UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
NÚCLEO DE PESQUISA EM MICRONUTRIENTES

# ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A COM ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, ADIPOSIDADE CORPORAL, ESTRESSE OXIDATIVO E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM INGESTÃO DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA A

**Claudia Teresa Bento**

Orientadora:

Prof.ª Dr.ª Andréa Ramalho

Rio de Janeiro

2014

# FICHA CATALOGRÁFICA

Bento, Claudia Teresa.

Associação do estado nutricional de vitamina A com índice de massa corporal, adiposidade corporal, estresse oxidativo e fatores de risco cardiovascular em mulheres com ingestão dietética recomendada de vitamina A / Claudia Teresa Bento.– Rio de Janeiro: INJC, 2014.

xi, 102 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Andréa Ramalho.

Tese (doutorado) -- UFRJ, INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2014.

Referências bibliográficas: f. 97-102.

1. Estado Nutricional. 2. Deficiência de Vitamina A - análise. 3. Estresse Oxidativo. 4. Beta Caroteno - análise. 5. Fatores de Risco. 6. Índice de Massa Corporal. 7. Mulheres. 8. Nutrição - Tese. I. Ramalho, Andréa.. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição III. Título.

**CLAUDIA TERESA BENTO**

# ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A COM INDICE DE MASSA CORPORAL ADIPOSIDADE CORPORAL, ESTRESSE OXIDATIVO E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM INGESTÃO DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA A

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Nutrição.

Rio de Janeiro, 04 de junho de 2014.

Aprovada por:

_____

Presidente da Banca Examinadora - Prof[a] Dra. Andrea Ramalho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Glorimar Rosa
Membro Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Cristiana Pedrosa
Membro Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Wilza Perez
Membro Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Glaucia Maria Morais de Oliveira
Membro Externo-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Profa. Dr. Roberto Coury Pedrosa
Membro Externo-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Profa. Dra. Mauro Sola Penna
Suplente Externo-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Profa. Dra. Eliane Fialho
Suplente Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

## DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha linda filha Lourdes Maria, às minhas mães Sandra Maria, Maria Alcina, Maria de Lourdes, aos meus filhos caninos e à minha melhor amiga Glorimar Rosa.

## AGRADECIMENTOS

- Primeiramente a ***Deus***, meu querido Obatalá que, mesmo bastante ocupado, sempre atendeu as minhas preces nas quais eu pedia saúde e força para realizar esta conquista;

- À minha ***mãe Maria de Lourdes***, tão amada e tão querida por mim, meu muito obrigada, a senhora é minha amiga, minha força, minha luz, ofereço à ti esta tese, pois sem ti eu não teria conseguido e fico muito feliz de poder deixar a senhora orgulhosa de mim, esta é meu presente para ti;

- As minhas amigas ***Bárbara, Aparecida, Josefa, Jurema e Jorge***, pelos conselhos e pelas inúmeras ajudas;

- À minha linda ***filha, Lourdes Maria*** que sempre teve compreensão e paciência, além de sempre ter me dado incentivo, apoio, carinho e amor, sem o qual eu não seria capaz de realizar meu sonho, sem o qual eu nada seria;

- Aos meus ***amados Cães***, por terem me dado muito amor, sendo este um apoio indispensável para que eu persistisse neste sonho;

- À minha ***mãe Sandra Maria***, meu orgulho, minha força, meu incentivo, uma pessoa essencial na minha vida, eu compartilho esta tese com a senhora, pois sem a senhora esta não existiria;

- À minha ***mãe Alcina e ao meu saudoso pai Carlos*** pelo carinho, incentivo e ajuda em todos os momentos que precisei;

- À Professora ***Andrea Ramalho***, por mais essa conquista, por ter confiado em mim, pelo carinho e pelos ensinamentos adquiridos. Para mim, é uma honra ter tido a oportunidade de conviver e aprender com sua sabedoria, sua alegria e sua força;

- À Professora ***Glorimar Rosa***, minha eterna amiga, pelo incentivo, confiança, carinho e sempre estar do meu lado me dando apoio, força, e colo todas as vezes em que precisei;

- À Professora ***Cristiana Pedrosa***, minha grande amiga, que sempre esteve ao meu lado, me incentivando, me dando coragem, e sempre com palavras carinhosas e acalentadoras;

- A todos do ***Centro de Pesquisa em Micronutrientes***, em especial, Andrea Ramalho, desde o início, estive comigo nessa caminhada. A sua ajuda, foi fundamental para a concretização desse sonho;

-Às secretárias da Pós-graduação do Instituto de Nutrição Josué de Castro, ***Renata, Natacha e Darlene,*** pelo apoio, ajuda, atenção, carinho e incentivo para concretizar este sonho.

**MUITO OBRIGADA!**

# Resumo

**Introdução:** A obesidade é uma doença universal e vem adquirindo proporções epidêmicas. Evidências apontam o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa, no estresse oxidativo, influenciando na obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e nas doenças cardiovasculares.
**Objetivo:** Investigar o estado nutricional de vitamina A por meio dos indicadores bioquímico e funcional e sua associação com o índice de massa corporal (IMC) e a adiposidade corporal, DM2 e estresse oxidativo em mulheres com ingestão dietética recomendada de vitamina A.
**Metodologia:** Trata-se de um estudo caso-controle com 200 pacientes, os quais foram divididos em: Grupo controle (n = 80): eutróficas (EU) e 3 grupos - casos (n= 40/ cada): com sobrepeso (SP), obesidade grau 1(O1) e grau 2(O2)**.** O IMC foi classificado segundo os pontos de corte recomendados pela WHO e para classificação da circunferência da cintura (CC) foi utilizado o proposto pelo *International Diabetes Federation.* As concentrações séricas de retinol e β-caroteno foram analisadas por Cromatografia Liquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta, com pontos de corte < 1,05 µmol/L e < 40 µg/dL, respectivamente. A cegueira noturna (CN) foi avaliada utilizando a entrevista padronizada e validada pela Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde. O ponto de corte adotado para ingestão dietética recomendada de vitamina A foi de 700 µg/dia (*Institute of Medicine*). O diagnóstico DM2 se deu conforme as normas da *American Diabetes Association*. Foi mensurado o perfil lipídico, glicêmico e o estresse oxidativo foi avaliado por meio das concentrações de ácido úrico, glutationa peroxidase (GSH-Px) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).
**Resultados:** Observou-se ausência de CN nas mulheres eutróficas e seu percentual aumentou gradativamente, conforme o excesso de peso, alcançando 25% no grupo com obesidade grau 2. Foi observada correlação negativa entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e as variáveis do perfil lipídico e de marcadores do estresse oxidativo nos grupos estudados. A deficiência sérica de retinol apresentou associação de 14, 35,3 e 65,4 vezes na chance de ocorrência de sobrepeso, obesidade grau 1 e 2, respectivamente. A deficiência de β-caroteno associou-se à 5, 17 e 26,7 vezes na chance de ocorrência de sobrepeso, obesidade grau 1 e 2 respectivamente, As mulheres com SP, O1 e O2 que apresentaram concentrações inadequadas de retinol e ß-caroteno séricos apresentaram maiores razão de chance para CC inadequada, o diagnóstico de DM2, altas concentrações sanguíneas de LDL - colesterol, triglicerídeos, TBARS, ácido úrico e baixas concentrações de HDL - colesterol e glutationa peroxidase, se comparadas as mulheres eutróficas com concentrações de retinol e β-caroteno adequadas.
**Conclusão:** No presente estudo a inadequação do estado nutricional de vitamina A associou-se ao excesso de peso, obesidade, adiposidade corporal e ao estresse oxidativo. Assim o conhecimento do estado nutricional da vitamina A pode contribuir para subsidiar novas estratégias dietéticas eficazes para um melhor controle de massa corporal, além de contribuir para o aumento da capacidade antioxidante e a prevenção de fatores de risco cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Sobrepeso, obesidade; retinol; β-caroteno; cegueira noturna, lipídeos, estresse oxidativo.

# Abstract

Introduction: Obesity is a universal disease and has acquired epidemic proportions. Evidence point to the involvement of vitamin A in the regulation of adipose mass, oxidative stress, influencing obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2) and in cardiovascular diseases.
Objective: To investigate the nutritional status of vitamin A through biochemical and functional indicators and their association with body mass index (BMI) and body adiposity, T2DM and oxidative stress in women with recommended dietary intake of vitamin A.
Methodology: This was a case-control study of 200 patients, who were divided into control group (n = 80): normal weight (I) and 3 groups - cases (n = 40 / each): overweight (SP ), obesity grade 1 (O1) and grade 2 (O2). BMI was classified according to the cutoff points recommended by the WHO classification and waist circumference (WC) was used for the proposed International Diabetes Federation. Serum concentrations of retinol and β-carotene were analyzed by High Performance Liquid Chromatography with UV detector with cutoff <1.05 mmol / L and <40 mg / dL, respectively. Night blindness (CN) was assessed using a standardized interview and validated by the Pan American Health Organization and World Health Organization The cutoff adopted for recommended dietary intake of vitamin A was 700 mg / day (Institute of Medicine) . The DM2 diagnosis was made according to the guidelines of the American Diabetes Association. Lipid, glucose and oxidative stress was assessed by the concentrations of uric acid, glutathione peroxidase (GSH-Px) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) was measured profile.
Results: It was observed in the absence of CN eutrophic women and their percentage gradually increased as excess weight, reaching 25% in the group with grade 2 obesity negative correlation was found between serum concentrations of retinol and ß-carotene and variables. lipid profile and oxidative stress markers in both groups. Serum retinol deficiency was associated with 14, 35.3 and 65.4 times the chance of occurrence of overweight, obesity class 1 and 2, respectively. A deficiency of β-carotene was associated with 5, 17 and 26.7 times the chance of occurrence of overweight, obesity grade 1 and 2 respectively, Women with SP, O1 and O2 showed that inadequate concentrations of retinol and ß-carotene serum had higher odds ratio for CC inadequate, the diagnosis of type 2 diabetes, high blood concentrations of LDL - cholesterol, triglycerides, TBARS, uric acid and low concentrations of HDL - cholesterol and glutathione peroxidase, compared to normal weight women with retinol concentrations and appropriate β-carotene.
Conclusion: In the present study, the inadequate nutritional status of vitamin A was associated with overweight, obesity, adiposity and oxidative stress. Thus knowledge of the nutritional status of vitamin A may contribute to subsidize new effective dietary strategies for better control of body weight, while contributing to the increase in antioxidant capacity and the prevention of cardiovascular risk factors.

Keywords: Overweight, obesity; retinol; β-carotene; night blindness, lipids, oxidative stress.

## Lista de Tabelas: Página

Artigo 1: **DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A ESTÁ ASSOCIADA AO INDICE DE MASSA CORPORAL E ADIPOSIDADE CORPORAL EM MULHERES**

Tabela 1. Características gerais das pacientes estudadas ----------27

Tabela 2 . Concentrações séricas de retinol e ß-caroteno nos grupos estudados---28

Tabela 3. Associação entre deficiência sérica de Retinol **e** β-caroteno Cegueira Noturna e Circunferência da Cintura nos grupos estudados ----------29

Tabela 4 - Correlação entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno nos grupos estudados.----------30

Artigo 2: **RELAÇÃO ENTRE INADEQUAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA A, ADIPOSIDADE CORPORAL, ESTRESSE OXIDATIVO E DIABETES MELLITUS EM MULHERES COM INGESTÃO DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA A**

Tabela 1. Características gerais da amostra ---------- 48

Tabela 2. Associação entre deficiência sérica de Retinol (µmol/L) e β-caroteno (µg/dL) nos grupos estudados ---------- 49

Tabela 3. Associação entre a deficiência sérica de retinol com as concentrações sanguíneas de ácido úrico, TBARS e glutationa peroxidase, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos; circunferência da cintura e diabetes mellitus, segundo os grupos estudados---------- 51

Tabela 4. Associação entre a deficiência sérica de β-caroteno com as concentrações sanguíneas de ácido úrico, TBARS e Glutationa Peroxidase, LDL-c, HDL-c, Triglicerídeos; circunferência e da cintura, Diabetes Mellitus, segundo os grupos estudados ---------- 52

Tabela 5. Correlação entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e as variáveis relacionadas aos marcadores de estresse oxidativo ---------- 53

## Abreviaturas:

IMC – Índice de Massa Corporal

CN – Cegueira Noturna

GSH-Px - Glutationa Peroxidase

TBARS- Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

CC – Circunferência da Cintura

EU – Eutrofia

SP – Sobrepso

O1 – Obesidade grau 1

O2 – Obesidade grau 2

DCV – Doença Cardiovascular

LDL-c - "*low-density lipoprotein"*

VLDL-c - "very *low-density lipoprotein"*

HDL-c - "*high-density lipoprotein"*

TAB - Tecido Adiposo Branco

TAM - Tecido Adiposo Marrom

UCP1, UCP2 e UCP3 - proteínas desacopladoras 1, 2 e 3

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral- α

EO – Extresse Oxidativo

RI – Resistência à Insulina

**SUMÁRIO**


| **Conteúdo** | **Página** |
|---|---|
| 1. Introdução | **2** |
| 2.Revisão da Bibliografia | **4** |
| 2.1.Vitamina A e adiposidade corporal | **4** |
| 2.2.Vitamina A e resistência à insulina | **7** |
| 2.3.Vitamina A e dislipidemia | **8** |
| 2.4.Vitamina A e ação antioxidante | **9** |
| 3.Justificativa | **11** |
| 4.Objetivos | **12** |
| 4.1.Objetivo geral | **12** |
| 4.2.Objetivos específicos | **12** |
| 5.Hipótese | **13** |
| 6.Pacientes e Métodos | **13** |
| 6.1.Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A | **17** |
| 6.1.1.Concentração sérica de retinol e β-caroteno | **17** |
| 6.1.2.Avaliação Funcional | **17** |
| 6.2.Diagnóstico de Diabetes Mellitus | **18** |
| 6.3.Lipidograma | **18** |
| 6.4.Avaliação do Estresse Oxidativo | **18** |
| 6.5.Aspectos Éticos | **19** |
| 6.6.Análise Estatística | **19** |
| 7.Resultados | **20** |
| 7.1. Artigo 1: DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A ESTÁ ASSOCIADA AO INDICE DE MASSA CORPORAL E ADIPOSIDADE CORPORAL EM MULHERES | **20** |
| 7.2. Artigo 2: RELAÇÃO ENTRE INADEQUAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA A, ADIPOSIDADE CORPORAL, ESTRESSE OXIDATIVO E DIABETES MELLITUS EM MULHERES COM INGESTÃO DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA A | **40** |
| 8.Conclusões | **68** |
| 9.Referências Bibliográficas | **69** |
| 10.Anexos: | **78** |

10.1.Aprovação do Comitê de Ética **78**
10.2.TCLE **79**
10.3.Questionário de coleta de dados **81**
10.4.Formulário de Recordatório Alimentar de 24 horas **82**
10.5.Formulário de Registro Diário Alimentar **83**
10.6.Artigo 1- Enviado para a revista: Obesity (1) **84**
10.7.Artigo 1- Enviado para a revista: Obesity (2) **85**
10.8.Artigo 1- na versão em inglês Enviado para a revista: Obesity (2) **87**

# 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças crônicas são reconhecidas como principal causa de incapacitações e mortalidade na grande maioria dos países do mundo, contribuindo com aproximadamente 44,1% das mortes entre os homens e 44,7% entre as mulheres [1]. Somente no ano de 2008, estima-se que 36 milhões de óbitos tenham decorrido a partir das doenças crônicas[2]. As doenças crônicas têm como principal representante a doença cardiovascular (DCV), principal causa de morte no mundo, incluindo o Brasil [3].

Face ao exposto, pesquisadores investigam há décadas estratégias mais eficazes para prevenir as DCV. Dentre essas tentativas destaca-se o estudo de Framingham, desenvolvido na década de 60 e que foi pioneiro em identificar fatores de risco cardiovascular tais como a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemias e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A partir daí, inúmeros trabalhos não apenas confirmaram a associação desses fatores com as DCV como observaram que os mesmos freqüentemente apresentavam-se associados [4].

Dentre os fatores de risco para as DCV a obesidade vem se destacando, uma vez que se encontra em franco crescimento e apresenta alta prevalência de enfermidades associadas que também são fatores de risco para DCV como hipertrofia ventricular esquerda ou hipertensão arterial sistêmica; dislipidemia, diabetes mellitus ou intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, hiperuricemia com ou sem gota, que podem levar à doença aterotrombótica e doença coronariana precoce[5]. Assim observa-se que a obesidade é acompanhada de implicações importantes no estado de saúde da população e apresenta altos custos em saúde pública [5,6,7].

A etiologia da obesidade é multifatorial sendo considerada o resultado de complexas interações entre fatores genéticos, psicológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais [8.] O acúmulo excessivo de tecido adiposo deriva do consumo energético excessivo e crônico de substratos combustíveis presentes nos alimentos e bebidas (proteínas, hidratos de carbono, lipídios e álcool) em relação ao gasto energético (metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física). Nesse processo interferem tanto os hábitos alimentares e de estilo de vida, os fatores sociológicos e as alterações metabólicas e neuroendócrinas, como os componentes hereditários.

É reconhecido que a obesidade constitui um processo inflamatório de baixa intensidade, sistêmico e crônico que mantém relação direta com o aumento de biomarcadores inflamatórios [9, 10.] Assim, o estado pró-inflamatório presente na obesidade é resultante do desequilíbrio na geração de citocinas e outros marcadores inflamatórios e mantém relação direta com a resistência à insulina. Indivíduos obesos estão caracteristicamente em um estado pró-inflamatório, que contribui para o aumento do estresse oxidativo, havendo maior demanda de substâncias com ação antioxidante, sobretudo de micronutrientes [11]

Combinando os achados de estudos nacionais sobre as carências de micronutrientes[12] com os de excesso de peso, é possível afirmar que o Brasil apresenta uma dupla carga de doenças com origem na alimentação. Verifica-se a ocorrência de deficiências de micronutrientes, e por outro lado, são documentadas altas e crescentes prevalências de obesidade entre os brasileiros[12].

Diante de um aparente paradoxo nutricional, observa-se que as deficiências de micronutrientes encontradas na população brasileira não decorrem de quantidade insuficiente de alimentos consumidos, uma vez que o principal indicador de deficiência de energia, o Índice de Massa Corporal (IMC), mostra que somente 2,7% dos indivíduos adultos foram classificados com déficit de peso[12]. Assim, os achados recentes reforçam o conceito de que a ingestão de energia não caracteriza obrigatoriamente um consumo adequado de micronutrientes[13].

O aumento das demandas nutricionais associada ao consumo insuficiente de micronutrientes é preocupante uma vez que a referida inadequação alimentar está entre os dez principais fatores de risco para a carga total global de doenças em todo o mundo, sendo considerado o terceiro fator de risco para doenças e agravos não transmissíveis[13].

