Sakaguchi (2011). *Pilot-scale commercialization of iron-fortified rice: Effects on anemia status.* Food and Nutrition Bulletin. 32(1).
 123. Tom Walter, Eva Hertrampf Fernando Pizarro, Manuel Angelica Letelier, Virginia Vega, Abraham Stekel (1993). *Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of schoolchildren: a nationwide program in Chile13.* American Journal of Nutrition. 57(190-194).
 124. Raschida R Bouhouch, Sana El-Fadeli, Maria Andersson, Abdelmounaim Aboussad, et al (2016). *Effects of wheat-flour biscuits fortified with iron and EDTA, alone and in combination, on blood lead concentration, iron status, and cognition in children: a double-blind randomized controlled trial.* American Journal of Clinical Nutrition. 104: p. 1318-26.
 125. Huong Thi Le, Inge D Brouwer, Jan Burema, Khan Cong Nguyen, Frans J Kok , (2006). *Efficacy of iron fortification compared to iron supplementation among Vietnamese schoolchildren* Nutrition Journal. 5(32): p. 1-8.
 126. Sonja Y. Hess, Kenneth H. Brown (2009). *Impact of zinc fortification on zinc nutrition.* Food and Nutrition Bulletin. 30(1 (supplement)): p. S79-S107.
 127. Michael Hambidge, Mary Noel Chavez, Ronald M. Brown, Philip A. Walravens , (1979). *Zinc nutritional status of young middle income children and effects of consuming zinc fortified breakfast cereals.* The American Journal of Clinical Nutrition. 32: p. 2532-2539.
 128. Kiliç I, Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Emre S, Saldamli I, Köksel H, Ozboy O (1998). *The effect of zinc-supplemented bread consumption on school children with asymptomatic zinc deficiency.* Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition. 26(2): p. 167-71.
 129. Omo Ohiokpehai, Dorcus Mbithe David, Joyce Kamau (2009). *Serum zinc levels of school children on a corn-soy blend feeding trial in primary schools in Suba district, Kenya* Journal of Applied Biosciences. 17(904-912).
 130. Alberto Nilson, Jaime Piza (1998). *Food fortification: A tool for fighting hidden hunger.* Food and Nutrition Bulletin. 19(1).
 131. Sean R Lynch, James D Cook (1980). *Interaction of vitamin C and iron.* Annals of the New York Academy of Science. 355: p. 32-44.
 132. Usha Ramakrishnan, Tamar Goldenberg, Lindsay H. Allen (2011). *Do Multiple Micronutrient Interventions Improve Child Health, Growth, and Development?* Journal of Nutrition. 141: p. 2066-2075.
 133. Lindsay H. Allen, Janet M. Pearson, Deanna K. Olney (2009). *Provision of Multiple Rather Than Two or Fewer Micronutrients More Effectively Improves Growth and Other Outcomes in Micronutrient-Deficient Children and Adults.* The Journal of Nutrition. 139: p. 1022-1030.

134. Pattanee Winichagoon, Joanne E. McKenzie, Visith Chavasit, Tippawan Pongcharoen, Sueppong Gowachirapant, et al (2006). *A Multimicronutrient-Fortified Seasoning Powder Enhances the Hemoglobin, Zinc, and Iodine Status of Primary School Children in North East Thailand: A Randomized Controlled Trial of Efficacy*. The Journal of Nutrition. 136: p. 1617-1623.
135. Andrew Seal, Emmanuel Kafwembe, Ismail AR Kassim, Mei Hong, Annie Wesley, John Wood, Fathia Abdalla, Tina van den Briel (2007). *Maize meal fortification is associated with improved vitamin A and iron status in adolescents and reduced childhood anaemia in a food aid-dependent refugee population*. Public Health Nutrition. 11(7): p. 720-728.
136. Akoto K. Osei, Irwin H, Robert F. Houser, Saraswati Bulusu, Minnie Mathews et al (2010). *Community-Level Micronutrient Fortification of School Lunch Meals Improved Vitamin A, Folate, and Iron Status of Schoolchildren in Himalayan Villages of India*. The Journal of Nutrition. Supplement: p. 1146-1154.
137. Đỗ Thị Hòa (2002) *Nghiên cứu hiệu quả bổ sung bánh bích quy có tăng cường vitamin A và sắt đối với học sinh trường tiểu học*. Luận văn tiến sĩ Vệ sinh học xã hội và tổ chức y tế.