Neste contexto se insere a vitamina A e seus precursores que se destacam pela ação antioxidante, protegendo o organismo contra o estresse oxidativo e, conseqüentemente, prevenindo danos e lesões teciduais relacionados a várias enfermidades crônicas [14.]

Estudo cujo objetivo foi estimar a prevalência de ingestão inadequada de micronutrientes entre adultos brasileiros, analisando a mais recente investigação do consumo alimentar no âmbito nacional, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF-2009), demonstrou que a magnitude da inadequação de consumo de micronutrientes no Brasil foi muito elevada, com a vitamina A apresentando 78,0% de inadequação, em todas as regiões estudadas, tanto em áreas urbanas como rurais [15].

Dados de estudos epidemiológicos e experimentais identificaram que baixas concentrações séricas de retinol e carotenóides estão associadas ao aumento do risco para o desenvolvimento de cardiopatias isquêmicas, pois estes nutrientes atuam na prevenção ou retardo do processo de aterogênese, por meio da inibição da oxidação da LDL-colesterol e redução da formação das células espumosas, dentre outros fatores[16].

Evidências apontam ainda o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa, demonstrando que na deficiência de vitamina A (DVA) ocorre um aumento no recrutamento dos pré-adipócitos a adipócitos, inibição da apoptose e redução da termogênese adaptável [17]. Somam-se a tais achados a associação do maior IMC com menores concentrações séricas de vitamina A demonstrada em alguns estudos, que sugere que a DVA pode contribuir para o aumento da obesidade [18,19.]

Tem sido relatado baixo consumo alimentar de vitamina A em indivíduos obesos, o que resulta na DVA[20,21,22,23]. Entretanto outros estudos mostraram menores concentrações séricas de retinol e carotenóides em indivíduos com obesidade, quando comparados a indivíduos eutróficos, sem haver diferença significante quanto à ingestão dietética de fontes destes nutrientes, obtida por inquérito alimentar [24,25,26]. Tais achados podem suportam a hipótese de que a maior inadequação da concentração sérica de vitamina A em indivíduos com aumento de IMC e adiposidade corporal também pode ser decorrente de uma maior utilização metabólica deste nutriente contra ao estresse oxidativo a que estes indivíduos estão mais expostos em relação aos eutróficos.

## 2. REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

### 2.1. Vitamina A e Adiposidade Corporal

A regulação das reservas de gordura corporal e massa corporal dos mamíferos são mantidas por um complexo e integrado sistema de elementos-chave que são: (1) o controle da alimentação, basicamente pela modulação do apetite, (2) o controle da termogênese adaptativa, processo que permite a dissipação de parte da energia contida nos alimentos como calor, ao invés de acumulá-la como gordura; (3) o controle do desenvolvimento e metabolismo do tecido adiposo e (4) o controle da participação dos

nutrientes como, por exemplo, a distribuição de nutrientes entre os tecidos, em condições que possibilitem o aumento do tecido adiposo [27].

Cada um destes processos é influenciado por uma variedade de características genéticas, que são por sua vez modificadas pelo ambiente e fatores psicossociais. Entre estes, fatores dietéticos podem condicionar fortemente o desenvolvimento da obesidade e suas complicações [28.] A ligação entre a dieta e a homeostase corporal se torna cada vez mais entendida com as evidências científicas demonstrando avanços além das clássicas funções nutricionais, já que alguns nutrientes presentes nos alimentos podem modificar a expressão gênica e função em células alvo [29.]

Por meio da modulação da expressão gênica, a vitamina A influencia pelo menos dois processos relacionados com o equilíbrio energético: a termogênese adaptativa e o desenvolvimento e metabolismo do tecido adiposo [30.]

Em roedores, o estado nutricional de vitamina A desempenha um papel na modulação, função e desenvolvimento do tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM), com potencial impacto sobre a adiposidade e massa corporal. O tratamento com a administração de ácido retinóico provoca uma redução da adiposidade que se correlaciona com uma potencial depressão lipogênica dos tecidos adiposos com redução das concentrações de receptores de ativação de proliferação perixomais γ (PPARγ), proteínas ligadas a modulação da transcrição de genes regulatórios do metabolismo de lipídios e glicose, e potencial de aumento da termogênese no TAM com aumento na expressão de proteínas, que facilitam a passagem de prótons do espaço intermembranoso para a matriz mitocondrial conhecidas como proteínas desacopladoras 1 (UCP1) e UCP2 e muscular com aumento na expressão de proteína desacopladora 3 (UCP3) [31].

O tecido adiposo participa ativamente do sistema de controle do balanço energético e outras funções fisiológicas pela sinalização de moléculas-chave, entre elas várias proteínas (coletivamente denominada adipocinas), tais como a leptina, resistina, adiponectina e TNF-α [32]. Além disso, o tecido adiposo desempenha papel importante na homeostase e metabolismo dos retinóides: ele pode absorver o retinol circulante, estocá-lo como com ésteres de retinil, convertê-lo em ácido retinóico e mobilizar os seus estoques de retinol para satisfazer as demandas locais e totais do corpo [33,34.]

O fígado é o principal órgão envolvido no armazenamento e metabolismo dos retinóides [35,36], mas tem sido estimado que o depósito adiposo possa dar conta de 15-20% do total do estoque corporal de retinóides [37.]

A suplementação de vitamina A também aumenta o potencial termogênico no TAM e muscular, e parece conferir alguma resistência ao desenvolvimento da obesidade em dietas hiperlipídicas. A DVA, por outro lado, favorece o incremento da adiposidade que se correlaciona com aumento da adipogênese no TAB e redução potencial da termogênese [38,39,40.]

O ácido retinóico é um ativador transcricional da expressão gênica UCP1, como ficou demonstrado, tanto em sistemas de cultura celular de adipócitos marrom, quanto em todos os animais [41,42,43]. O β-caroteno e outros carotenóides também estimulam a expressão de UCP1 em cultura de adipócitos marrons, efeito que poderia ser devido, pelo menos em parte, ao seu local de conversão em ácido retinóico [44,45].

Corroborando os resultados obtidos nos sistemas primários de células, verificou-se que a administração *in vivo* de ácido retinóico all-trans ou ácido retinóico 9-cis em ratos levou ao aumento de UCP1 específica do TAM e do conteúdo de RNA mensageiro que se correlaciona com significativa perda de lipídios do TAM e de peso do próprio tecido [46,47].

Uma dieta deficiente em vitamina A oferecida por um longo período, por outro lado, desencadeou em ratos redução de capacidade termogênica da UCP1 que se correlaciona com maior peso e adiposidade do TAM [48]. Considerados em conjunto, estes resultados indicam que, em roedores, a capacidade termogênica do TAM está relacionada com o estado nutricional da vitamina A no animal, apoiando assim a importância do retinóides como reguladores fisiológicos do sistema termogênico do TAM.

Estudos em animais demonstraram que a administração de ácido retinóico (100 mg de ácido retinóico all-trans/ kg de massa corporal, durante os 4 dias anteriores à morte) desencadeou uma redução de 12% do massa corporal e uma forte redução de gordura corporal e de tecido adiposo branco (TAB) em 46% dos animais tratados, quando comparado aos animais controle [49,50,51].

Os efeitos em longo prazo da suplementação dietética de vitamina A na adiposidade corporal e balanço energético têm sido abordados em alguns estudos [52, 53,54].

Foi relatado um decréscimo de 9% de adiposidade em ratos após suplementação dietética de vitamina A (durante 8 semanas, com 50 vezes a dose habitual) que associou-se a um aumento de 31% da expressão nos níveis de RNAm da UCP1 [54].

O efeito de uma dieta deficiente em vitamina A no tecido adiposo também tem sido abordado. Uma maior expressão de PPARγ foi observada em depósitos TAB de ratos adultos alimentados por 10 semanas com uma dieta deficiente em vitamina A, o que sugere que a lipogênese aumenta quando a dieta é pobre em vitamina A[54].

Estudos em humanos demonstram menores concentrações séricas de retinol e carotenóides em indivíduos com obesidade, quando comparados a indivíduos eutróficos, mas sem análise quanto à ingestão dietética destes nutrientes, obtida por inquérito alimentar. Tais estudos sugerem que a deficiência na ingestão alimentar desta vitamina seja a maior responsável pela DVA[54,55].

Vários outros estudos, também realizados em humanos, sugerem que quanto maior o IMC, menores são as concentrações séricas de vitamina A, e que a DVA pode contribuir para o aumento da obesidade [56,57,58]. Dessa maneira, a busca de conhecimento de novas estratégias dietéticas eficazes como a utilização de nutrientes com propriedades termogênicas e antilipogênicas pode ser útil no planejamento da conduta nutricional objetivando o controle da massa e gordura corporal.

### 2.2. Vitamina A e Resistência à Insulina

A Resistência à insulina (RI) se constitui o maior fator de risco para o desenvolvimento do DM2. A RI caracteriza-se pela redução da captação de glicose, provocando um mecanismo compensatório ao aumentar a produção de insulina pelas células beta pancreáticas elevando-se assim, as concentrações de insulina circulantes (hiperinsulinemia). A insulina estimula a captação de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo, e diminui a produção hepática de glicose por reduzir a glicogenólise e gliconeogênese. Além disso, a insulina suprime a mobilização dos ácidos graxos não esterificados do tecido adiposo por suprimir a lipólise. Quanto maior a sensibilidade à insulina, especialmente, no músculo, menor é a necessidade de secreção de insulina pelo pâncreas para manter a homeostase glicêmica. O tecido muscular tem sido considerado o maior local de captação de glicose mediada por insulina *in vivo*, com o tecido adiposo contribuindo relativamente pouco para o equilíbrio corporal de glicose [59,60].

No estado de RI, inversamente ocorre, por mecanismo compensatório, pela maior secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. A hiperinsulinemia surge como um mecanismo compensatório em resposta as elevadas concentrações de glicose circulante. As concentrações de glicose em jejum, presumidamente, conseguem se

manter normais enquanto o estado de insulino-resistência consegue ser compensado pela hiperinsulinemia. Entretanto, a falência da secreção de insulina levando a uma hiperglicemia, ocorre mais tardiamente. Além disso, verifica-se um bloqueio diminuído na glicogenólise e gliconeogênese no fígado facilitando o estado de hiperglicemia, e aumento de ácidos graxos livres circulantes. Já a própria hiperinsulinemia *per si* pode causar RI por promover "contra-resposta" negativa nos receptores de insulina[61] .

As altas concentrações de insulina são precedidas pela diminuição das concentrações circulatórias de vitamina A e pela depleção dos estoques hepáticos desta vitamina [61]. In vitro, os ésteres de retinila são o substrato para a lípase lipoprotéica e a hidrólise de ésteres de retinila é dependente tanto de ésteres de retinila como as concentrações de triglicerídeos. Ésteres de retinil plasmático estão significativamente mais baixos em indivíduos com DM2 e altas concentrações de triglicerídeos em indivíduos com intolerância à glicose. Portanto as concentrações séricas de vitamina A estão menores nos indivíduos com intolerância à glicose do que os indivíduos com tolerância a glicose normal. Assim, a vitamina A vem sendo relacionada com a etiologia da intolerância a glicose e ao DM2 [62] .

A literatura tem relacionado concentrações diminuídas de carotenóides, risco aumentado de desenvolver DM2 e risco de DM2 significativamente menores nos maiores quartis de concentração sérica de β-caroteno [63, 64,65]. Evidências científicas revelaram concentrações diminuídas de carotenóides e retinol em DM2 e encontraram relação inversa entre concentrações séricas de carotenóides e incidência de DM2 [66, 67].

### 2.3. Vitamina A e Dislipidemia

A obesidade são as responsáveis por mecanismos desencadeadores de anormalidades lipídicas. Os ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo visceral induzem ao aumento da produção de partículas de lipoproteína de muita baixa densidade ("very *low-density lipoprotein*- VLDL-c), e a hiperinsulinemia estimula a síntese de triglicerídeos. Na obesidade abdominal, o fluxo de ácidos graxos livres está aumentado na circulação portal, havendo aumento de captação e síntese hepática de triglicerídeos em decorrência da hiperinsulinemia, o que resulta na produção de VLDL com aumento da concentração de triglicerídeos [68]. Assim, apenas 20% a 40% das VLDL-c ricas em triglicerídeos, são catabolisadas a lipoproteína de alta densidade ("*high-density lipoprotein"* - HDL) ao contrário das VLDL-c normais que são pobres

em triglicerídeos, que praticamente são convertidas a lipoproteína de baixa densidade ("*low-density lipoprotein"*- LDL-c). As LDL-c produzidas são ricas em triglicerídeos, como os VLDL-c precursoras, tornam-se susceptíveis de hidrólise pelas lípases hepática e lipoprotéica, resultando na produção de partículas menores e mais densas, passando mais facilmente pela íntima arterial e levando à formação de células espumosas, sendo, portanto mais aterogênicas [69].

Estudo com mulheres obesas demonstrou que as concentrações séricas de β-caroteno correlacionaram-se positivamente com as concentrações séricas de lipoproteína de alta densidade e negativamente com a massa corporal e IMC encontraram associação entre carotenóides e as variáveis IMC, HDL e hipertensão arterial sistêmica [70]. As concentrações séricas de β-caroteno também foram correlacionadas positivamente com HDL e negativamente com IMC, tendo observado também que diversos tipos de carotenóides estavam diminuídos em pacientes com doença arterial coronariana[71]. Estudos verificaram que indivíduos com dislipidemia apresentaram graus mais altos de peroxidação lipídica. Eles concluíram que a dislipidemia, os altos níveis de peróxidos lipídicos e diminuição da capacidade antioxidante implicam em risco aumentado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Deste modo, concluíram que as dislipidemias tendem a aumentar o estresse oxidativo (EO), o que implica em diminuição das concentrações séricas de antioxidantes, como retinol e o β-caroteno [72,73].

### 2.4. Vitamina A e Ação Antioxidante

O retinol e os carotenóides são varredores de espécies reativas de oxigênio altamente eficientes, protegendo o organismo contra o EO, que é caracterizado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio capazes de lesar as estruturas dos sistemas biológicos [74].

O retinol possui atividade antioxidante, combinando-se com radicais peroxil, antes que estes possam propagar a peroxidação no componete lipídico celular e gerar hidroperóxidos. Na neutralização de radicais peroxil, o retinol é diretamente oxidado por espécies reativas de oxigênio podendo seguir três caminhos distintos: decomposição unimolecular através da geração de 5,6-epóxido de retinol com a liberação subseqüente de um radical alcoxil, reagir com uma molécula de $O_2$ ou combinar-se com mais radicais lipoperoxil [75].

Somente esta última reação é considerada uma atuação antioxidante efetiva, pois a formação do epóxido elimina o radical lipoperoxil, mas gera um radical alcoxil. Além disso, o retinóide derivado do radical peroxil pode atacar outras moléculas de retinol (resultando na sua oxidação) ou pode ser uma molécula pró-oxidante dos componentes lipídicos [76].

Os metabólitos do retinol também têm sido investigados na literatura, entretanto suas concentrações extremamente baixas, em relação ao retinol, fazem com que apresentem, comparativamente, menor capacidade antioxidante e menor capacidade de atuação contra o EO. Além disso, a mensuração da capacidade antioxidante dos retinóides, em sistema de peroxidação *in vitro*, demonstrou que o retinol é o mais eficiente, sendo seguido pelo retinal, palmitato de retinol e ácido retinóico [77,78].

Os carotenóides possuem atividade antioxidante, incluindo a habilidade de neutralizar radicais peroxil e o oxigênio singleto. O oxigênio singleto um estado excitado de uma forma parcialmente reduzida do oxigênio, é instável e altamente reativo. Os carotenóides podem atuar na neutralização desta espécie reativa de oxigênio pela transferência de energia excitável, do oxigênio singleto para o carotenóide, com subseqüente dissipação de energia na forma de calor (com regeneração do carotenóide) ou pela reação química, do carotenóide com o oxigênio singleto, ocasionando a destruição irreversível do antioxidante [79].

Estudo verificando a capacidade antioxidante comparativa entre retinol e carotenóides na neutralização de radicais peroxil, utilizando sistemas lipossomais *in vitro*, demonstrou que os carotenóides com, pelo menos, 11 ligações duplas em sua estrutura química (β-caroteno, criptoxantina, luteína, licopeno e zeaxantina) são 5 vezes mais eficientes do que os retinóides (retinol, palmitato de retinil e ácido retinóico) na proteção contra o EO [79].

## 3- JUSTIFICATIVA

A vitamina A tem recebido destaque pela sua atuação no combate as espécies reativas de oxigênio e participação na modulação da adiposidade corporal. Sua deficiência pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo e da massa corporal, situações essas que provocam vários desfechos adversos na vida dos indivíduos como o aumento das doenças crônicas não transmissíveis que têm como principal representante a doença cardiovascular, cuja prevalência vem aumentando significativamente, com tendência ao agravamento desta situação nos últimos vinte anos.

O estudo caso controle ora proposto objetiva investigar o estado nutricional de vitamina A e sua relação com o IMC, adiposidade corporal, estresse oxidativo e fatores de risco cardiovascular em mulheres apresentando ingestão dietética recomendada de vitamina A. Com isso o presente tema apresenta relevância epidemiológica, pois seus resultados poderão contribuir para subsidiar novas estratégias dietéticas eficazes para um melhor controle de massa corporal, além de contribuir para o aumento da capacidade antioxidante e a prevenção de fatores de risco cardiovasculares.

# 4- HIPÓTESE

Mulheres com deficiência de vitamina A apresentam aumento da massa corporal, adiposidade corporal, do estresse oxidativo e de fatores de risco cardiovascular, mesmo diante de uma ingestão dietética recomendada de vitamina A.

# 5- OBJETIVOS

## 5.1- Objetivo Geral:

Relacionas as concentrações séricas de retinol e β-caroteno com índice de massa corporal, adiposidade corporal, estresse oxidativo e fatores de risco cardiovascular em mulheres com ingestão recomendada de vitamina A.

## 5.2 - Objetivos Específicos:

- Analisar as concentrações séricas de retinol e β-caroteno e a presença de cegueira noturna na evolução do ganho de peso em mulheres com ingestão dietética recomendada de vitamina A;

- Avaliar a associação entre as concentrações séricas de retinol e β-caroteno com o nível de estresse oxidativo e com o índice de massa corporal e a adiposidade corporal;

- Relacionar as concentrações séricas de retinol e β-caroteno com o perfil lipídico e glicídico em mulheres eutróficas e em diferentes classes de índice de massa corporal e com adiposidade corporal.

# 6- MÉTODOS

O presente estudo faz parte de uma pesquisa mais ampla sobre a avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A realizada pelo Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trata-se de um estudo de caso-controle (2:1) com a participação de 200 pacientes, divididos em um grupo controle de 80 pacientes com IMC correspondente à eutrofia (EU) e 3 grupos - casos com 40 pacientes em cada, correspondentes aos grupos: sobrepeso (SP), obesidade grau 1 (O1) e grau 2 (O2).

A amostra foi de conveniência e constituiu-se de pacientes do sexo feminino, uma vez que 89% do total dos indivíduos atendimentos no Ambulatório de Nutrição num Posto Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro eram mulheres.

A amostra foi coletada no período de janeiro de 2009 a outubro de 2011 e contemplou mulheres com idade entre 19 a 59 anos independentemente de etnia e classe social, agendadas para o atendimento nutricional na referida Unidade Municipal de Saúde.

Nessa primeira fase da pesquisa foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: hepatopatias, síndromes disabsortivas, infecção aguda, alcoolista, dependência química, gestante e/ou nutriz, nefropatias, SIDA, câncer, utilização de suplementos contendo vitamina A.

Após abordagem inicial e esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos do estudo, todas as mulheres que aceitaram participar do mesmo deram sua autorização formal mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1) e participaram da primeira etapa da pesquisa, constituída por avaliação antropométrica e pesquisa de consumo alimentar. Para este último, se aplicou o recordatório alimentar de 24 horas sendo fornecidos 3 registros alimentares de 24 horas a serem preenchidos pelos integrantes do estudo referente a dois dias durante a semana e um dia de final de semana.

O recordatório de 24 horas foi utilizado por ser um método de rápida aplicação e por necessitar de imediato período de recordação por parte das pacientes. Tanto o método de recordatório de 24 horas e o registro alimentar avalia a dieta atual e estimam valores absolutos ou relativos da ingestão de energia e nutrientes amplamente

distribuídos no total de alimentos oferecidos ao indivíduo. Para minimizar a dificuldade em estimar o tamanho das porções pelo recordatório e dos registros alimentares, foram utilizados álbuns fotográficos.

Nessa etapa da pesquisa foram mensurados o peso e estatura das mulheres arroladas para o estudo. O peso foi mensurado por meio de balança eletrônica do tipo plataforma com capacidade de 300 kg (oscilando de 100 em 100 g) e a estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro, acoplado a balança, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo. Após a obtenção do peso e da estatura foi calculado o IMC, e classificado segundo os pontos de corte recomendados pela WHO [24].

Adicionalmente foi aferida a circunferência da cintura (CC), realizada com o paciente em pé, com abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e pés juntos, utilizando uma fita métrica não extensível. A fita envolveu o indivíduo no maior diâmetro sagital abdominal. A medida foi realizada no final da expiração normal do indivíduo. O ponto de corte utilizado para CC foi o proposto pela *International Diabetes Federation* (IDF) [23].

As informações referentes aos recordatórios de 24 horas e dos registros alimentares foram convertidos em gramas ou mililitros com o auxílio da Tabela para Avaliação de Consumo em Medidas Caseiras [84] e transformados em quantidades de consumo diárias. Por meio das informações obtidas foram avaliadas a ingestão dietética de vitamina A, a partir dos valores informados na Tabela do Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) [20], por ser a única tabela de composição química dos alimentos que apresenta informações suficientes para o cálculo do teor de vitamina A considerando a atividade biológica do retinol, β-caroteno e outros carotenóides, bem como a eficiência de conversão de cada composto com atividade vitamínica A. A ingestão de vitamina A foi comparada com os valores de ingestão diários recomendados pelo *Institute of Medicine* (IOM) [21]. O ponto de corte adotado para ingestão dietética recomendada de vitamina A foi de 700 µg/dia.

Após um mês do primeiro procedimento, todas as mulheres integrantes da primeira etapa do estudo foram novamente agendadas para conhecer o diagnóstico do seu estado nutricional de vitamina A e receber as orientações dietéticas pertinentes. As mulheres que atingiram a ingestão dietética recomendada de vitamina A, foram contatadas para dar seguimento ao protocolo da pesquisa previamente estabelecido e

para tal, foram orientadas a comparecerem em jejum de doze horas para procedimento de coleta de sangue.

Nessa segunda fase da pesquisa foi aplicado o seguinte critério de inclusão: ter apresentado ingestão dietética recomendada de vitamina A (IOM) [21], segundo pesquisa de consumo alimentar realizada na fase anterior. Nesta etapa do estudo, 538 mulheres integrantes da primeira fase não atenderam ao referido critério de elegibilidade.

Para um esclarecimento maior, segue o fluxograma com uma visualização sobre as etapas de coleta e manutenção da amostra do presente estudo.

Fluxograma

# 1ª. Etapa

**738 mulheres – 19 a 59 anos**

**Esclarecimentos sobre a pesquisa**
**Assinatura do TCLE**

↓

**Avaliação Antropométrica**
**Avaliação Dietética**
**(**Recordatório alimentar de 24 h e 3 Registros alimentares)

**Após 1 mês**

↙ ↘

**Não Elegíveis:** n= 538

96% - Ingestão de vitamina A recomendada não atingida
4% - Erro de preenchimento e não entrega dos registros

↓

Entrega dos Exames
e
Orientações Nutricionais

# 2ª. Etapa

**Elegíveis:** n=200

**Controle** = 80
**Casos**: Sobrepeso =40
Obesidade grau 1 =40
Obesidade grau 2 =40

↓

Exame Sanguíneo
Retinol, ß-caroteno, malondialdeido, glutationa peroxidase, glicose, ácido úrico, HDL-c, LDL-c e Tg
Avaliação Funcional da Vitamina A

↓

Entrega dos Exames
e
Orientações Nutricionais

## 6.1. Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A

### 6.1.1. Concentração sérica de retinol e ß-caroteno

Para determinação da concentração sérica de retinol e ß-caroteno, foi obtida amostra de 5 ml de sangue por punção venosa de pacientes em jejum de 12 horas, sob proteção da luz. O método para a quantificação sérica do retinol e ß-caroteno foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-UV). Utilizou-se o cromógrafo líquido, Shimadzu®, com detectores UV/Vis, degaseificador Thornton® T7, bomba de gradiente Olidef® CZAC 49 e o comprimento de onda usado foi de 325nm, coluna cromatográfica de 5 µm, volume de injeção de 20µl, fase móvel de metano l98% e água 2%, fluxo da fase móvel 1ml/min. Os valores séricos de retinol obtidos foram comparados com os pontos de corte para normalidade propostos pela WHO (1996), e para tal foram apresentados em classes intervalares de 0,35 µmol/L. Deste modo, a DVA foi classificada em deficiência grave (< 0,35 µmol/L), moderada (≥ 0,35 µmol/L < 0,70 µmol/L ) e leve (≥ 0,70µmol/L<1,05 µmol/L). No presente estudo, foi considerado adequado o valor de retinol sérico ≥1,05 µmol/L, sendo o ponto de corte < 1,05 µmol/L utilizado para diagnosticar DVA (IVACG, 2003) [10].

O ß-caroteno foi dosado usando coluna de sílica, 5µm,15cm x 6mm, Shim-Pack, Shimadzu. A fase móvel consistiu de hexano:isopropanol (99:1), o sistema de eluição foi isocrático e o fluxo de 2,0mL/minuto. Os detectores UV/visível e de fluorescência foram ligados e o ß-caroteno analisado a 330nm e 452nm, segundo RETTENMAIER e SCHÜEP (1992). O ponto de corte utilizado para indicar inadequação dos valores séricos de β-caroteno foi <40 µg/dL, conforme sugerido por SAUBERLICH et al (1974) [10].

### 6.1.2 Avaliação Funcional

Na avaliação funcional da DVA foi investigada a presença de cegueira noturna (CN) por meio de entrevista padronizada pela OMS (1996) e Organização Panamericana de Saúde - OPS (MCLAREN & FRIGG, 1999) [10]. A entrevista é composta pelas seguintes perguntas:

1) Tem dificuldade para enxergar durante o dia?

2) Tem dificuldade para enxergar com pouca luz ou à noite?

3) Tem cegueira noturna?

Foram considerados *casos* de cegueira noturna, quando a resposta à pergunta 1 foi *Não* e ao menos uma resposta às perguntas 2 ou 3 foi *Sim*. Caso a entrevistada apresentasse algum problema ocular corrigido por óculos ou lente de contato, foi questionada a capacidade de visão com o uso deste.

### 6.2. Diagnóstico de Diabetes Mellitus

O diagnóstico de DM2 se deu conforme as normas da *American Diabetes Association* (ADA)[26], endossados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, que classifica os níveis de glicemia como normais entre 70 mg/dL a 99 mg/dL (jejum) e inferior a 140mg/dL, 2 horas após sobrecarga de glicose; no Pré-Diabetes esses são alterados para níveis de glicemia de jejum entre 100 a 125mg/dL. e Diabetes para níveis de glicemia ≥ 126 mg/dL (jejum) ou > 200mg/dL (pontual) .

### 6.3. Lipidograma

Foram realizadas as dosagens de colesterol total, HDL-c, LDL-c e Tg, sendo considerados como valores normais: HDL > 40 mg/dL(mulheres); LDL-c <200 mg/dL; Tg < 150 mg/dL. Os pontos de corte utilizados forma baseados na NCEP ATP III. [29]

### 6.4. Avaliação do Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo foi avaliado através da determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS- nmol/L) [29]. O ácido úrico foi analisado por reação enzimática usado para determinação quantitativa de ácido úrico em amostras de soro, através do uso da uricase, peroxidase e cromógeno 2,4,6 - tribromo - 3 - hidroxi - ácido benzóico (TBHB) para produzir o produto final colorimétrico. A intensidade de cor é proporcional à concentração do ácido úrico na amostra. Foi analisado por espectrofotometria com cubeta termostatizada 37ºC para leituras a 500 nm. Os valores de referência foram de: 2,6 - 6,0 mg/dL[30]

Foi avaliado a dosagem das concentrações de glutationa peroxidase (GSH-Px) que é acompanhada indiretamente pelo desaparecimento do NADPH. Este consumo de NADPH é acompanhado espectrofotometricamente em 340nm, similar à determinação de GR (WENDEL, 1981). Desta velocidade de consumo é descontado o consumo basal de NADPH, obtido pela leitura do ensaio enzimático sem a presença do substrato (peróxido) [29.]

### 6.5. Aspectos Éticos

O presente trabalho faz parte de um estudo maior, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Protocolo de Pesquisa nº 011/05) e aprovado pelo Comitê de Ética do CMS Marculino Candau (Anexo 1). A inclusão de cada paciente no projeto foi realizada mediante autorização formal, por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), após esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos do projeto por parte do pesquisador, de acordo com a Resolução no 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Em contrapartida à sua participação no estudo, os pacientes receberam diagnóstico do estado nutricional de vitamina A e orientação dietética. Aqueles com DVA foram tratados com suplemento de vitamina A.

### 6.6. Análise Estatística

Na análise estatística, foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão, expressas sob a forma de médias e desvios padrão para as variáveis contínuas, e as variáveis qualitativas expressas em percentuais. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA), teste de Bonferroni para as comparações múltiplas. Foram empregados o teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas e o coeficiente de correlação de Pearson. Foram realizados ainda testes de risco relativo, “Odds Ratio” neste estudo. O nível de significância adotado foi 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi efetuada através do Pacote Estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *for Windows* versão 17.

# 1. Resultados

## *7.1. Artigo 1 (Artigo Científico referente à Dissertação)*

---

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A ESTÁ ASSOCIADA AO INDICE DE MASSA CORPORAL E ADIPOSIDADE CORPORAL EM MULHERES**

(MANUSCRITO ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO EM REVISTA CIENTÍFICA)

**Vitamin A deficiency is associated with adiposity in women**

Bento C; Matos, AC; Ramalho, A.

- **Cláudia Bento -** PhD in Human Nutrition - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Assistant teacher of the Basic and Dietetic Nutrition Department from UFRJ. Researcher at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil;
- **Andréa C. Matos** – PhD in Medical Clinic - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Researcher at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil;
- **Andréa Ramalho** – PhD in Public Health - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil. Full Professor of the Social Applied Nutrition Department from UFRJ. Coordinator at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil.

**Resumo**

**Introdução:** A obesidade é uma doença de prevalência crescente e considerada um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna. Evidências apontam o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa. **Objetivo**: Investigar o estado nutricional de vitamina A por meio dos indicadores bioquímico e funcional e sua associação com o índice de massa corporal (IMC) e adiposidade corporal em mulheres com ingestão dietética recomendada de vitamina A.**Metodologia**: Trata-se de um estudo transversal do tipo analítico com a participação de 200 mulheres, pareadas por idade e ingestão dietética recomendada de vitamina A, segundo *Institute of Medicine*, divididas em quatro grupo, constituído por 80 mulheres eutróficas (EU), 40 com sobrepeso (SP), 40 com obesidade grau 1 (O1) e 40 com obesidade grau 2 (O2). O IMC foi classificado segundo os pontos de corte recomendados pela WHO e para classificação da circunferência da cintura (CC) foi utilizado o proposto pelo *International Diabetes Federation*. As concentrações séricas de retinol e β-caroteno foram analisadas por Cromatografia Liquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta, com pontos de corte para deficiência < 1,05 µmol/L e < 40 µg/dL, respectivamente. A cegueira noturna (CN) foi avaliada utilizando-se a entrevista padronizada e validada pela Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde. O ponto de corte adotado para ingestão dietética recomendada de vitamina A foi de 700 µg/dia. **Resultados:** Houve uma redução significativa das concentrações de retinol de acordo com o aumento do IMC ($p< 0,001$) e CC ($p< 0,001$). Similarmente observa-se o mesmo comportamento para o ß-caroteno ($p = 0,005$; $p< 0,001$). A CN foi observada em 7,5% dos casos de SP, 12,5% de O1 e 20,0% de O2, não tendo sido observada alteração funcional no grupo de mulheres eutróficas. Concentrações inadequadas de retinol e ß-caroteno séricos aumentaram a razão de chance para a ocorrência de sobrepeso, obesidade grau 1 e 2, assim como para CC inadequada. **Conclusão:** Mesmo diante de uma ingestão dietética dentro das atuais recomendações, observou-se inadequação do estado nutricional de vitamina A, que se associou ao excesso de peso, obesidade e adiposidade corporal, demonstrando que esses podem representar uma causa importante de depleção deste nutriente, além de poder ser considerados fatores agravantes da deficiência de vitamina A.

***Palavras-chave: Sobrepeso, obesidade; retinol ; β-caroteno; cegueira noturna.***

## Introdução

A obesidade é uma doença de prevalência crescente sendo considerada um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna. Em 2008, 35% dos adultos, mais do que 1,4 bilhões, estavam com sobrepeso e mais de 200 milhões de homens e aproximadamente 300 milhões de mulheres estavam obesas [1].

A mortalidade por obesidade como doença base tem uma evolução crescente nas mulheres na proporção de 1/3, enquanto na população masculina está na ordem de 1/4. Nos últimos 20 anos, a obesidade feminina apresentou um aumento em sua prevalência de 8% para 16,9% [2].

A obesidade predispõe à doenças crônico não-transmissíveis, as quais apresentam um grande impacto nas condições de saúde na população economicamente ativa. O aumento do índice de massa corporal (IMC) predispõe a insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo, embolia pulmonar e o aumento de Diabetes Mellitus na proporção de 20 vezes, aumentando significativamente o risco de morte por doenças cardiovasculares[3]. Dentre os usuários da atenção primária, 89,7% são mulheres, sendo 30,6% com sobrepeso e 19,5% com obesidade, o que demonstra que a obesidade possui um grande impacto sócio-economico no Brasil [4,5].

Evidências apontam o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa, demonstrando que na deficiência de vitamina A (DVA) ocorre um aumento no recrutamento dos pré-adipócitos a adipócitos, inibição da apoptose e redução da termogênese adaptável [6,7] . Somam-se a tais fatos os achados que demonstram que quanto maior o IMC, menores são as concentrações séricas de vitamina A, sugerindo que a DVA pode contribuir para o aumento da obesidade [8,9.]

Utilizando-se indicadores antropométricos como preditores de inadequação de nutrientes antioxidantes verificou-se uma associação inversa do IMC e circunferência da cintura (CC) com o retinol e β-caroteno no tecido adiposo de humanos[10]. Em indivíduos adultos, foi observado uma associação negativa entre β-caroteno sérico com o IMC, percentual de gordura, CC e a relação cintura quadril [11,12].

Estudos demonstram ainda o aumento do IMC diretamente relacionado ao aumento do estresse oxidativo, tendo em vista que o aumento do grau de obesidade torna mais intensa a condição inflamatória a que tais indivíduos estão expostos devido ao aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos intrabdominais, levando a um aumento do estresse oxidativo e, consequentemente, maior demanda de

nutrientes com ação antioxidante, como a vitamina A e déficit imunológico [13,14]. Eentretanto, a literatura é escassa quanto à comparação entre as concentrações séricas de retinol e carotenóides e padrão de consumo dietético de vitamina A e a relação destes com o IMC e a adiposidade corporal.

Assim o presente estudo tem por objetivo investigar o estado nutricional de vitamina A por meio de indicadores bioquímico e funcional e sua relação com a adiposidade corporal em mulheres com diferentes faixas de IMC apresentando ingestão dietética recomendada de vitamina A. Tal abordagem visa fornecer subsídios para novas estratégias dietéticas visando um melhor controle de massa corporal e o aumento da capacidade antioxidante e assim contribuir para a prevenção de fatores de risco cardiovasculares.

**Pacientes e Métodos**

Trata-se de um estudo transversal do tipo analítico com a participação de 200 mulheres, pareadas por idade e ingestão dietética recomendada de vitamina A, segundo *Institute of Medicine*[15], divididas em quatro grupo constituído por 80 mulheres eutróficas (EU), 40 com sobrepeso (SP), 40 com obesidade grau 1 (O1) e 40 com obesidade grau 2 (O2). A amostra foi de conveniência e constituiu-se de pacientes do sexo feminino, uma vez que 89% do total dos indivíduos atendimentos no Ambulatório de Nutrição num Posto Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro eram mulheres.

A amostra foi coletada no período de janeiro de 2009 a outubro de 2011 e contemplou mulheres independentemente de etnia e classe social, agendadas para o atendimento nutricional na referida Unidade Municipal de Saúde, sendo a pesquisa previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Na primeira fase da pesquisa foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: hepatopatias, síndromes disabsortivas, infecção aguda, alcoolista, dependência química, gestante e/ou nutriz, nefropatias, portadoras do vírus HIV, câncer, utilização de suplementos de vitamina A.

Após abordagem inicial e esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos do estudo, todas as mulheres que aceitaram participar do mesmo deram sua autorização formal mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e participaram da primeira etapa da pesquisa, constituída por avaliação antropométrica e pesquisa de consumo alimentar. Para este último, se aplicou o recordatório alimentar de

24 horas sendo fornecidos 3 registros alimentares de 24 horas a serem preenchidos pelos integrantes do estudo referente a dois dias durante a semana e um dia de final de semana.

Nessa etapa da pesquisa foram mensurados o peso e estatura das mulheres arroladas para o estudo e calculado o IMC, sendo o mesmo classificado segundo os pontos de corte recomendados pela WHO [16]. Adicionalmente foi aferida a circunferência da cintura (CC), cujo ponto de corte utilizado foi >80cm para mulheres, proposto pelo proposto pela *International Diabetes Federation* (IDF)[17].