138. Tran Thuy Nga, Pattanee Winichagoon, Marjoleine A. Dijkhuizen, Nguyen Cong Khan, Emorn Wasantwisut, Harold Furr, Frank T. Wieringa (2009) *Multi-Micronutrient-Fortified Biscuits Decreased Prevalence of Anemia and Improved Micronutrient Status and Effectiveness of Deworming in Rural Vietnamese School Children*. The Journal of Nutrition. p. 1013-1021.
139. World Health Organization (2003). *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. Report of the commission on macroeconomics and health. World Health Organization. Geneva. Switzerland.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>.
140. Sue Horton (2006). *The Economics of Food Fortification*. Journal of Nutrition. 136: p. 1068–1071.
141. Copenhagen Consensus, <http://www.copenhagenconsensus.com/>.
142. World Health Organization (2020). *Cost effectiveness and strategic planning*. <http://www.who.int/choice/en/>.
143. Sunil Sazawal, Usha Dhingra, Girish Hiremath, Jitendra Kumar, Pratibha Dhingra, Archana Sarkar, Venugopal P Menon, Robert E Black (2007). *Effects of fortified milk on morbidity in young children in north India: community based, randomised, double masked placebo controlled trial*. British Medical Journal. 334(140).
144. J Williams, A Wolff, A Daly, A MacDonald et al (1999). *Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study*. British Medical Journal. 318: p. 693-698.
145. Abraham Stekel, Manuel Olivares, Marisol Cayazzo (1988). *Prevention of iron deficiency by milk fortification. II A field trial with a full-fat acidified*

- milk* 13. American Journal of Clinical Nutrition. 47: p. 265-269.
146. A. Marsh, H. Long, E. Stierwalt (1959). *Comparative hematologic response to iron fortification of a milk formula for infants*. Pediatrics. 24: p. 404-412.
 147. Ruth Morley, Rebecca Abbott, Susan Fairweather-Tait, Una MacFadyen, Terence Stephenson, Alan Lucas (1999). *Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial*. Archives of Disease in Childhood. 81(247-252).
 148. Atul Singhal, Ruth Morley, Rebecca Abbott et al (2000). *Clinical Safety of Iron-Fortified Formulas*. Pediatrics. 105(3): p. 1-6.
 149. Iost C, Name JJ, Jeppsen RB, Ashmead HD (1998). *Repleting hemoglobin in iron deficiency anemia in young children through liquid milk fortification with bioavailable iron amino acid chelate*. Journal of the American college of Nutrition. 17(2): p. 187-94.
 150. Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizarro F, Stekel A (1989). *Prevention of iron deficiency by milk fortification. The Chilean experience*. Acta Paediatric Scandinavian Supplement. 361(109-13).
 151. Juan A Rivera, Teresa Shamah, Salvador Villalpando, Eric Monterrubio (2010). *Effectiveness of a large-scale iron-fortified milk distribution program on anemia and iron deficiency in low-income young children in Mexico*. American Journal of Clinical Nutrition. 91(2): p. 431-9.
 152. David Stevens, Alison Nelson (1995). *The effect of iron in formula milk after 6 months of age*. Archives of Disease in Childhood. 73(216-220).
 153. DP Tuthill, M Cosgrove, F Dunstan, ML Stuart, JCK Wells, DP Davies (2002). *Randomized double-blind controlled trial on the effects on iron status in the first year between a no added iron and standard infant formula received for three months*. Acta Paediatrica. 91(2): p. 119-124.
 154. Philip A. Walravens, Michael Hambidge (1976). *Growth of infants fed a zinc supplemented formula*. The American Journal of Clinical Nutrition. 29 (1114-11121).
 155. Liana Schlesinger, Marianela Arevalo, Sonia Arredondo et al (1992). *Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants*. American Journal of Clinical Nutrition. 56: p. 491-498.
 156. Claudia S. Torrejo'n, Carlos Castillo-Dura'n, Eva D. Hertrampf, Manuel Ruz (2004) *Zinc and Iron Nutrition in Chilean Children Fed Fortified Milk Provided by the Complementary National Food Program*. Nutrition. 20: p. 177-180.
 157. Kenneth H Brown, Daniel Lo'pez de Roman~a, Joanne E Arsenault et al (2007) *Comparison of the effects of zinc delivered in a fortified food or a liquid supplement on the growth, morbidity, and plasma zinc concentrations of young Peruvian children*. American Journal of Nutrition. 85: p. 538-547.
 158. Emily J. Morgan, Anne-Louise M. Heath, Ewa A. Szymlek-Gay (2010). *Red Meat and a Fortified Manufactured Toddler Milk Drink Increase Dietary Zinc Intakes without Affecting Zinc Status of New Zealand Toddlers*. Journal

- of Nutrition. 140: p. 2221-2226.