As informações referentes aos recordatórios de 24 horas e dos registros alimentares foram convertidos em gramas ou mililitros com o auxílio da Tabela para Avaliação de Consumo em Medidas Caseiras[18] e transformados em quantidades de consumo diárias. Por meio das informações obtidas foram avaliadas a ingestão dietética de vitamina A a partir dos valores informados na Tabela do Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) [19]. A ingestão de vitamina A foi comparada com os valores de ingestão diários recomendados pelo *Institute of Medicine*, 2001. O ponto de corte adotado para ingestão dietética recomendada de vitamina A foi de 700 µg/dia[20].

Após um mês do primeiro procedimento, todas as mulheres integrantes da primeira etapa do estudo foram novamente agendadas para conhecer o diagnóstico do seu estado nutricional de vitamina A e receber as orientações dietéticas pertinentes. As mulheres que atingiram a ingestão dietética recomendada de vitamina A, foram contatadas para dar seguimento ao protocolo da pesquisa previamente estabelecido e para tal, foram orientadas a comparecerem em jejum de doze horas para procedimento de coleta de sangue.

Nessa segunda fase da pesquisa foram incluídas apenas mulheres que apresentaram ingestão dietética recomendada de vitamina A, segundo pesquisa de consumo alimentar realizada na fase anterior.

O estado nutricional de vitamina A foi avaliado através de parâmetros bioquímico e funcional. Para avaliação bioquímica da vitamina A foram quantificada as concentrações séricas de retinol e β-caroteno por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), sendo utilizados os seguintes pontos de corte < 1,05 µmol/L e <40 µg/dL, para indicar inadequação de retinol e β-caroteno, respectivamente [21,22].

Na avaliação funcional do estado nutricional de vitamina A foi investigada a presença de cegueira noturna (CN) por meio de entrevista padronizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)[23].

Na análise estatística, foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão, expressas sob a forma de médias e desvios padrão para as variáveis contínuas, e as variáveis qualitativas expressas em percentuais. O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade das variáveis contínuas. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA), teste de Bonferroni para as comparações múltiplas. Foram empregados o teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas e o coeficiente de correlação de Pearson. Foi realizado teste da razão de chance "Odds ratio".

O nível de significância adotado foi 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi efetuada através do Pacote Estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *for Windows* versão 17.

**Resultados**

Foram captadas 738 mulheres, das quais, 538 foram excluídas da segunda etapa do estudo, pois 96% não atingiam a ingestão recomendada de vitamina A e as demais, por erros de preenchimento dos registros alimentares de 24 horas. Foi observado em 70% da amostra total o consumo inadequado de vitamina A.

A amostra foi constituída por 200 mulheres adultas, divididas em 04 grupos, segundo diferentes classes de IMC, cujas características gerais estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1. Características gerais das pacientes estudadas**

| Variáveis | Eutróficas | | Sobrepeso | | Obesidade 1 | | Obesidade 2 | | *p-valor* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | Média | DP | |
| IMC (Kg/m²) | 22,8 | 1,1 | 27,3 | 1,1 | 33,0 | 0,8 | 37,4 | 2,6 | 0,003* |
| Idade (anos) | 53 | 2,2 | 52 | 2,1 | 53 | 2,3 | 54 | 2,5 | 0,831 |
| CC (cm) | 79,3 | 6,1 | 112,3 | 10,2 | 120,3 | 9,5 | 120,3 | 9,5 | 0,005 |
| IDVA (µg) | 795,1 | 49,9 | 781,5 | 34,5 | 756,6 | 33,7 | 732,3 | 26,0 | 0,065 |

*IMC =Índice de massa corporal; CC= circunferência da cintura; IDVA=Ingestão dietética de vitamina A*

**p≤ 0,005* **

Mesmo com a ingestão recomendada de vitamina A atingida, o percentual de inadequação sérica de vitamina A (retinol e β-caroteno) foi, respectivamente, de 7,5 e 8,8% nas eutróficas, 12,5 e 17,5% nas mulheres com sobrepeso, 17,5 e 25,0% nas mulheres com obesidade grau 1 e 22,5 e 27,5% nas mulheres com obesidade grau 2. Já a presença de CN apresentou-se da seguinte forma: 7,5% nas mulheres com sobrepeso, 12,5% nas mulheres com obesidade grau 1, 20% nas mulheres com obesidade grau 2, não sendo observada nas mulheres eutróficas. As médias das concentrações séricas de retinol e ß-caroteno nos grupos estão dispostas na tabela 2.

**Tabela 2 – Concentrações séricas de retinol e ß-caroteno nos grupos estudados**

| | Retinol (µmol/L) | | ß-caroteno (µg/dL) | |
|---|---|---|---|---|
| | Média | DP | Média | DP |
| Eutróficas | 1,35 | 0,21 | 61,17 | 12,11 |
| Sobrepeso | 1,04 | 0,27 | 43,52 | 5,86 |
| Obesidade grau 1 | 0,9 | 0,33 | 37,11 | 5,26 |
| Obesidade grau 2 | 0,74 | 0,33 | 33,14 | 4,89 |
| p* | <0,001** | | <0,005* | |

**Teste ANOVA * p≤ 0,005 **p≤0,001*

As mulheres com sobrepeso apresentaram 14,0; 5,1 e 3,5 vezes mais chances de apresentarem concentrações séricas inadequadas de retinol, β-caroteno e presença de CN, respectivamente. A razão de chance aumentarou para 35,3, 17,0 e 7,4, respectivamente na obesidade grau 1 e para 65,4; 26,7 e 9,2, na obesidade grau 2 respectivamente. As mulheres com sobrepeso, com obesidades grau 1 e 2 apresentaram

3,5; 7,4 e 9,2; e 5,1; 7,2 e 8,0 mais chances de apresentarem CN e CC inadequada, respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3. Associação entre deficiência sérica de Retinol e β-caroteno Cegueira Noturna e Circunferência da Cintura nos grupos estudados**

| Variáveis | SP/Eut' OR♦ | IC 95%* | Ob1/Eu'' OR♦ | IC 95%* | Ob2/Eut ''' OR♦ | IC 95%* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Retinol (<1,05$\mu$mol/L) | 14,0 | 7,0 – 27,3 | 35,3 | 17,6– 68,8 | 65,4 | 32,7-127,5 |
| β-caroteno (<40$\mu$g/dL) | 5,1 | 2,5 – 9,9 | 17,0 | 8,5 - 24,6 | 26,7 | 13,3 – 52,0 |
| Presença de CN | 3,5 | 1,7 – 6,8 | 7,4 | 3,7 – 14,4 | 9,2 | 4,6 – 17,9 |
| CC inadequada | 5,1 | 2,5 – 9,9 | 7,2 | 3,6 – 14,0 | 8,0 | 4,0 - 15,6 |

*SP/EU'= sobrepeso/eutrofia; O1/EU''= obesidade grau 1/eutrofia; O2/EU'''= obesidade grau 2/eutrofia;* OR♦ *= Odds ratio; IC 95%*= intervalo de confiança de 95%;CN= cegueira noturna; CC=circunferência da cintura*

Ao comparar os grupos de acordo com a presença de CN observou-se diferença significativa entre os grupos (Tabela 4). No grupo das mulheres eutróficas não foi detectado nenhum caso, porém o número de mulheres com CN aumentou à medida que aumentou o IMC, sendo 3 mulheres no grupo de sobrepeso, 7 mulheres obesas grau 1 e 10 mulheres obesas grau 2.

Foi encontrada correlação negativa entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e a inadequação da CC nos grupos SP ($r = 0,32 – 0,46$; $p < 0,001$), O1 ($r = 0,56 – 0,70$; $p < 0,001$ ) e O2 ($r =0,68 – 0,85$; $p < 0,001$ ), respectivamente.

Foi observada uma correlação forte entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno para todos os grupos estudados. À medida que aumentou o IMC, aumentou a correlação negativa com as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno (Tabela 4).

**Tabela 4 - Correlação entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno nos grupos estudados.**

| | Retinol | | ß-caroteno | |
|---|---|---|---|---|
| Grupos | r | P | r | p |
| Eutróficas | 0,52 | < 0,001** | 0,66 | < 0,001** |
| Sobrepeso | -0,75 | < 0,001** | -0,81 | < 0,001** |
| Obesidade Grau 1 | -0,74 | < 0,001** | -0,86 | < 0,001** |
| Obesidade Grau 2 | -0,84 | < 0,001** | -0,90 | < 0,001** |

***Correlação de Pearson**p****≤0,001*

## Discussão

A literatura tem sugerido uma associação inversa entre a ingestão e concentrações séricas de nutrientes antioxidantes, como a vitamina A, com a presença de obesidade [24,25]. Tal achado corroboram os resultados obtidos no presente estudo, que verificou uma associação inversa entre o aumento do IMC e alterações do estado nutricional de vitamina A, avaliado pela diminuição das concentrações séricas de retinol e ß -caroteno, bem como o diagnóstico de CN nas mulheres avaliadas. Os resultados demonstram que as mulheres com sobrepeso e obesidade apresentaram um perfil bioquímico e funcional de vitamina A em piores condições quando comparadas aquelas com eutrofia, ainda que as mesmas apresentassem ingestão alimentar de vitamina A dentro das recomendações preconizadas.

Muitos estudos relatam o baixo consumo alimentar de vitamina A como um fator causal da DVA em indivíduos com excesso de peso [25]. De fato, o consumo inadequado de vitamina A foi observado em 70% das 738 mulheres analisadas na primeira fase do presente estudo e esses achados estão em linha com a mais recente investigação do consumo alimentar realizada em âmbito nacional, que demonstrou uma magnitude de inadequação de consumo de vitamina A de 78,0%, em todas as regiões estudadas, tanto em áreas urbanas como rurais do Brasil[26]. Tais achados são

preocupantes, tendo em vista o importante papel que esse nutriente desempenha no metabolismo celular.

A vitamina A, dentre outras funções, atua no sistema imunológico, reprodução, crescimento, desenvolvimento, ciclo visual, proliferação e diferenciação celular. Além disso, a vitamina A e seus precursores, tem se destacado por sua ação antioxidante, sendo considerados eficientes varredores de espécies reativas de oxigênio, protegendo o organismo contra o estresse oxidativo e lesões teciduais relacionadas às diversas doenças crônicas não transmissíveis [27].

Foram observadas concentrações séricas de retinol e β-caroteno significativamente maior nas mulheres eutróficas comparadas as com sobrepeso ($p< 0,0001$; $p< 0,0001$), obesidade grau 1 ($p< 0,0001$; $p< 0,0001$) e 2 ($p< 0,0001$; $p< 0,0001$), respectivamente. Estes resultados estão em linha com os achados atuais da literatura que evidenciaram que mulheres obesas quando comparadas com eutróficas, apresentaram menores concentrações séricas de β-caroteno, maior teor de moléculas de adesão endotelial e maiores concentrações sanguíneas de glicose e insulina, confirmando que o aumento do IMC e da adiposidade corporal acarreta o aumento da resistência à insulina, da disfunção endotelial e do estresse oxidativo, e esses são relacionados com processos envolvidos na obesidade [28. 29 .]

Alguns trabalhos [29,30,] têm atribuído a má qualidade da dieta ingerida, que se apresenta deficiente em nutrientes antioxidantes como a vitamina A, à associação negativa e significativa entre as concentrações séricas de carotenóides e concentrações no soro de interleucina-6 (IL-6) e Proteína C Reativa em mulheres obesas, sendo estes importantes marcadores inflamatórios e, portanto, fortes determinantes de futuros eventos ateroscleróticos.

Evidências clínica e molecular implicam a vitamina A na aterosclerose e outras desordens vasculoproliferativas [31,32]. Essa vitamina também parece exercer importantes efeitos inibitórios sobre a trombose e respostas inflamatórias relevantes para aterogênese. Estudos recentes sugerem que a vitamina A também pode estar envolvida na calcificação e função vascular endotelial, por exemplo, por vias de modulação de óxido nítrico. Além disso, os efeitos dessa vitamina sobre o metabolismo lipídico e adipogênese podem influenciar indiretamente a inflamação e aterosclerose, crônicamente presentes na obesidade [33,34].

Observou-se percentuais de inadequação de β-caroteno superiores ao de retinol, além de correlação positiva entre as concentrações séricas de retinol e β-caroteno que

encontraram-se moderadamente nas mulheres eutróficas (EU), a forte nos demais grupos (SP, O1 e O2). O presente estudo corrobora os achados de Mecocci *et al* (2000) [33], pois demonstra uma diminuição das concentrações séricas de β-caroteno ao mesmo tempo em que há diminuição dos valores de retinol circulante, sugerindo uma maior mobilização do β-caroteno para conversão em retinol. Tais resultados podem estar relacionados à maior mobilização de β-caroteno para conversão em retinol, já que o β-caroteno é reconhecido como o mais potente precursor de retinol [34,35,36].

Este achado merece destaque visto que estudos demostram que a diminuição das concentrações séricas do β-caroteno cursa com aumento do estresse oxidativo [37] demonstrando que este antioxidante pode estar sendo desviado de outras funções importantes, como o combate ao estresse oxidativo, para que seja mantido estado nutricional adequado de retinol [38,39]. Desta forma, é importante a manutenção das concentrações séricas de retinol para que seja preservada a função do β-caroteno como antioxidante.

Estudos demostram ainda que o acúmulo de gordura visceral e o aumento do IMC têm relação com o aumento da peroxidação lipídica e menores concentrações séricas de retinol e β-caroteno, portanto se associa a um sistema antioxidante negativo [40,41,42], além disso, os trabalhos que se referem ao consumo de vitamina A, em tais situações, demonstram a ingestão dessa vitamina abaixo das recomendações diárias [43,44,45].

Os achados do presente estudo trazem um importante ponto de reflexão sobre a DVA por demonstrar que, mesmo diante de ingestão alimentar dentro das recomendações preconizadas, o aumento das demandas desse nutriente encontrou-se relacionado ao aumento do IMC e a adiposidade corporal, e na dependência destes, as necessidades nutricionais de vitamina A podem ser bem superiores as atuais recomendações.

As principais limitações deste estudo estão relacionadas à avaliação do consumo alimentar, que são os mesmos que os de todo o estudo com base nos dados relatados no consumo, em particular, subestimação da ingestão. Entretanto não vemos razão para acreditar que a sub-notificação possa ter sido diferente entre os grupos avaliados.

O presente estudo demostrou que mesmo diante de uma ingestão dietética dentro das atuais recomendações, observou-se inadequação do estado nutricional de vitamina A, independentemente do marcador de carência utilizado, que se associou ao excesso de peso, obesidade e adiposidade corporal, demonstrando que esses podem representar uma

causa importante de depleção deste nutriente, além de poder ser considerados fatores agravantes da deficiência de vitamina A.

**Referências Bibliográficas**


1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World Health Statistics 2009**. Disponível em <http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html>, accessed 15 June 2012.

2. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSITCA - Pesquisa de Orçamentos Familiares. POF 2008-2009. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1>, accessed 22 March 2013.

3. Lidebjer C, Leanderson P, Ernerudh J, et al. Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary aertry disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases,** 17: 448-456, 2007.

4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Indicadores e Dados Básicos do Brasil – DATASUS 2009. Disponível em < http://www. datasus.gov.br/db>, accessed 22 December 2009).

5. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN 2012. Disponível em < http://<www.saude.gov.br/nutricao>, accessed 23 March 2013).

6. Schreiber R, Taschler U, Preiss-LandL K, et al. Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis .**Biochimica et Biophysica Acta 1821** Review, 23:113–123, 2012.

7. Berry, N. Retinoid and Lipid Metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta 1821**, 168–176, 2012.

8. Rumana Yasmeen R, Shanmugam M, Jeyakumar A, et al. The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. **Biochim Biophys Acta ,** 190-7, 2012.

9. Vincenta H, Bourguignonb C, Weltmanc A, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. **Metabolism,** 254-62, 2009.

10. Reitman, A, Friedrich M, Amotz P, et al. Low Plasma Antioxidants and Normal Plasma B Vitamins and Homocysteine in Patients with Severe Obesity . **Isr Med Assoc J.**, 590-593, 2002.

11. Canas J, Damaso L, Altomare J, et al. Insulin Resistance and Adiposity in Relation to Serum b-Carotene Levels. **J Pediatr** , 3-10, 2012.

12. Martínez-Tomás R, Pérez-Llamas F, et al. Daily intake of fruit and vegetable soups processed in different ways increases human serum b-carotene and lycopene concentrations and reduces levels of several oxidative stress markers in healthy subjects. **Food Chemistry**, 127–133, 2012.

13. Daryani A, Basu S.,Becker W, Larsson A., et al. Antioxidant intake, oxidative stress and inflammation among immigrant women from the Middle East living in Sweden: Associations with cardiovascular risk factors. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**., 748-756, 2007.

14. Bressan J, Hermsdorff L, Zulet A, et al. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. **Arq Bras Endocrinol Metab**., 572-81, 2009.

15. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Vitamin A. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromuim, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: **National Academic Press**, 82-161, 2001.

16. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - The Use and interpretation of Antropometry Physical status: the use and interpretation of antropometry: report of a WHO expert committee. Geneva, World Health Organization, 1995.

17. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, 2006. Disponível em < http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf, accessed 20 june 2013.

18. Pinheiro ABV; Lacerda EM; Benzecry EH; Gomes MCS; Costa VM. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. v 5, p 352, 2001.

19. INSTITUTO DE NUTRICIÓN CENTRO AMERICA Y PANAMÁ. Tabla de composición de alimentos para uso en America Latina, 2006. Disponível em < http://www .incap.org.gt >, accessed 19 May 2012.

20. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrient Series, WHO/NUT. 10. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.

21. IVACG (International Vitamin A Consultative Group). Improving the vitamin A status of populations. **USAID-ILSI.** 2003.

22. Sauberlich H, Dowdy R, Skala J, et al. Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status. **CRC Press Boca Raton**, 53-65, 1974.

23. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programs. WHO/NUT/96.10. Geneva: WHO, 1996.

24. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorel R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: **Human Kinetics**, 3-8, 1998.

25. McLaren DS, Frigg M. Manual de ver y vivir sobre los transtornos por deficiencia de vitamina A. Washington: **OPS**, 1999.

26. Batista M, Souza A, Miglioli T, et al. Anemia e Obesidade: um paradoxo da transição nutricional brasileira. Cad. Saúde Pública, 24 (2): 247-257, 2008.

27. Czernichow S, Galan A, Arnaud J, et al. Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidant concentrations with risk of metabolic syndrome in adults. **Am J Clin Nutr** , 329–335, 2009.

28. Ziouzenkovaa O, Plutzkyb J. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of the PPAR–RXR complex. **FEBS Lett**., 32-3, 2008.

29. Yeon J, Kim H, Sung K. Diets rich in fruits and vegetables suppress blood biomarkers of metabolic stress in overweight women. **Prev Med.**,54:109-15, 2012.

30. Barbosa K, Bressan J, Zulet M, et al. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans. **An Sist Sanit Navar.**, 40-46, 2008.

31. Ramalho A; Accioly E, Silva LM. Doenças Cardiovasculares: Efeito Antioxidante das Vitaminas A, C e E. **Rev Metabol Nutr.,** l 7(1): 6-9, 2003.

32. Karppi J, Laukkanen J, Ma¨kikallio C, et al. Low b-carotene concentrations increase the risk of cardiovascular disease mortality among Finnish men with risk factors. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**., 22(10):921-8, 2012.

33. Mecocci P, Polidori C, Troiano L, Cherubini A, Cecchetti R. Plasma antioxidants and longevity: a study of health centenarians. **Free Radical Biol Med.,** 28(8):1243-1248, 2008.

34. Puchau B, Zulet P, Gonza´lez E, et al. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. **Nutrition**, 26: 534–541, 2010.

35. Brazionis L, Walker B, Itsiopoulos C, et al. Plasma retinol: A novel marker for cardiovascular disease mortality in Australian adults. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, 914-20, 2012.

36. Sugamura K, Keaney J. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. **Free Radic Biol Med.**, 978-992, 2011.

37. Mecocci P, Polidori C, Troiano L, Cherubini A, Cecchetti R. Plasma antioxidants and longevity: a study of health centenarians. **Free Radical Biol Med.,** 28(8):1243-1248, 2008.

38. Bobberta T, Railac J, Schwarza F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. **Atherosclerosis**, 213: 549–551, 2010.

39. Eynattena M, Humpertb P. Retinol-binding protein 4 & atherosclerosis: Risk factor or innocent bystander? **Atherosclerosis**, 206:38–39, 2009.

40. Burri B, NeidLinger T, Clifford A. Serum carotenoid depletion follows first-order kinetics in healthy adult women fed naturally low carotenoid diets. **J Nutr**., 096-100, 2001.

41. Rodriguez. DB. Brazil: a bounty of carotenoid source. Sight and life. **Newsletter**, 3-9, 2002.

42. Shaker O, Shehaby AA, Zakaria A, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver. **Clin Biochem.**, 1457-1463, 2011.

43. Matos AC, Souza GG, Moreira V, Ramalho A. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc. **Nutr Hosp**., 1981-1986, 2012.

44. Berry D, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. **Biochim Biophys Acta.**, 168-176, 2012.

45. Wang L, Gaziano J, Norkus E, et al. Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middLe-aged and older women. **Am J Clin Nutr**., 747–754, 2008.

## *7.2.Artigo 2 - (Artigo Científico referente à Dissertação)*

**RELAÇÃO ENTRE INADEQUAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA A, ADIPOSIDADE CORPORAL, ESTRESSE OXIDATIVO E DIABETES MELLITUS EM MULHERES COM INGESTÃO DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA A**

(MANUSCRITO A SER ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO EM REVISTA CIENTÍFICA)

**Inadequação Sérica de Vitamina A e a sua Relação com Adiposidade Corporal, Estresse Oxidativo e Diabetes Mellitus em Mulheres com Ingestão Dietética Recomendada de Vitamina A**

Bento C; Matos, AC; Ramalho, A.

- **Cláudia Bento -** PhD in Human Nutrition - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Assistant teacher of the Basic and Dietetic Nutrition Department from UFRJ. Researcher at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil;
- **Andréa C. Matos** – PhD in Medical Clinic - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Researcher at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil;
- **Andréa Ramalho** – PhD in Public Health - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil. Full Professor of the Social Applied Nutrition Department from UFRJ. Coordinator at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil.

**Resumo**

**Introdução:** Evidências apontam o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa, no perfil glicêmico e no estresse oxidativo, influenciando na obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e nas doenças cardiovasculares. Objetivo: Investigar o estado nutricional de vitamina A e sua relação com a adiposidade corporal, DM2 e estresse oxidativo em mulheres com ingestão dietética recomendada de vitamina A. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal do tipo analítico com a participação de 200 mulheres, pareadas por idade e ingestão dietética recomendada de vitamina A, segundo *Institute of Medicine*, divididas em quatro grupo, constituído por 80 mulheres eutróficas (EU), 40 com sobrepeso (SP), 40 com obesidade grau 1 (O1) e 40 com obesidade grau 2 (O2). O IMC foi classificado segundo os pontos de corte recomendados pela WHO e para classificação da circunferência da cintura (CC) foi utilizado o proposto pelo *International Diabetes Federation*. As concentrações séricas de retinol e β-caroteno foram analisadas por Cromatografia Liquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta, com pontos de corte para deficiência < 1,05 µmol/L e < 40 µg/dL, respectivamente. A cegueira noturna (CN) foi avaliada utilizando-se a entrevista padronizada e validada pela Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde. O ponto de corte adotado para ingestão dietética recomendada de vitamina A foi de 700 µg/dia. O diagnóstico de DM2 se deu conforme as normas da *American Diabetes Association*. Foi mensurado o perfil lipídico, glicêmico e o estresse oxidativo foi avaliado através das concentrações séricas de ácido úrico, glutationa peroxidase (GSH-Px) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). **Resultados:** A deficiência de retinol e β-caroteno foi encontrada em 5 e 15%, respectivamente, no grupo eutrófico atingindo 77,5 e 82,5% da amostra com obesidade grau 2. Pode-se observar que a CN esteve ausente em todas as mulheres eutróficas e seu percentual aumentou gradativamente, conforme o excesso de peso, alcançando 25% no grupo com obesidade grau 2. Foi observada correlação entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e o perfil glicêmico, lipídico e de marcadores do estresse oxidativo nos grupos estudados. Observou-se que mulheres com O1 e O2 e deficiência de retinol e β-caroteno apresentaram um risco 16 e 20,7 vezes maior, respectivamente, de diagnóstico de DM2 se comparadas a mulheres eutróficas com concentrações adequadas de vitamina A. **Conclusão:** Observou-se uma estreita relação entre a inadequação sérica de retinol e de β-caroteno com a obesidade, adiposidade corporal, DM2, dislipidemia e o aumento do estresse oxidativo, mesmo com a ingestão recomendada de vitamina A atingida. Tais resultados poderão contribuir para subsidiar novas estratégias dietéticas eficazes para um melhor controle de massa corporal, além de contribuir para o aumento da capacidade antioxidante e a prevenção de fatores de risco cardiovasculares.

***Palavras-chave****: adiposidade corporal; retinol; β-caroteno; lipídeos, estresse oxidativo.*

.

## Introdução

A obesidade é uma doença de prevalência crescente sendo considerada um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna. Em 2008, 35% dos adultos, mais do que 1,4 bilhões, estavam com sobrepeso e mais de 200 milhões de homens e aproximadamente 300 milhões de mulheres estavam obesas [1]. Nos últimos 20 anos, a obesidade feminina apresentou um aumento em sua prevalência de 8% para 16,9% [2].

A obesidade predispõe à doenças crônico não-transmissíveis, as quais apresentam um grande impacto nas condições de saúde na população economicamente ativa. O aumento do índice de massa corporal (IMC) predispõe a insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo, embolia pulmonar e o aumento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) na proporção de 20 vezes, aumentando significativamente o risco de morte por doenças cardiovasculares[3]. Dentre os usuários da atenção primária, 89,7% são mulheres, sendo 30,6% com sobrepeso e 19,5% com obesidade, o que demonstra que a obesidade possui um grande impacto sócio-economico no Brasil [4,5].

Evidências apontam o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa. Estudos demonstram que na deficiência de vitamina A (DVA) ocorre um aumento no recrutamento dos pré-adipócitos a adipócitos, inibição da apoptose e redução da termogênese adaptável [6,7] . Somam-se a tais fatos os achados que demonstram que quanto maior o IMC, menores são as concentrações séricas de vitamina A, sugerindo que a DVA pode contribuir para o aumento da obesidade [8,9.]

O efeito de uma dieta deficiente em vitamina A sobre o tecido adiposo também tem sido abordado e alguns estudos sugerem que a lipogênese aumenta quando a dieta é deficiente nessa vitamina [10,11]. Têm sido verificado menores concentrações séricas de retinol e carotenóides em indivíduos com obesidade, quando comparados a indivíduos eutróficos, ainda que não tenha sido identificada diferença significante quanto à ingestão dietética de fontes destes nutrientes, obtida por inquérito alimentar[12]. Assim, a maior inadequação sérica de vitamina A associada ao aumento do IMC também pode ser atribuída a uma maior utilização metabólica deste nutriente contra o estresse oxidativo a que estes indivíduos com aumento da adiposidade corporal estão mais expostos[13,14,15].

Considerando que a associação entre dislipidemia, hiperglicemia, aumento da peroxidação lipídica, diminuição da capacidade antioxidante e aumento dos fatores de

risco cardiovasculares vem sendo amplamente discutido, o presente estudo tem por objetivo investigar o estado nutricional de vitamina A e sua relação com os referidos fatores de risco em mulheres com diferentes faixas de IMC, apresentando ingestão dietética recomendada de vitamina A.

**Pacientes e Métodos**

Trata-se de um estudo transversal do tipo analítico com a participação de 200 mulheres, pareadas por idade e ingestão dietética recomendada de vitamina A, segundo *Institute of Medicine*[16], divididas em quatro grupo constituído por 80 mulheres eutróficas (EU), 40 com sobrepeso (SP), 40 com obesidade grau 1 (O1) e 40 com obesidade grau 2 (O2). A amostra foi de conveniência e constituiu-se de pacientes do sexo feminino, uma vez que 89% do total dos indivíduos atendimentos no Ambulatório de Nutrição num Posto Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro eram mulheres.

A amostra foi coletada no período de janeiro de 2009 a outubro de 2011 e contemplou mulheres independentemente de etnia e classe social, agendadas para o atendimento nutricional na referida Unidade Municipal de Saúde, sendo a pesquisa previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Na primeira fase da pesquisa foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: hepatopatias, síndromes disabsortivas, infecção aguda, alcoolista, dependência química, gestante e/ou nutriz, nefropatias, portadoras do vírus HIV, câncer, utilização de suplementos de vitamina A.

Após abordagem inicial e esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos do estudo, todas as mulheres que aceitaram participar do mesmo deram sua autorização formal mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e participaram da primeira etapa da pesquisa, constituída por avaliação antropométrica e pesquisa de consumo alimentar. Para este último, se aplicou o recordatório alimentar de 24 horas sendo fornecidos 3 registros alimentares de 24 horas a serem preenchidos pelos integrantes do estudo referente a dois dias durante a semana e um dia de final de semana.

Nessa etapa da pesquisa foram mensurados o peso e estatura das mulheres arroladas para o estudo e calculado o IMC, sendo o mesmo classificado segundo os pontos de corte recomendados pela WHO [17]. Adicionalmente foi aferida a

circunferência da cintura (CC), cujo ponto de corte utilizado foi >80cm para mulheres, proposto pelo proposto pela *International Diabetes Federation* (IDF)[18].

As informações referentes aos recordatórios de 24 horas e dos registros alimentares foram convertidos em gramas ou mililitros com o auxílio da Tabela para Avaliação de Consumo em Medidas Caseiras[19] e transformados em quantidades de consumo diárias. Por meio das informações obtidas foram avaliadas a ingestão dietética de vitamina A a partir dos valores informados na Tabela do Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) [20]. A ingestão de vitamina A foi comparada com os valores de ingestão diários recomendados pelo *Institute of Medicine*, 2001. O ponto de corte adotado para ingestão dietética recomendada de vitamina A foi de 700 µg/dia.

Após um mês do primeiro procedimento, todas as mulheres integrantes da primeira etapa do estudo foram novamente agendadas para conhecer o diagnóstico do seu estado nutricional de vitamina A e receber as orientações dietéticas pertinentes. As mulheres que atingiram a ingestão dietética recomendada de vitamina A, foram contatadas para dar seguimento ao protocolo da pesquisa previamente estabelecido e para tal, foram orientadas a comparecerem em jejum de doze horas para procedimento de coleta de sangue.

Nessa segunda fase da pesquisa foram incluídas apenas mulheres que apresentaram ingestão dietética recomendada de vitamina A, segundo pesquisa de consumo alimentar realizada na fase anterior.

O estado nutricional de vitamina A foi avaliado através de parâmetros bioquímico e funcional. Para avaliação bioquímica da vitamina A foram quantificada as concentrações séricas de retinol e β-caroteno por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), sendo utilizados os seguintes pontos de corte < 1,05 µmol/L e <40 µg/dL, para indicar inadequação de retinol e β-caroteno, respectivamente [21,22].

Na avaliação funcional do estado nutricional de vitamina A foi investigada a presença de cegueira noturna (CN) por meio de entrevista padronizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)[23].

O diagnóstico de DM se deu conforme as normas da *American Diabetes Association* (ADA)[24], endossados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, que classifica os níveis de glicemia como normais entre 70 mg/dl a 99 mg/dl (jejum) e inferior a 140mg/dl, 2 horas após sobrecarga de glicose; pré-diabetes quando esses são alterados

para níveis de glicemia de jejum entre 100 a 125mg/dl e DM para níveis de glicemia ≥ 126 mg/dl (jejum) ou > 200mg/dl (pontual)

Foram realizadas as dosagens de colesterol total, *high-density lipoprotein* (HDL-c), *low-density lipoprotein* (LDL-c) e Triglicerídeos, sendo considerados como valores normais: HDL-c > 50 mg/dL; LDL-c <200 mg/dL e Triglicerídeos < 150 mg/dL[25]. Foram avaliadas as concentrações séricas de glutationa peroxidase (GSH-Px) [26,27] , as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS- nmol/L) [28,29] e analisado as concentrações séricas de ácido úrico por reação enzimática por meio de espectrofotometria [30]

Na análise estatística, foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão, expressas sob a forma de médias e desvios padrão para as variáveis contínuas, e as variáveis qualitativas expressas em percentuais. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA), teste de Bonferroni para as comparações múltiplas. Foram empregados o teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas e o coeficiente de correlação de Pearson e para verificar o risco relativo foi realizado o cálculo da *odss ratio*. O nível de significância adotado foi 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi efetuada através do Pacote Estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *for Windows* versão 17.

**Resultados**

A amostra foi constituída de 200 mulheres adultas, sendo 80 mulheres do grupo controle (EU), 40 mulheres do grupo sobrepeso (SP), 40 mulheres do grupo obesidade grau I (OI) e 40 mulheres do grupo obesidade grau II (OII) cujas médias de ingestão de vitamina A foram de 795,17; 781,53; 756,66 e 732,20 µg, respectivamente ($p = 0,065$). As características gerais da amostra encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1. Características gerais da amostra**

| Variáveis | Eutróficas | | Sobrepeso | | Obesidade I | | Obesidade II | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Média** | **DP** | **Média** | **DP** | **Média** | **DP** | **Média** | **DP** | |
| ***Clínicas*** | | | | | | | | | |
| **Idade** | **53** | **2,2** | **52** | **2,1** | **53** | **2,3** | **54** | **2,5** | 0,831 |
| **IMC** | **22,8** | **1,1** | **27,3** | **1,1** | **33,0** | **0,8** | **37,4** | **2,6** | 0,003 |
| **CC** | **79,3** | **6,1** | **112,3** | **10,2** | **120,3** | **9,5** | **120,3** | **9,5** | 0,005 |
| ***Laboratoriais*** | | | | | | | | | |
| **TBARS** | **1,32** | **0,28** | **1,93** | **0,43** | **2,28** | **0,41** | **2,64** | **0,31** | 0,001* |
| **GSH-Px** | **16,54** | **2,43** | **11,61** | **2,40** | **10,74** | **2,76** | **5,60** | **2,03** | 0,001* |
| **Ácido Urico** | **4,08** | **0,99** | **7,37** | **0,52** | **7,63** | **0,15** | **7,93** | **0,27** | 0,000** |
| **LDL-c** | **156,8** | **28,9** | **220,5** | **46,4** | **236,4** | **35,8** | **244,1** | **25,2** | 0,001* |
| **HDL-c** | **44,9** | **7,8** | **42,1** | **4,3** | **40,6** | **3,5** | **35,9** | **2,9** | 0,003* |
| **Triglicerídeos** | **139** | **14,1** | **164,1** | **9,3** | **187,4** | **27,6** | **227,3** | **27,6** | 0,004* |

*IMC= índice de massa corporal; CC= circunferência da cintura; TBARS= Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; GSH-Px=* glutationa peroxidase*; LDL-c= high-density lipoprotein; HDL-c= low-density lipoprotein.*
Análise de variância (ANOVA)
**p< 0,001; **p<0,005

Foi observado um aumento na inadequação do estado nutricional de vitamina A segundo os indicadores bioquímico e funcional conforme o aumento do IMC. A deficiência de retinol e β-caroteno foi encontrada em 5 e 15%, respectivamente no grupo eutrófico, atingindo 42,5 e 47,5% no grupo SP, 65 e 75% no grupo O1 e 77,5 e 82,5% no grupo das mulheres com obesidade grau 2.

As concentrações sanguíneas de retinol e β-caroteno inadequadas apresentaram uma relação causa-efeito no excesso de peso, indicando que a exposição ao fator em estudo é de risco. A ocorrência de deficiência sérica de retinol está associada à 14, 35,3 e 65,4 vezes na chance nos grupos de sobrepeso, obesidades 1 e 2 respectivamente, e vice-versa se comparado com a não deficiência de retinol. A deficiência sérica de β-caroteno está associada a 5,1 17 e 26,7 vezes na chance de ocorrência de sobrepeso, obesidades 1 e 2 respectivamente, se comparado com a não deficiência de β-caroteno, sendo observado na tabela 2.

Tabela 2. Associação entre deficiência sérica de Retinol (µmol/L) e β-caroteno (µg/dL) nos grupos estudados

| Variáveis | SP/Eut' OR♦ | IC 95%* | Ob1/Eu'' OR♦ | IC 95%* | Ob2/Eut ''' OR♦ | IC 95%* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Retinol (<1,05$\mu$mol/L) | 14 | 7,0 – 27,3 | 35,3 | 17,6– 68,8 | 65,4 | 32,7- 127,53 |
| β-caroteno (<40$\mu$g/dL) | 5,1 | 2,5 – 9,9 | 17 | 8,5 - 24,6 | 26,7 | 13,3 – 52,0 |

*SP/EU'= sobrepseo/eutrofia; O1/EU''= obesidade grau 1/eutrofia; O2/EU'''= obesidade grau 2/eutrofia; OR♦ = Odds ratio; IC 95%*= intervalo de confiança de 95%.*

As mulheres com inadequação de retinol sérico apresentam chance gradativa, de acordo com o aumento de peso, de ocorrência do diagnóstico de DM2. No grupo das mulheres com obesidade grau 2 e inadequação de retinol sérico existe 16 vezes mais chance de ocorrência do diagnóstico de diabetes mellitus, se comparadas as mulheres eutróficas (Tabela 3).

Similarmente, observa-se valores crescentes quanto ao β-caroteno. No grupo das mulheres com inadequação de β-caroteno sérico e obesidade grau 2, a chance de ocorrência do diagnóstico de DM2 aumentou para 20,7 vezes comparada as eutróficas (Tabela 4).