159. Klaus EichlerID, Sascha Hess, Claudia Twerenbold et al (2019) *Health effects of micronutrient fortified dairy products and cereal food for children and adolescents: A systematic review*. PLoS One. 14(1)
 160. Trinidad P. Trinidad, Aida C. Mallillin, Rosario S. Sagum et al (2015). *Fortified milk consumption among 6-year old children: changes in biochemical markers of trace minerals and vitamins*. Trace Elements and Electrolytes.
 161. Janet W Rich-Edwards, Davaasambuu Ganmaa, Ken Kleinman, Namjav Sumberzul, Michael F Holick, et al (2011). *Randomized trial of fortified milk and supplements to raise 25-hydroxyvitamin D concentrations in schoolchildren in Mongolia*. American Journal of Clinical Nutrition. 94: p. 578–84.
 162. Xueqin Du, Kun Zhu, Angelika Trube, Qian Zhang, Guansheng Ma, Xiaoqi Hu, David R. Fraser and Heather Greenfield (2004). *School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10–12 years in Beijing*. British Journal of Nutrition. 92: p. 159-168
 163. Xiaoqin Wang, Zhaozhao Hui, Xiaoling Dai, Paul D. Terry, Yue Zhang et al (2017) *Micronutrient-Fortified Milk and Academic Performance among Chinese Middle School Students: A Cluster-Randomized Controlled Trial*. Nutrients. 9(226).
 164. Saptawati Bardosono, Lestari E. Dewi, Sri Sukmaniah et al (2009). *Effect of a six-month iron-zinc fortified milk supplementation on nutritional status, physical capacity and speed learning process in Indonesian underweight schoolchildren: randomized, placebo-controlled*. Medical Journal Indonesia. 18(3): p. 193-202.
 165. Endang Dewi Lestari, Saptawati Bardosono, Leilani Lestarina, Harsono Salim (2009). *Effect of iron-zinc fortified milk on iron status and functional outcomes in underweight children*. Paediatrica Indonesiana. 49(3): p. 139-148.
 166. Đỗ Thị Kim Liên, Bùi Thị Nhung, Nguyễn Văn Khang và CS (2006). *Hiệu quả của sữa và sữa giàu đa vi chất lên tình trạng dinh dưỡng và vi chất dinh dưỡng của trẻ học sinh tiểu học*. Tạp chí Dinh dưỡng & Thực phẩm. 2(1): p. 41-48.
 167. Bùi Thị Nhung, Lê Thị Hợp (2014). *Hiệu quả cải thiện tình trạng dinh dưỡng và vi chất dinh dưỡng của sử dụng sữa tươi TH True milk bổ sung vi chất “Sữa tươi tiệt trùng sữa học đường - có đường” của học sinh mẫu giáo và tiểu học của huyện Nghĩa Đàn*. Báo cáo kết quả nghiên cứu khoa học.
 168. Roussa Tsikritzi, Paula J Moynihan, Margot A Gosney, Victoria J Allenc, Lisa Methven (2013). *The effect of macro-andmicro-nutrient fortification of biscuits on their sensory properties and on hedonic liking of older people* Journal of the Science of Food and Agriculture.
 169. World Health Organization (2009). *WHO Anthroplus for personal computer - Software for assessing growth of the world's children and adolescents*.

- Department of Nutrition for Health and Development.
170. World Health Organization (accessed 2011). *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2).*
 171. World Health Organization, *Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, WHO (WHO/NMH/NHD/MNM/11.3 2011).*
 172. Viện Dinh dưỡng (2016). *Nhu cầu Dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam.* Nhà xuất bản Y học - Hà Nội.
 173. Home Food Fortification Technical Advisory group (HF-TAG -2019). *Evidence on home fortification product.*
 174. World Health Organization, World Food Program, UNICEF (2007). *Preventing and controlling micronutrient deficiencies in populations affected by an emergency.* Joint statement by the WHO, the WFP and the United Nations Children's Fund. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/WHO_WFP_UNICEFstatement.pdf?ua=1.
 175. United States Department of Agriculture (2015). *USDA commodity requirement RUF ready-to-use nutritional food for use in international food assistance programs.*
 176. Home Food Fortification Technical Advisory group (HF-TAG, 2016). *Programmatic guidance brief on use of micronutrient powders (MNP) for home fortification.* HFTAG, UNICEF, GAIN, World Food Program.
 177. Food and Drug Administration (2018). *Vitamin D for milk and milk alternatives.* USDA, Food Ingredients & Packaging/Food Additives & Petitions.