Foi encontrada correlação negativa entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e os valores da CC nos grupos SP ($r = 0,32 – 0,46$; $p < 0,001$), O1 ($r = 0,56 – 0,70$; $p < 0,001$ ) e O2 ($r =0,68 – 0,85$; $p < 0,001$ ), respectivamente.

Observou-se que à medida que aumentava o IMC, aumentava também o número de mulheres com inadequação de retinol e β-caroteno e um risco elevado de aumento das concentrações de triglicerídeos e colesterol-LDL e redução das concentrações sanguíneas de colesterol-HDL (Tabela 3 e 4). Quanto às concentrações de colesterol-HDL, as mulheres com obesidade grau 2 e inadequação de retinol sérico apresentam 10,5 vezes mais chance de ocorrência de baixa concentração sanguínea de colesterol-HDL, se comparadas as mulheres eutróficas. No grupo das mulheres com obesidade grau 2 e inadequação de β-caroteno sérico, a chance de ocorrência de baixa concentração sanguínea de HDL - colesterol aumentou para 5,1 vezes, observados na tabela 4.

A chance de ocorrência de alta concentração sanguínea de triglicerídeos nas mulheres com inadequação de retinol e obesidade graus 1 e 2 são de 11,5 e 15 vezes maior, respectivamente. Ressaltamos que nas mulheres com sobrepeso e deficiência de retinol, 100% apresentaram alta concentração sanguínea de triglicerídeos (Tabela 3). E, nas mulheres com inadequação de β-caroteno e obesidade graus 1 e 2 são de 15 e 12,8 vezes maior, respectivamente (Tabela 4).

Destaca-se que, todas as mulheres com obesidade grau 2 e com inadequação de retinol sérico apresentaram aumento do LDL-colesterol (Tabela 3).

Avaliando os parâmetros relacionados ao estresse oxidativo, observou-se um risco ascendente das mulheres com deficiência de retinol e β-caroteno apresentarem elevadas concentrações de TBARS e ácido úrico, comparadas a pacientes com concentrações adequadas de vitamina A. Antagonicamente, as mesmas apresentaram níveis menores de glutationa peroxidase (Tabela 3 e 4).

No grupo das mulheres com obesidade grau 2 e deficiência de retinol e β-caroteno a chance de ocorrência de altas concentrações de TBARS aumentou para 19,3 e 16,2 vezes, respectivamente. Quanto ao ácido úrico essa chance aumentou 16,2 e 16 vezes, respectivamente (Tabela 3 e 4). Ao observar a glutationa peroxidase a chance de redução aumentou para 11,7 vezes nas obesas grau 2 com concentrações inadequadas de retinol e 7,2 vezes nas que apresentavam concentrações inadequadas de β-caroteno (Tabela 3 e 4).

Tabela 3. Associação entre a deficiência sérica de retinol com as concentrações sanguíneas de ácido úrico, TBARS e glutationa peroxidase, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos; circunferência da cintura e diabetes mellitus tipo 2, segundo os grupos estudados

| | Retinol (<1.05$\mu$mol/L) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Variáveis | SP/EU' OR♦ | IC 95%* | O1/EU'' OR♦ | IC 95%* | O2/EU''' OR♦ | IC 95%* |
| Ácido úrico | 10,1 | 5,0 - 19,7 | 10,7 | 5,3 – 20,8 | 16,2 | 8,1 – 31,5 |
| TBARS | 11,1 | 5,5 - 21,6 | 13,5 | 6,7 – 26,3 | 19,3 | 9,6 – 37,6 |
| LDL-c | 7 | 3,5 - 13,7 | 7,5 | 3,7 – 14,6 | 11,5 | 5,7 – 22,4 |
| GSH-Px | 8 | 4,0 - 15,6 | 6,9 | 5,4 – 21,2 | 5,7 | 5,8 – 22,8 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Triglicerídeos | 8,5 | 4,2 - 16,6 | 11,5 | 5,7 – 22,4 | 15 | 7,5 – 29,2 |
| HDL-c | 7,4 | 3,7 - 14,4 | 9,6 | 4,8 – 18,7 | 10,5 | 5,2 – 20,4 |
| DM2 | 12 | 6,0 - 23,4 | 16,2 | 8,1 – 31,5 | 16 | 8,0 – 31,2 |
| CC inadequada | 5,1 | 2,5 – 9,9 | 7,2 | 3,6 – 14,0 | 8 | 4,0 - 15,6 |

*SP/EU'= sobrepeso/eutrofia; O1/EU''= obesidade grau 1/eutrofia; O2/EU'''= obesidade grau 2/eutrofia;* OR = *Odds ratio; IC 95%*= intervalo de confiança de 95%; TBARS= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico ; LDL-c= high-density lipoprotein; GSH-Px =glutationa peroxidase; HDL-c= low-density lipoprotein. ; CC=Circunferência da cintura; DM2=Diabetes Mellitus tipo 2.*

Tabela 4. Associação entre a deficiência sérica de β-caroteno com a inadequação de ácido úrico, TBARS e Glutationa Peroxidase, LDL-c, HDL-c, Triglicerídeos e circunferência da cintura; e a presença de Diabetes Mellitus tipo 2, segundo os grupos estudados

| | β-caroteno (<40$\mu$g/dL) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Variáveis | SP/EU' OR♦ | IC 95%* | O1/EU'' OR♦ | IC 95%* | O2/EU''' OR♦ | IC 95%* |
| Ácido úrico | 7,7 | 3,8 – 15,0 | 15,2 | 7,6 – 29,6 | 16 | 8,0 – 31,2 |
| TBARS | 11,7 | 5,8 – 22,8 | 16 | 8,0 – 31,2 | 16,2 | 8,1 – 31,5 |
| LDL-c | 8,1 | 4,0 – 15,7 | 9,2 | 4,6 – 17,9 | 11,7 | 5,85 – 22,8 |
| GSH-Px | 6 | 3,0 – 11,7 | 6 | 3,0 – 11,7 | 5,2 | 3,6 – 14,0 |
| Triglicerídeos | 5,3 | 2,6 – 10,3 | 11 | 5,5 – 21,4 | 12,8 | 6,4 – 24,9 |
| HDL-c | 3,5 | 1,7 – 6,8 | 3,9 | 1,9 – 7,6 | 5,1 | 2,5 – 9,9 |
| DM2 | 13,3 | 6,6 – 25,9 | 19,3 | 9,6 – 37,6 | 20,7 | 10,35 – 40,3 |
| CC inadequada | 6,5 | 3,2 | 8,1 | 4,0 – 15,7 | 9,6 | 4,8 – 18,7 |

*SP/EU'= sobrepseo/eutrofia; O1/EU''= obesidade grau 1/eutrofia; O2/EU'''= obesidade grau 2/eutrofia;* OR = *Odds ratio; IC 95%*= intervalo de confiança de 95%; TBARS= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico ; LDL-c= high-density lipoprotein; GSH-Px =glutationa peroxidase; HDL-c= low-density lipoprotein. CC=Circunferência da cintura; DM2=Diabetes Mellitus tipo 2.*

Foi observada correlação negativa entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e as variáveis do perfil lipídico e de marcadores do estresse oxidativo nos grupos estudados (Tabela 5).

Quanto às concentrações de ß-caroteno observou-se o mesmo perfil, porém, com correlações moderadas, sendo visto correlação forte com os níveis de TBARS em mulheres com obesidade grau 1 e 2 (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno e as variáveis relacionadas aos marcadores de estresse oxidativo

| Variáveis | Eutróficas | | Sobrepeso | | Obesidade I | | Obesidade 2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | *p* | r | *p* | r | *p* | r | *p* |
| | | | | Retinol | | | | |
| GSH-Px | 0,72 | < 0,001 | 0,80 | < 0,001 | 0,88 | < 0,001 | 0,86 | < 0,001 |
| Ácido Úrico | -0,31 | 0,005 | -0,78 | < 0,001 | -0,86 | < 0,001 | -0,89 | < 0,001 |
| TBARS | -0,32 | 0,004 | -0,91 | < 0,001 | -0,79 | < 0,001 | -0,92 | < 0,001 |
| | | | | ß-caroteno | | | | |
| GSH-Px | 0,56 | < 0,001 | 0,69 | < 0,001 | 0,70 | < 0,001 | 0,72 | < 0,001 |
| Ácido Urico | -0,34 | 0,002 | -0,58 | 0,003 | -0,64 | < 0,001 | -0,70 | < 0,001 |
| TBARS | -0,33 | 0,003 | -0,73 | < 0,001 | -0,82 | < 0,001 | -0,82 | < 0,001 |

*TBARS= substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico ; GSH-Px = glutationa peroxidase*

**Discussão**

A literatura científica tem sugerido uma associação inversa entre a ingestão e concentrações séricas de nutrientes antioxidantes, como a vitamina A, com a presença de obesidade, DM2 e outros fatores de risco cardiovascular [31,32,33,]. Tal achado vai ao encontro dos resultados obtidos no presente estudo, que verificou uma relação inversa entre o aumento do IMC e alterações do estado nutricional de vitamina A, avaliado pela diminuição das concentrações séricas de retinol e ß-caroteno, bem como o diagnóstico de CN nas mulheres avaliadas; e também com o perfil glicêmico e alguns fatores de risco cardiovascular.

Os resultados demonstram que as mulheres com sobrepeso, obesidade e adiposidade corporal apresentaram um perfil bioquímico e funcional de vitamina A em piores condições quando comparadas aquelas com eutrofia, ainda que as mesmas apresentassem ingestão alimentar de vitamina A dentro das recomendações

preconizadas. Tais achados trazem uma preocupação com a DVA por demonstrar que, mesmo diante de uma ingestão alimentar segundo as atuais recomendações, o aumento das demandas desse nutriente encontra-se relacionado ao aumento do IMC e da adiposidade corporal, e na dependência destes, as necessidades nutricionais de vitamina A podem ser bem superiores as atuais recomendações.

Observou-se percentuais de inadequação de ß-caroteno superiores ao de retinol, além de correlação positiva entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno, que acendem de moderada a forte quando comparada mulheres eutróficas (EU) com aquelas dos demais grupos (SP, O1 e O2).

O presente estudo corrobora os achados de outros estudos científicos [34,35], pois demonstra uma diminuição das concentrações séricas de ß-caroteno ao mesmo tempo em que há diminuição dos valores de retinol circulante, sugerindo uma maior mobilização do ß-caroteno para conversão em retinol. Tais resultados podem estar relacionados à maior mobilização de ß-caroteno para conversão em retinol, já que o ß-caroteno é reconhecido como o mais potente precursor de retinol [36].

Este achado merece destaque visto que a diminuição das concentrações séricas do ß-caroteno no presente estudo cursou com aumento do estresse oxidativo, como visto em estudos desenvolvidos por Shaker et al., (2011) e por Matos et al., (2012) [37,38] , demonstrando que este antioxidante pode estar sendo desviado de outras funções importantes, como o combate ao estresse oxidativo, para que seja mantido um estado nutricional adequado de retinol [39]. Desta forma, é importante a manutenção das concentrações séricas de retinol para que seja preservada a função do ß-caroteno como antioxidante.

No presente estudo, as mulheres diabéticas apresentavam, em sua maioria, DVA e, à medida que aumentava o IMC, este diagnóstico se tornava mais presente. No grupo das mulheres com obesidade grau 2 e inadequação de retinol e β-caroteno séricos existe 16 e 20,7 vezes mais chance, respectivamente, de ocorrência de DM2, se comparadas às mulheres eutróficas com os níveis adequados destes nutrientes.

Mulheres obesas, em um estudo comparativo com eutróficas, apresentaram menores concentrações sanguíneas de ß-caroteno, maior teor de moléculas de adesão endotelial e maiores concentrações sanguíneas de glicose e insulina, confirmando que o aumento da adiposidade corporal acarreta o aumento da resistência à insulina, além da disfunção endotelial e do estresse oxidativo, e esses são relacionados com processos que precedem as doenças metabólicas e cardiovasculares[40,41].

A analisar o perfil lipídico**,** considerando a mesma faixa de IMC, comparando mulheres com inadequação sérica de retinol e de β-caroteno com aquelas que apresentam concentrações adequadas desses nutrientes, encontra-se um risco elevado de aumento das concentrações de triglicerídeos e colesterol-LDL e redução das concentrações sanguíneas de colesterol-HDL.

As mulheres eutróficas apresentaram concentrações significativamente menores de triglicerídeos e LDL-c quando comparadas com as que apresentavam sobrepeso e obesidade. As concentrações de LDL-c apresentavam-se dentro da normalidade apenas nas eutróficas, estando acima do recomendado nos demais grupos. Tendo em vista que essas mulheres apresentaram concentrações reduzidas de vitamina A e que a modificação oxidativa de LDL-c no endotélio vascular é considerada um fator chave no desenvolvimento da aterosclerose precoce, este resultado destaca o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes indivíduos, sendo progressivamente maior, de acordo com o aumento do IMC[42,43,44] .

As concentrações de HDL-c se apresentaram abaixo do recomendado para todas as mulheres com sobrepeso e obesidade, além disso, pode-se observar concentrações significativamente menores de HDL-c, que é um importante fator protetor cardiovascular, nas mulheres obesas quando comparadas às eutróficas.

Em um estudo transversal com 2895 mulheres obesas de meia idade revelou que estas apresentaram menores concentrações sanguíneas de todos os carotenóides e estes foram inversamente associados com o LDL-c e a concentração sanguínea de glicose e de hemoglobina glicada, e associados positivamente ao HDL-c sugerindo a relação entre a intolerância à glicose, o aumento da atividade das espécies reativas de oxigênio e as baixas concentrações de antioxidantes[45]

Estudos tem demonstrado que a obesidade propicia o estresse oxidativo [46,47]. Foi observada diferença significativa entre as mulheres eutróficas e as que apresentavam sobrepeso e obesidade, segundo os marcadores de estresse oxidativo. Além disso, observou-se um risco ascendente das mulheres com deficiência de retinol e β-caroteno apresentarem elevadas concentrações de TBARS e ácido úrico comparadas a pacientes com concentrações adequadas de vitamina A.

O consumo de alimentos ricos em β-caroteno é aconselhado para reduzir os níveis séricos de TBARS, que é um indicador de peroxidação lipidica[48,49]. Portanto, uma dieta rica em carotenóides vem sendo associada com o risco reduzido de doenças coronarianas[50,51]. Tem sido sugerida uma associação inversa entre a ingestão e

concentrações sanguíneas de nutrientes antioxidantes, em particular a vitamina A, com a obesidade e fatores de risco cardiovascular[52,53]; o que vai ao encontro com o trabalho atual que verificou que à medida que aumentou o IMC e a adiposidade corporal, diminui as concentrações sanguíneas de retinol e ß-caroteno, aumentou os níveis séricos de LDL-c, triglicerídeos e ácido úrico, mesmo com a ingestão recomendada de vitamina A atingida.

Dentre os fatores de risco cardiovascular destaca-se o ácido úrico[54,55]. No presente estudo, foi encontrada correlação negativa forte e moderada entre as concentrações séricas de retinol e ß-caroteno, respectivamente, e ácido úrico nas mulheres com sobrepeso e obesidade[56,57]. A hiperuricemia é um distúrbio do metabolismo das purinas e está fortemente associado com a resistência à insulina e o metabolismo anormal da glicose[58,59]. Estudos revelaram que a hiperuricemia inibe a proliferação das células ß-pancreáticas, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e compromete a estimulação da secreção de insulina[60]

No presente estudo observou-se que, à medida que aumentava o IMC, ocorria redução das concentrações de GSH-Px. As mulheres com deficiência de retinol e β-caroteno apresentaram mais risco de redução das concentrações de GSH-Px comparadas a pacientes com concentrações adequadas de vitamina A, se destacando nas obesas grau 2. Estudos mostram que a redução das concentrações de GSH-Px cursa com aumento da resistência à insulina, a hiperinsulinemia, os lipídeos séricos e piora do estado nutricional de vitamina A[61,62].

Evidências científicas tem confirmado o papel da GSH-Px na homeostase redox vascular, além de ser um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos em indivíduos sem fatores de risco tradicionais para aterosclerose[63]. Em um estudo de 636 indivíduos com doença arterial coronariana, os indivíduos com o mais alto nível de atividade da GSH-Px apresentaram menor risco de eventos cardiovasculares, em comparação aos indivíduos com níveis mais baixos de atividade desta enzima[64]. Um estudo randomizado duplo cego verificou que a suplementação de 10mg de β-caroteno em indivíduos obesos, diminuiu a quantidade de moléculas de adesão endotelial e o estresse oxidativo e aumentou a sensibilidade à insulina, tendo sido semelhante em outros estudos [65,66,67,68]. Logo, minimizar o estresse oxidativo pode ser uma importante estratégia no combate da disfunção endotelial, e a resistência à insulina em indivíduos obesos.

A obesidade é intrigante e é digna de investigação mais aprofundada. Existe um número limitado de estudos relacionando a obesidade, DM2 e fatores de risco cardiovascular com a vitamina A e, na maioria dos trabalhos realizados é demonstrado o papel desta vitamina ainda de forma não conclusiva, além de se referirem ao consumo de vitamina A, em tais situações, como sendo abaixo das recomendações diárias e não apresentarem quaisquer intervenções terapêuticas conclusivas.

O presente estudo apresenta algumas limitações cujas principais estão relacionadas à avaliação de consumo alimentar, que são as mesmas que os de todo o estudo com base nos dados relatados sobre consumo, em particular, a questão da subestimação da ingestão. Entretanto não vemos razão para acreditar que a subnotificação possa ter sido diferente entre os grupos avaliados. Por outro lado, vale ressaltar o seu pioneirismo, já que até o momento não foi encontrado outros estudos que comparem o estado nutricional de vitamina A e a sua relação com as variáveis aqui apresentadas em indivíduos com a ingestão recomendada de vitamina A atingida.

Assim, independentemente da ingestão alimentar de vitamina A, o excesso de peso, a obesidade e adiposidade corporal parecem representar uma causa importante de depleção desta vitamina, além de poder ser considerada um fator agravante da DVA que por sua vez, parece está relacionada ao estresse oxidativo e alguns fatores de risco cardiovasculares, formando, desta forma, um grande ciclo metabólico com consequências adversas à saúde do indivíduo.

No presente trabalho observou-se uma estreita relação entre a inadequação sérica de retinol e β-caroteno com o IMC, a adiposidade corporal, o DM2, a dislipidemia e o estresse oxidativo. Portanto, tais resultados sugerem que o conhecimento do estado nutricional da vitamina A pode contribuir para subsidiar novas estratégias dietéticas eficazes para um melhor controle de massa corporal, além de contribuir para o aumento da capacidade antioxidante e a prevenção de fatores de risco cardiovasculares.

**Referências Bibliográficas**


1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Indicadores e Dados Básicos do Brasil – DATASUS 2009. Disponível em < **http://www. datasus.gov.br/db**>, accessed 22 junho 2013.

2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN 2012. Disponível em < **http://<www.saude.gov.br/nutricao**>, accessed 23 March 2013).

3. Sesti, G, et al. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients. **International Journal of Cardiology**, 167, 222-226, 2013.

4. Ramalho A; Accioly E, Silva LM. Doenças Cardiovasculares: Efeito Antioxidante das Vitaminas A, C e E. **Rev Metabol Nutr,** l7(1):6-9; 2003.

5. Costa, M. et al. Relation between glucose levels, high-sensitivity C-reactive (hs-CRP), body mass index (BMI) and serum and dietary retinol in elderly in population-based study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 54, 462-468, 2012.
6. Curley Jr. et al. Retinoid chemistry: Synthesis and application for metabolic disease.Review.**Biochimica et Biophysica Acta**, 1821, 3-9, 2012.

7. Taylor, A, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. **Metabolism Clinical and Experimental**, 58, 254-262, 2009.

8. Ong, Y; et al. Plasma carotenoids and risk of acute myocardial infarction in the Singapore Chinese Health Study .**Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, 21( 9): 685-690, 2011.

9. Ziouzenkova, Q. et al. The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. Review. **Biochimica et Biophysica Acta**, 17-26, 2011.

10. Casado, A. et al. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: A review. **Pharmacological Research**, 54, 435-455, 2011

11. Berry D, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. **Biochim Biophys Acta**, 1821(1):168-76, 2012.

12. Yeon J, Kim H, Sung K. Diets rich in fruits and vegetables suppress blood biomarkers of metabolic stress in overweight women. **Prev Med**, 54 Suppl:S109-15, 2012.

13. Napoli, L. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. **Biochimica et Biophysica Acta**, 123-139, 2011.

14. Andersen, L.F. et al. Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: the CARDIA study. **British Journal of Nutrition**,95(2):358-65, 2006.

15. Lambert, et al. Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism?. Review. **Nutrition**, 1-7, 2012.

16. Institute of Medicine (IOM). Vitamin A. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromuim, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: **National Academic Press,** 82-161, 2001.

17. World Health Organization (WHO). World health statistics 2011. Disponível em <**http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html**>, accessed 22 March 2013).

18. IDF- International Diabetes Federation. **Arch Intern Med,** 164:1066-76, 2006.

19. Pinheiro ABV; Lacerda EM; Benzecry EH; Gomes MCS; Costa VM. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras.** 5. ed. Rio de Janeiro: 2001.

20. Instituto de Nutrición Centro America y Panamá. Tabla de composición de alimentos para uso en America Latina, 2006. Disponível em <**http://www.incap.org.gt**>, accessed 19 May 2012.

21. WHO Consultation, Geneva, 5–7 February 1996. Geneva, World Health Organization, 1996.

22. Sauberlich H, Dowdy R, Skala J, et al. Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status. **CRC Press Boca Raton**, 53-65, 1974.

23. Organização Pan-Americana Da Saúde / Organização Mundial Da Saúde - OPAS/OMS. Disponível em <**http://www.ops.oms/índex.html**>, accessed 12 May 2013).

24. American Diabetes Association – ADA**. Diabetes Care,** 28(1):186-212, 2005.

25. Nyyssonen, K, et al. Lycopene, lutein and B-carotene as determinants of LDL conjugated dienes in serum. **Atherosclerosis**, 200, 565-572, 2010.

26. Vasconcelos , S. Et Al. Reativas De Oxigênio E De Nitrogênio, Antioxidantes E Marcadores De Dano Oxidativo Em Sangue Humano: Principais Métodos Analíticos Para Sua Determinação. **Quim. Nova**, 30: 5, 1323-1338, 2007.

27. Vellasco, A. Et Al. Sistema Antioxidante Envolvendo O Ciclo Metabólico Da Glutationa Associado A Métodos Eletroanalíticos Na Avaliação Do Estresse Oxidativo. **Quim. Nova**, 24:1, 112-119, 2001.

28. Larque, E; et al. Daily intake of fruit and vegetable soups processed in different ways increases human serum B-carotene and lycopene concentrations and reduces levels of several oxidative stress markers in healthy subjects. **Food Chemistry**, 127-133, 2012.

29. Lee, D., et al. Relationships of Circulating Carotenoid Concentrations with Several Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. **Clinical Chemistry**, 53, 447-455, 2007.

30. Napoli, J., et al. HPLC/UC quantitation of retinal, retinol, and retinyl esters in serum and tissues. **Analytical Biochemistry**, 378, 71-79, 2008.

31. Sprangera, J, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. **Atherosclerosis**, 213, 549–551, 2010.

32. Wang L, Gaziano J, Norkus E, et al. Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middle-aged and older women. **Am J Clin Nutr**, 88:747–54, 2008.

33. O'Dea, I, et al. Plasma retinol: A novel marker for cardiovascular disease mortality in Australian adults. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, 1-7, 2011.

34. Curley, J.et al. Retinoid chemistry: Synthesis and application for metabolic disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, 3-9, 2012.

35. Nov, N et al. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta**, 143-149, 2011.
36. Sun, H. et al. Membrane receptors and transporters involved in the function and transport of vitamin A and its derivatives. **Biochimica et Biophysica Acta**, 45-49, 2011.
37. Shaker O, El-Shehaby A, Zakaria A, Mostafa N, Talaat S, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver. **Clin Biochem,** 44(17-18):1457-63, 2011.
38. Matos AC, Souza GG, Moreira V, Ramalho A. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc. **Nutr Hosp**, 27(6):1981-1986, 2012.
39. Bobberta T, Railac J, Schwarza F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. **Atherosclerosis**, 213:549–551, 2010.
40. Plutzky, J. et al. Retinoid metabolism and its effects on the vasculature. **Biochimica et Biophysica Acta**, 230-240, 2012.
41. Soluman, E, et al. Antioxidants protect against increased risk of atherosclerosis induced by exposure to cigarette smoke: **Histological and biochemical study. Saudi Journal of Biological Sciences**, 283-287, 2012.
42. Rochrbach, S. et al. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger pacients. **Journal of the American College of Cardiology**, 57, 5-18, 2011.
43. Hare, J., et al. Biomarkers of oxidative stress in heart failure. **Heart Failure Clinical,** 5, 561-577, 2009.
44. Schreiber R, Taschler U, Preiss-Landl K, et al. Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis. Review. **Biochimica et Biophysica Acta,** 1821:113–123, 2012.

45. Lidebjer C, Leanderson P, Ernerudh J, et al. Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary artetry disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases,** 17, 448-456, 2007.

46. Cordido, F., et al. Función endocrina en la obesidad. **Endocrinologia Y Nutrición**, 58, 422-432, 2011.

47. Zhang, Z. et al. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance Review Article. ***Peptides, In Press, Uncorrected Proof,*** *Available online 1 November 2013.*

48. Okamoto, M. et al. Association between serum retinol-binding protein 4 and small dense low-density lipoprotein cholesterol levels in young adult women. **Clinica Chimica Acta**, 299, 45-49, 2009.

49. Karppi J, Laukkanen J, Ma¨kikallio C, et al. Low b-carotene concentrations increase the risk of cardiovascular disease mortality among Finnish men with risk factors. **Nutr Metab Cardiovasc Dis,**22(10):921-8, 2012.

50. Choi, H & Ford, E. **Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States** .**Nutrition Research**, *In Press, Corrected Proof, Available online 20 September 2013.*

51. Thorpe et at., The impact of weight loss among seniors on Medicare spinding. **Health Econ Rev,** 3:1, 7, 2013.

52. Matos AC, Souza GG, Moreira V, Ramalho A. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc. **Nutr Hosp**, 27(6):1981-1986, 2012.

53. Paran, E & Wolak, T. Can carotenoids attenuate vascular aging? Review Article **Vascular Pharmacology**, *59, 63-66, 2013.*

54. Santos, R; et al. Uric acid: A marker of increased cardiovascul risk. **Atherosclerosis**, 202, 11-17, 2009.

55. Oto, A; et al. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. **Atherosclerosis**, 213, 178-183, 2010.

56. Cottone, S, et al. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease**. 23, 715-722, 2013.

57. Marchioli, R. et al. Uric acid: A cardiovascular risk factor in patients with recent myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, 167, 262-269, 2013.

58. Cheng, J, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic B cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 275, 89-96, 2013.

59. Spasic, S. et al. High serum uric acid and low-grade inflammation are associated wiyh smaller LDL and HDL particles. **Atherosclerosis**, 233, 236-242, 2009.

60. Banegas, J. et al. Uric acid excretion in health subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. **Metabolism Clinical and Experimental**, 53, 822-828, 2012.

61. Pan, W. et al. Hyperuricemia and increase risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. **International Journal of Cardiology**, 154, 216-221, 2012.

62. Muscari, A. et AL. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. **Journal of Cardiology**, 59, 215-242, 2012.

63. Sugamura K, Keaney J. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. **Free Radic Biol Med**, 51(5):978-92, 2011.

64. Bote, L., et al. Low levels of dietary vitamin A increase intramuscular fat content and polyunsaturated fatty acid proportion in liver from lean pigs. **Livestock Science**, 137, 31-36, 2011.

65. Lass, A. et al. Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta,** 224-228, 2011.

66. Ming Lin. Serum carotenoids in relation to risk factors for development of atherosclerosis. **Clinical Biochemistry,** 45,1357-1361, 2012.

67. Macchi, F. et al. Higher uric acid levels are associated with better functional recovery in elderly patients receiving cardiac rehabilitation. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease**, 4, 1-6, 2013.

68. Marz, W; et al. Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography. **Nutrition, Metabolism & Casrdiovascular diseases**.2011; 1-7.

## 8 – CONCLUSÕES

As mulheres com sobrepeso e obesidade graus 1 e 2 apresentaram uma inadequação nas concentrações séricas de retinol e β-caroteno, e esta demonstrou uma correlação negativa com dislipidemia e o estresse oxidativo. A medida que aumentou o IMC, a adiposidade corporal e a inadequação de vitamina A, aumentou a razão de chance de ocorrência de hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia e aumento sérico de marcadores de estresse oxidativo.

Assim o conhecimento do estado nutricional da vitamina A pode contribuir para subsidiar novas estratégias dietéticas eficazes para um melhor controle de massa corporal, além de contribuir para o aumento da capacidade antioxidante e a prevenção de fatores de risco cardiovasculares.

.

## 9 – Referências Bibliográficas:


1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Indicadores e Dados Básicos do Brasil – DATASUS 2009. Disponível em < **http://www. datasus.gov.br/db**>, accessed 22 junho 2013.

2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN 2012. Disponível em < **http://<www.saude.gov.br/nutricao**>, accessed 23 March 2013).

3. Curley Jr. et al. Retinoid chemistry: Synthesis and application for metabolic disease. Review. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1821, 3-9, 2012.

4. Taylor, A, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. **Metabolism Clinical and Experimental**, 58, 254-262, 2009.

5. Ong, Y; et al. Plasma carotenoids and risk of acute myocardial infarction in the Singapore Chinese Health Study .***Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,*** 21( 9), 685-690, 2011.

6. Costa, M. et al. Relation between glucose levels, high-sensitivity C-reactive (hs-CRP), body mass index (BMI) and serum and dietary retinol in elderly in population-based study. **Archives of Gerontology and Geriatrics,** 54, 462-468, 2012.

7. Sesti, G, et al. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients. **International Journal of Cardiology,** 167, 222-226, 2013.

8. Berry D, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. **Biochim Biophys Acta**,168-76, 2012.

9. Zhang, Z. et al. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance Review Article. ***Peptides, In Press, Uncorrected Proof***, *Available online 1 November, 74-83, 2013.*

10. Ramalho A; Accioly E, Silva LM. Doenças Cardiovasculares: Efeito Antioxidante das Vitaminas A, C e E. **Rev Metabol Nutr**, l7(1):6-9; 2003.

11. Paran, E & Wolak, T. Can carotenoids attenuate vascular aging? Review Article **Vascular Pharmacology**, *59, 63-66, 2013.*

12. Lidebjer C, Leanderson P, Ernerudh J, et al. Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary aertry disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases,** 17, 448-456, 2007.

13. Ziouzenkova, Q. et al. The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. Review. **Biochimica et Biophysica Acta**, 17-26, 2011.

14. Bonet M. *et al*. Vitamin A and the regulation of fat reserves. **Cel and Mol Lif Scien**, 1311-21, 2003.

15. Sun, H. et al. Membrane receptors and transporters involved in the function and transport of vitamin A and its derivatives. **Biochimica et Biophysica Acta**, 45-49, 2011.

16. Casado, A. et al. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: A review. **Pharmacological Research**. 54, 435-455, 2011.

17. Bressan J, Hermsdorff L, Zulet A, et al. Impacto hormonal e inflamatório dediferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. **Arq Bras Endocrinol Metab,** 572-81, 2009.

18. Barbosa K, Bressan J, Zulet M, et al. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans. **An. Sist. Sanit. Navar,** 31:3, 2008.

19. Pinheiro ABV; Lacerda EM; Benzecry EH; Gomes MCS; Costa VM. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. Rio de Janeiro: 2001.

20. Instituto de Nutrición Centro America y Panamá. Tabla de composición de alimentos para uso en America Latina, 2006. disponible em <**http://www .incap.org.gt**>, accessed 19 May 2012.

21. Institute of Medicine (IOM). Vitamin A. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromuim, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: **National Academic Press**, 82-161, 2001.

22. World Health Organization (WHO). World health statistics 2011. Disponível em <**http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html**>, accessed 22 March 2013.

23. IDF- International Diabetes Federation. **Arch Intern Med,** 164:1066-76, 2006.

24. WHO Consultation, Geneva, 5–7 February 1996. Geneva, **World Health Organization**, 1996.

25. Organização Pan-Americana Da Saúde / Organização Mundial Da Saúde - OPAS/OMS. Disponível em <**http://www.ops.oms/índex.html**>, accessed 12 May 2013).

26. American Diabetes Association – ADA. **Diabetes Care**, 186-212, 2005.

27. Napoli, J., et al. HPLC/UC quantitation of retinal, retinol, and retinyl esters in serum and tissues. **Analytical Biochemistry**, 378, 71-79, 2008.

28. Hare, J., et al. Biomarkers of oxidative stress in heart failure. **Heart Failure Clinical,** 5, 561-577, 2009.

29. Vasconcelos , S. Et Al. Reativas De Oxigênio E De Nitrogênio, Antioxidantes E Marcadores De Dano Oxidativo Em Sangue Humano: Principais Métodos Analíticos Para Sua Determinação. **Quim. Nova**, 30:5, 1323-1338, 2007.

30. Vellasco, A. Et Al. Sistema Antioxidante Envolvendo O Ciclo Metabólico Da Glutationa Associado A Métodos Eletroanalíticos Na Avaliação Do Estresse Oxidativo. **Quim. Nova**, 24: 1, 112-119, 2001.

31. Larque, E; et al. Daily intake of fruit and vegetable soups processed in different ways increases human serum B-carotene and lycopene concentrations and reduces levels of several oxidative stress markers in healthy subjects. **Food Chemistry**, 127-133, 2012.

32. Mendez, D, et al. Carotenoids bioavailability from foods: from plant pigments to efficient biological activities. **Food Research International**, 46, 438-450, 2012.

33. Sprangera, J, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. **Atherosclerosis**, 213, 549–551, 2010.

34. Karppi J, Laukkanen J, Ma¨kikallio C, et al. Low b-carotene concentrations increase the risk of cardiovascular disease mortality among Finnish men with risk factors. **Nutr Metab Cardiovasc Dis,** 921-8, 2012.

35. Wang L, Gaziano J, Norkus E, et al. Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middLe-aged and older women. **Am J Clin Nutr**, 747–54, 2008.

36. Lee, D., et al. Relationships of Circulating Carotenoid Concentrations with Several Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. **Clinical Chemistry**, 53, 447-455, 2007.

37. Riserus, U, et al. Antioxidant intake, oxidative stress and inflammation among immigrant women from the MiddLe East living in Sweden: Associations with cardiovascular risk factors. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, 17, 748-756, 2007.

38. Curley, J.et al. Retinoid chemistry: Synthesis and application for metabolic disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, 3-9, 2012.

39. Hamajima, N. et al. Association of serum carotenoids with high molecular weight adiponectin and inflammation markers among Japonese subjects. **Clinical Chimica Acta**, 1220-1234, 2010.

40. Inukai, T, et al. Effects of retinol binding protein-4 on vascular endothelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 408, 58-64, 2011.

41. Cooney, R. et al. Associations between obesity and serum lipid-soluble micronutrients among premenopausal women. **Nutrition Research**, 30, 227-232, 2010.

42. Sugamura K, Keaney J. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. **Free Radic Biol Med,** 978-92, 2011.

43. Plutzky, J. et al. Retinoid metabolism and its effects on the vasculature. **Biochimica et Biophysica Acta**, 230-240, 2012.

44. Martínez, J. et al. Hormonal and inflammatory impact of different dietetic composition: emphasis on dietary patterns and specific dietary factors. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 572-81, 2009.

45. O'Dea, I, et al. Plasma retinol: A novel marker for cardiovascular disease mortality in Australian adults. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, 1-7, 2011.

46. Okamoto, M. et al. Association between serum retinol-binding protein 4 and small dense low-density lipoprotein cholesterol levels in young adult women. **Clinica Chimica Acta**, 299, 45-49, 2009.

47. Rochrbach, S. et al. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger pacients. **Journal of the American College of Cardiology**, 57, 5-18, 2011.

48. Cordido, F., et al. Función endocrina en la obesidad. **Endocrinologia Y Nutrición**, 58, 422-432, 2011.

49. Sugamura, K. et al. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. **Free Radical Biology & Medicine**, 51, 975-992, 2012.

50. Bobberta T, Railac J, Schwarza F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. **Atherosclerosis**, 213, 549–551, 2010.

51. Matos AC, Souza GG, Moreira V, Ramalho A. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc. **Nutr Hosp,** 1981-1986, 2012.

52. Cabezas, G, et al. Micronutrient status in morbidLy obese women before bariatric surgery. **Surgery for Obesity and Related Disease**, 47, 355-362, 2011.

53. Bote, L., et al. Low levels of dietary vitamin A increase intramuscular fat content and polyunsaturated fatty acid proportion in liver from lean pigs. **Livestock Science**, 137, 31-36, 2011.

54. Yeon J, Kim H, Sung K. Diets rich in fruits and vegetables suppress blood biomarkers of metabolic stress in overweight women. **Prev Med**, 109-15, 2012.

55. Chen, G, et AL, Retinoids synergized with insulin to induce *Srebp-1c* expression and activated its promoter via the two liver X receptor binding sites that mediate insulin action. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 406, 261-272, 2011.

56. Soluman, E, et al. Antioxidants protect against increased risk of atherosclerosis induced by exposure to cigarette smoke: Histological and biochemical study. **Saudi Journal of Biological Sciences**, 283-287, 2012.