 178. The Dairy Practices Council USA, *Guideline for vitamin A&D fortification of fluid milk.* 2001.
 179. Trường Đại học Y tế Công cộng (2006). *Thống kê y học*
 180. Nguyễn Thanh Hà, Nguyễn Xuân Ninh, Phạm Văn Hoan (2010). *Hiệu quả bổ sung kẽm và sprinkles đa vi chất trên bệnh tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp ở trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 6-36 tháng tuổi.* Tạp chí Y học Dự phòng. 10(118): tr. 17-25.
 181. Hoàng Văn Phương, Trần Thúy Nga, Nguyễn Song Tú, Nguyễn Thị Phương Trang, Lê Danh Tuyên, Trần Khánh Vân (2017). *Hiệu quả của sử dụng hạt nêm và dầu ăn tăng cường vitamin A đến tình trạng vi chất dinh dưỡng và nhân trắc của trẻ 36 – 66 tháng tuổi có nguy cơ thấp còi.* Báo cáo đề tài cấp Viện Dinh dưỡng.
 182. Viện Dinh dưỡng (2016). *Xu hướng dinh dưỡng giai đoạn 2011 - 2015.* Số liệu thống kê dinh dưỡng 2015.
 183. Hà Duyên Tư (2006). *Kỹ thuật phân tích cảm quan sản phẩm.* Nhà Xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.

184. Bộ Lao động-Thương binh-Xã hội (2016). *Hướng dẫn quy trình rà soát hộ nghèo, cận nghèo hàng năm theo chuẩn nghèo tiếp cận đa chiều áp dụng cho giai đoạn 2016-2020*. 17/2016/TT-BLĐTBXH. Ngày 28 tháng 6 năm 2016.
185. World Health Organization (2005). *Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and application*. WHO press.
186. World Health Organization (1996). *Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes*. Geneva, WHO.
187. Home Food Fortification Technical Advisory group (HF-TAG, 2013). *Manual on Micronutrient Powder (MNPs) Composition*.
188. A Laupacis, DL Sackett, RS Roberts (1988). *An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment*. New England Journal of Medicine. 318(26): p. 1728-33.
189. L A Wu, TE Kottke (2001). *Number Needed to Treat: Caveat Emptor*. Journal of Clinical Epidemiology. 54(2): p. 111-6.
190. Tran Khanh Van, Kurt Burja, Tran Thuy Nga, Kannitha Kong, Jacques Berger, Michelle Gardner, Marjoleine A. Dijkhuizen, Le Thi Hop, Le Danh Tuyen, Frank Wieringa (2014). *Organoleptic Qualities and acceptability of fortified rice in two Southeast Asian countries*. New York Academy of Sciences. 1324: p. 48-54C.
191. Anjana RaiID, Macha Raja Maharjan, Helen A. Harris Fry et al (2019). *Consumption of rice, acceptability and sensory qualities of fortified rice amongst consumers of social safety net rice in Nepal*. PLOS ONE. p. 1-17.
192. Osman MM, MM Ismail (2004). *Effect of fortification with zinc, iron and ascorbic acid on the chemical, microbiological and organoleptic properties of buffalo's bio-yogurt*. Journal of Agricultural Science, Mansoura University. 29(1): p. 237 - 251.
193. Shashank Gaur, Anna W. Waller, Juan E. Andrade (2019). *Effect of Multiple Micronutrient Fortification on Physico-Chemical and Sensory Properties of Chhash (Traditional Indian Yogurt-Based Drink)*. Foods. 8(5).
194. Kaushik R, Arora S (2017). *Effect of calcium and vitamin D2 fortification on physical, microbial, rheological and sensory characteristics of yoghurt*. International Food Research Journal. 24(4): p. 1744-1752.
195. Maryam Jalili (2016). *Chemical composition and sensory characteristics of Feta cheese fortified with iron and ascorbic acid*. Dairy Science & Technology. 96: p. 579–589
196. World Health Organization, Food and Agriculture Organization (2004). *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2nd ed. Geneva, WHO.
197. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (1998). *Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients*.
198. Maria Nieves Garcia-Casal, Robin Mowson, Lisa Rogers, Ruben Grajeda, and consultation working group (2019). *Risk of excessive intake of vitamins*

- and minerals delivered through public health interventions: objectives, results, conclusions of the meeting, and the way forward.* Annals of the New York Academy of Science. 1446 (Special Issue). p. 5-20.
199. Samantha MR Klinga, Liane S. Roeka, Christine E. Sanchez, Barbara J. Rolls (2016). *Does milk matter: Is children's intake affected by the type or amount of milk served at a meal?* Appetite. 1(105): p. 509-518.
 200. Lê Văn Giang (2014). *Hiệu quả bổ sung sắt phối hợp với Selen đến tình trạng dinh dưỡng và thiếu máu ở học sinh tiểu học 7-10 tuổi tại Phố Yên, Thái Nguyên.* Luận án tiến sĩ y tế công cộng.
 201. Lê Danh Tuyên (2012). *Phương pháp nhân trắc trong đánh giá dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi.* Nhà xuất bản Y học. tr. 31-40.
 202. Lê Nguyễn Bảo Khanh (2010). *Tình trạng dinh dưỡng và xu hướng tăng trưởng của trẻ lứa tuổi học đường.* Tạp chí Dinh dưỡng & Thực phẩm. 6(3+4): tr. 24-30.
 203. Nguyễn Xuân Ninh, Nguyễn Thanh Hương, Đặng Trường Duy, Phạm Thị Ngân và CS (2009). *Hiệu quả của bổ sung đồ uống Milo đến tình trạng dinh dưỡng, thể lực, trí lực của trẻ em 7-8 tuổi tại Huyện Gia Bình, Bắc Ninh.* Tạp chí Dinh dưỡng & Thực phẩm. 5 (3+4): tr. 105-115.
 204. Lê Thị Hợp, Trần Thị Lua, Hà Huy Tuệ, Đỗ Thị Phương Hà (2011). *Hiệu quả của bổ sung sữa giàu năng lượng PediaPlus đến tình trạng dinh dưỡng và vi chất dinh dưỡng của trẻ em 36-72 tháng tuổi vùng nông thôn.* Tạp chí Dinh dưỡng & Thực phẩm. 7 (2): p. 49-56.
 205. Veena Shatrugna, Nagalla Balakrishna, Kamala Krishnaswamy (2006). *Effect of micronutrient supplement on health and nutritional status of schoolchildren: bone health and body composition.* Nutrition. 22(1): p. S33-S39.
 206. Nguyễn Đỗ Vân Anh, Cao Thu Hương, Nguyễn Xuân Ninh, Nguyễn Công Khẩn (2008). *Hiệu quả của bổ sung vitamin A lên tình trạng dinh dưỡng của trẻ 3- 5 tuổi tại xã Tiên Phương, Huyện Chương Mỹ, Hà Tây.* Tạp chí Dinh dưỡng & Thực phẩm. 4(1): tr. 25-32.
 207. SM Ziauddin Hyder, Farhana Haseen, Marufa Khan et al (2007), *A Multiple-Micronutrient-Fortified Beverage Affects Hemoglobin, Iron, and Vitamin A Status and Growth in Adolescent Girls in Rural Bangladesh.* Journal of Nutrition, 2007. 137(9): p. 2147-53.
 208. Manorama R, Sarita M, Rukmini C (1997). *Red palm oil for combating vitamin A deficiency.* Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 6: p. 56-59.
 209. Nga TT, Winichagoon P, Dijkhuizen MA, Khan NC, Wasantwisut E, Furr H et al (2009). *Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased prevalence of anemia and improved micronutrient status and effectiveness of deworming in rural Vietnamese school children.* American Journal of Clinical Nutrition. p. 139:1013-1021.
 210. Cora Best, Nicole Neufingerl, Joy Miller Del Rosso, Catherine Transler, Tina van den Briel, Saskia Osendarp (2011). *Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition*

- of schoolchildren? A systematic review.* NutritionReviews. 69(4): p. 186–204.
211. Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F, Dib A, Zeder C, Hurrell RF, Chaouki N (2006). *Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron.* American Journal of Clinical Nutrition (84): p. 580-586.
 212. Todd Evans (2005). *Regulation of hematopoiesis by retinoid signalling.* Experimental Hematology (33): p. 1055-61.
 213. Anne Sidnell, Sandrine Pigat, Sigrid Gibson, Rosalyn O'Connor, Aileen Connolly, Sylwia Sterecka, Alison M. Stephen (2016). *Nutrient intakes and iron and vitamin D status differ depending on main milk consumed by UK children aged 12–18 months – secondary analysis from the Diet and Nutrition Survey of Infants and Young Children.* Journal of Nutritional Science. 5(e32): p. 1-8.
 214. Mwanril D, Worsley A, Ryan P, Masika J (2000). *Supplemental vitamin A improves anemia and growth in anemic school children in Tanzania.* Journal of Nutrition. 130: p. 2691-2696.
 215. Pinkaew S, Winichagoon P, Hurrell RF, Wegmuller R (2013). *Extruded rice grains fortified with zinc, iron, and vitamin A increase zinc status of Thai school children when incorporated into a school.* The Journal of Nutrition. p. 143:362-8.