57. Nov, N et al. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta**, 143-149, 2011.

58. Pan, W. et al. Hyperuricemia and increase risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. **International Journal of Cardiology**, 154, 216-221, 2012.

59. Spasic, S. et al. High serum uric acid and low-grade inflammation are associated wiyh smaller LDL and HDL particles. **Atherosclerosis**, 233, 236-242, 2009.

60. Cottone, S, et al. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease**, 23, 715-722, 2013 .

61. Muscari, A. et AL. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. **Journal of Cardiology**, 59, 215-242, 2012.

62. Marchioli, R. et al. Uric acid: A cardiovascular risk factor in patients with recent myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, 167, 262-269, 2013.

63. Cervellati, C. et al. Metabolic transitions at menopause: In post-menopausal women the increase in serum uric acid correlates with abdominal adiposity as assessed by DXA. **Maturitas**, 75, 62-66, 2013.

64. Cheng, J, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic B cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 275, 89-96, 2013.

65. Oto, A; et al. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. **Atherosclerosi**s. 213, 178-183, 2010.

66. Marz, W; et al. Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography. **Nutrition, Metabolism & Casrdiovascular diseases**, 1-7, 2011.

67. Santos, R; et al. Uric acid: A marker of increased cardiovascul risk. **Atherosclerosis**, 202, 11-17, 2009.

68. Banegas, J. et al. Uric acid excretion in health subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. **Metabolism Clinical and Experimental**, 53, 822-828, 2012.

69. Macchi, F. et al. Higher uric acid levels are associated with better functional recovery in elderly patients receiving cardiac rehabilitation. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease**, 1-6, 2013.

70. Choi, H & Ford, E. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States .**Nutrition Research**, *In Press, Corrected Proof, Available online 20 September 102-125, 2013.*

71. Schreiber R, Taschler U, Preiss-LandL K, et al. Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis. Review. **Biochimica et Biophysica Acta,** 1821, 113–123, 2012.

72. Andersen, L.F. et al. Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: the CARDIA study. **British Journal of Nutrition**, 58-65, 2006.

73. Lambert, et al. Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism?. Review. **Nutrition**, 1-7, 2012.

74. Napoli, L. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. **Biochimica et Biophysica Acta,** 123-139, 2011.

75. Lass, A. et al. Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta,** 224-228, 2011.

76. Ming Lin. Serum carotenoids in relation to risk factors for development of atherosclerosis. **Clinical Biochemistry**. 45, 1357-1361, 2012.

77. Sung et al. Diets rich in fruits and vegetables suppress blood biomarkers of metabolic stress in overweight women. **Preventive Medicine**, 54, 109-115, 2012.

78. Eisenberg D., et al., Medical education to address obesity: " see one. Taste one. Cook one. Teach one" **Jama Intern Med**, 173: 6, 470-2, 2013.

79. Thorpe et at., The impact of weight loss among seniors on Medicare spinding. **Health Econ Rev**, 3: 1, 7, 2013.

Anexo 10.1 – Aprovação do comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - nº 521/05 Rio de Janeiro, 1 de julho de 2005

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dra. Cristiane Silva Domingos da Silveira

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa que o CEP constituído nos Termos da Resolução n. º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa 011/05- CEP

Título: "Estado nutricional de vitamina A em indivíduos com síndrome metabólica".

Pesquisador (a) responsável: Dra. Cristiane Silva Domingos da Silveira

Data de apreciação do parecer: 30/06/05

Parecer: **"APROVADO"**

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 30/01/06), anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n. º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

Anexo 10.2 - TCLE

UNIVERSIDADE DO BRASIL
UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

Pesquisadores responsáveis: Claudia Bento, Andrea Matos e Andrea Ramalho
Projeto:

CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA A E A SUA RELAÇÃO COM ADIPOSIDADE CORPORAL, ESTRESSE OXIDATIVO E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM INGESTÃO DIETÉTICA RECOMENDADA DE VITAMINA A

Prezado (a) Paciente:
A carência de vitamina A traz grandes problemas à saúde como doenças na visão, na pele, maior risco de infecções e problemas cardiovasculares, o que pode estar sendo agravado pela obesidade. O estudo pretende identificar o perfil de vitamina A em mulheres eutróficas e com diferentes graus de obesidade e sua relação com as doenças cardíacas.
Sendo assim, estamos realizando este trabalho, com o objetivo se você está ou não com concentrações adequadas de vitamina A e carotenóides. Para isto, serão necessários um exame de sangue, um questionário com relatos sobre seus hábitos alimentares, consulta de dados em prontuários e avaliação de medidas corporais. Esclarecemos que não há riscos para a saúde e a sua participação é voluntária, sem nenhum custo e sem o recebimento de nenhuma remuneração ou recompensa de qualquer tipo. Em caso de você recusar a participar, o que pode ocorrer em qualquer etapa do estudo, não haverá qualquer prejuízo quanto à continuação do seu atendimento. Lembramos que sua

participação tem como benefício descobrir se você tem carência de vitamina A e, caso tenha, será tratada. Os resultados do seu exame lhe serão fornecidos e, serão divulgados no meio científico conjuntamente com os resultados de outros pacientes, e serão utilizados somente para esta pesquisa. Garantimos seu anonimato, não sendo permitido o acesso de seus dados a terceiros. Todo material que não for utilizado será descartado.

Em caso de diagnóstico de carência de vitamina A, a mesma será tratada com suplemento vitamínico e será oferecida orientação nutricional individualizada, com ênfase nos alimentos ricos nestes nutrientes tão importantes para a saúde do coração. Qualquer dúvida ou esclarecimento adicional, entre em contato conosco através dos telefones: 33570810 e 8700-8780 e fale com a nutricionista: Claudia Teresa Bento, do grupo de vitamina A da UFRJ.

Eu, _____declaro ter lido ou ouvido a leitura do presente termo e estar ciente do estudo acima citado. Eu _____ discuti com o Dr. _____sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e os esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo realizado em parceria pelas equipes da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Centro Municipal de Saúde Marcolino Candau e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

Rio de Janeiro, _____de _____de _____.

_____Data: ____/____/_____.

Assinatura do participante da pesquisa

_____Data: ____/____/_____.

Assinatura da testemunha

_____Data: ____/____/_____.

Assinatura do pesquisador

Anexo -10.3 - Questionário de coleta de dados

Avaliação Nutricional de Mulheres com aceite do TCLE

I-Identificação:

Nome:_____No.prontuário:_____Data: ____/_____/____

Data de nascimento: ____/____/_____Sexo: (  )M; (  )F.

Escolaridade: _____Tel: _____Profissão: _____

2-Diagnóstico Clínico: _____Doenças associadas:_____

3- Critérios de exclusão: Hepatopatias, Síndr. Disabsortivas, Infecção aguda, Alcoolista, Dependência química, Gestante e/ou Nutriz, Nefropatias, SIDA, Câncer, Neuropatias e Doenças reumatoarticulares.

4-Medicamentos utilizados:

_____

5- Dados antropométricos:

Peso:_____Altura:_____IMC:_____Classificação_____

6-Dados bioquímicos:

| Exame | Resultado |
|---|---|
| *Retinol (≥ 1,05 µmol/L)* | |
| *Carotenóides ( ≥ 80 µg/dL)* | |
| Ácido úrico | |
| TBARS | |
| Glutationa Peroxidase | |
| *Colesterol ( 30 – 200 mg/dL)* | |
| *LDL ( 150 – 190 mg/dL)* | |
| *HDL ( 36 – 96 mg/dL)* | |
| *Triglicerídeos ( 20 – 200 mg/dL)* | |

**ENTREVISTA PARA O DIAGNÓSTICO DE CEGUEIRA NOTURNA**

1. O Sr.(a) tem dificuldade para enxergar durante o dia?
2. O Sr.(a) tem dificuldade para enxergar com pouca luz ou à noite?
3. O Sr.(a) tem cegueira noturna?

Anexo 10.3.1 – Formulário de Recordatório alimentar de 24 horas:

Nome: _____Sexo: _____Data de nascimento: ___/__/__

Data da entrevista pelo pesquisador___/_____/___Dia da semana/final de semana: _____( ) 1º.dia da semana; ( ) 2º. Dia semana; ( ) dia de final de semana

| Local/horário | Alimentos e/ou preparações | Quantidades- Medidas caseiras |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Anexo 10.3.2 - Formulário de Registro Diário Alimentar

Nome: _____

Data de nascimento: ____/_____/_____ Sexo: _____

Data: ____/____/_____ (  ) 1º.dia da semana; (  ) 2º. Dia semana; (  ) dia de final de semana

| Local/horário | Alimentos e/ou preparações | Quantidades- Medidas caseiras |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Anexo 10.4 - ARTIGO 1 – Enviado para a revista: Obesity (1)

Obesity

# Vitamin A deficiency is associated with adiposity in women

| | |
|---|---|
| Journal: | *Obesity* |
| Manuscript ID: | 13-1062-Orig |
| Manuscript Type: | Original Article |
| Date Submitted by the Author: | 14-Nov-2013 |
| Complete List of Authors: | Bento, Claudia; Federal University of Rio de Janeiro, Nutrition and Dietetics Department<br>Matos, Andréa; Federal University of Rio de Janeiro, Social Applied Nutrition Department<br>Ramalho, Andrea; Federal University of Rio de Janeiro, Social Applied Nutrition Department |
| Keywords: | Overweight, Obesity, β-carobene, retinol, night blindness |
| | |

SCHOLARONE™
Manuscripts

ScholarOne, 375 Greenbrier Drive, Charlottesville, VA, 22901

Anexo 10.5. ARTIGO 1 – Enviado para a revista: Obesity (2)

| Meus Manuscritos | Autor Resources |
|---|---|
| 0 Manuscritos Não Enviados<br>0 Manuscritos reapresentado no Draft<br>0 Os manuscritos revistos no Projeto de<br>0 Manuscritos Submetidos<br>0 Os manuscritos com as decisões<br>1 Manuscritos I são co-autores<br>0 Manuscritos retirados<br>0 Manuscritos aceitos para First Look<br>0 Aguardando Primeiras Atualizações olhar - Pendente<br>0 Manuscritos convidados | Click here to submit a new manuscript<br>Esta seção lista os temas dos cinco mais recentes e-mails que foram enviados para você em relação a sua submissão (s). Para ver um e-mail, clique no link. Para apagar um e-mail da lista, clique no link de exclusão.<br>Obesidade - Manuscrito ID 13-1062-Orig (14-Nov-2013) Excluir<br>Obesidade - Conta Criada em Manuscript Central (14-Nov-2013) Excluir |

Manuscritos I são co-autores

| Manuscrito ID | Manuscrito Título | Data de criação | Data de Submissão | Estado |
|---|---|---|---|---|
| 13-1062-Orig | A deficiência de vitamina A está associada à adiposidade em mulheres [ Ver | 13-Nov-2013 | 14-Nov-2013 | ADM: Arroz, Deb<br>Em revisão |

Apresentação ]

top

ANEXO 10.6. – ARTIGO 1 em inglês – Enviado para a revista: Obesity

Vitamin A deficiency is associated with adiposity in women

Vitamin A is associated with adiposity in women

Bento C, Matos A; Ramalho A

Cláudia Bento - PhD student in Human Nutrition. Master in Human Nutrition - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Assistant teacher of the Basic and Dietetic Nutrition Department from UFRJ. Researcher at Micronutrients Research Center (NPqM)/ Federal University of Rio de Janeiro, Brazil;

Andréa C. Matos – PhD student in Medical Clinic. Master in Human Nutrition - Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Researcher at Micronutrients Research Center (NPqM)/ Social Applied Nutrition Department / Federal University of Rio de Janeiro, Brazil;

Andréa Ramalho – PhD (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil. Doctor of Science. Full Professor of the Social Applied Nutrition Department from UFRJ. Coordinator at Micronutrients Research Center (NPqM) of Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Bento C participated in the conception, design and coordination of the study, data analysis, performed the statistical analysis, helped to draft the manuscript and have primary responsibility for final content. Matos A participated in the conception and design of the study and data analysis and helped to draft the manuscript. Ramalho A participated in the conception and design of the study, coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Words: 4217

Number of tables: 4

Corresponding author

Dr Andréa Matos

Social Applied Nutrition Department / Micronutrients Research Center (NPqM)/ Federal University of Rio de Janeiro

Av. Brigadeiro Trompovwsky, s/n 2º andar, Bloco J. Ilha do Fundão

Rio de Janeiro, Brazil

21941-590

Phone: 055- 21-2580-8118/7940-9696

e-mail: amatosresearchufrj@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate vitamin A nutritional status by biochemical and functional indicators and its association with body fat in women who ingest the recommended daily allowance for vitamin A.

Methods: We performed a case-control study on 200 patients, whom we divided into the following groups: Control Group (n=80), comprised of normal-weight patients (NW); and 3 case groups (n=40/each): overweight (OW), level I obese (OI) and level 2 obese (O2). Our research lasted from January 2009 to October 2011. Serum concentrations of retinol and β-carotene were assayed using HPLC/UV, with cut-off points of < 1.05 μmol/L and ≤ 40 μg/dL, respectively. Night blindness (NB) was assessed using a standard interview endorsed by the World Health Organization and the Pan-American Health Organization. The cut-off point we used for recommended dietary intake of vitamin A was 700 μg/day.

**Results:** Retinol concentrations dropped significantly as body weight increased ($p < 0.001$). We found ß-carotene ($p = 0.005$) to behave similarly. We noted NB in 7.5% (OW), 12.5% (OI) and 20.0% (O2), with no functional change found in the NW group.

**Conclusions:** Our findings show an association between inadequate vitamin A nutritional status and excess weight and obesity, suggesting that being overweight may be a significant cause of depletion of this nutrient, besides being an aggravating factor in vitamin A deficiency.

Keywords: Overweight; obesity; retinol; β-carotene; night blindness

## 1) INTRODUCTION

Obesity is a disease of growing prevalence now considered to be one of the greatest public health problems in modern society. In 2008, 35% of all adults, more than 1.4 billion people, were reported as being overweight, and over 200 million men and approximately 300 million women were found to be obese [1].

Mortality due to obesity as the underlying disease has been growing at a ratio of 1/3 in the female population and ¼ among men. Over the last 20 years, the prevalence of obesity among females has risen from 8% to 16.9% [2].

Obesity creates a predisposition to chronic, non-communicable diseases, which has a major impact on the health of the working-age population. The increase in body mass index (BMI) predisposes to congestive heart failure, thromboembolism, pulmonary embolism and a 20-fold greater likelihood of diabetes mellitus, significantly increasing the risk of death from cardiovascular disease (ATA) [3,4]. Of total primary health care users, 89.7% are women, and 30.6% of those women are overweight, while 19.5% are obese testament to how great the socioeconomic impact obesity has in Brazil [5].

There is evidence of the involvement of vitamin A in regulating fat mass, suggesting vitamin A deficiency (VAD) leads to increased recruitment of preadipocytes into adipocytes, inhibition of apoptosis and adaptive reduction of thermogenesis [6,7]. Additionally, studies show that the higher the BMI the lower the concentrations of serum vitamin A, which suggests that VAD may play a part in the increase in obesity [8,9].

Using anthropometric indicators as predictors of antioxidant insufficiency, we found an inverse association of BMI and waist circumference with retinol and beta-carotene in human adipose tissue [10]. In the adult participants in our study, we found a negative association between serum beta-carotene and BMI, body fat percentage, waist circumference and waist-hip ratio [11,12].

There is also research showing increased BMI relating directly to oxidative stress, as the greater the degree of obesity the more intense the inflammatory condition to which the subject is exposed, due to the increased production of proinflammatory cytokines in the intra-abdominal adipose tissue, which leads to an increase in oxidative stress and consequently to greater demand for nutrients with antioxidant action, such as vitamin A, and to immunological deficit [13,14]. However, there is a dearth of research comparing serum retinol and carotenoid concentrations and standards for vitamin A ingestion with body adiposity.

Our aim through this study was thus to use biochemical and functional indicators to assay vitamin A nutritional status and how it relates to body adiposity in women with different BMIs who ingest the recommended dietary vitamin A allowance. With this approach we aim to draw attention to this nutritional condition and help establish proper and timely intervention strategies for this segment of the population.

## 2) MATERIALS AND METHODS

This is a case-control study (2:1) involving 200 patients divided into one control group of 80 patients with BMIs that classify them as normal weight (NW) and 3 case groups comprising 40 patients apiece: an overweight group (OW), a level I obesity group (OI) and a level 2 obesity group (O2).

The sample group was a convenience sample made up of adult women between the ages of 20 and 60 who had appointments scheduled at an outpatient nutritional facility at a City of Rio de Janeiro municipal health clinic, where at the time of our research was attending an average of 15 patients per day. Our research lasted from January 2009 to October 2011 and was given prior approval by the Clementino Fraga Filho University Hospital research ethics committee (research protocol # 068/01).

After approaching them and explaining the purpose of and procedures for the study, all the women who agreed to take part signed an informed-consent agreement and underwent the opening stage of the study, which consisted of an anthropometric evaluation, and collection of data regarding their dietary intake by way of a 24-hour dietary recall administered by the subjects themselves whereby they would make 3 entries regarding their food consumption over a 24-hour period twice during the week and once during the weekend.

The information from the 24-hour recalls was converted into grams and milliliters, with the help of a table for evaluating consumption in home measurements [15], and converted into quantities of daily consumption. With the information obtained we assessed dietary intake of vitamin A using the Tabela do Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá [16] because it is the only table for the chemical composition of foods with enough information to calculate vitamin A content as expressed in biological activity of retinol, beta-carotene and other carotenoids, and the efficiency of conversion of each of these compounds with vitamin A activity. Vitamin A intake was compared to the daily allowances recommended by the Institute of Medicine [17].

The anthropometric assessment consisted of taking weight and height measurements. Weight was taken using an electronic platform scale with a 300 kg capacity (with 100 g increments), and height was measured using a stadiometer affixed to the scale, with the patient standing barefoot, heels together, back straight and arms extended along the body [18]. After weight and height were taken, BMI was calculated and classified according to cut-off points recommended by the WHO [19].

One month after the first procedure, all the females participating in the study were rescheduled appointments so they could learn of their vitamin A-nutritional status diagnosis and be given dietary orientation accordingly. The women whose intake was in line with recommended daily allowances for vitamin A were told to fast for 12 hours in order for a blood sample to be taken.

At this stage in the study the following criteria for exclusion were applied: malabsorption syndromes; moderate to severe infection; kidney, liver, heart or respiratory failure; pregnancy; breast feeding; chronic alcoholism; neoplasms; use of medications or supplements containing vitamin A within the last six months.

For the biochemical analysis, a specific tube sample of about 20 mL was collected. The samples were immediately sent properly protected of oxidation and ultraviolet radiation to Laboratory, in order to be analyzed. Vitamin A nutritional status was assayed using biochemical and functional parameters. For the biochemical vitamin A assessment, serum retinol and β-carotene concentrations were quantified using high performance liquid chromatography with a UV detector (HPLC/UV) and using the cut-off points < 1.05 μmol/L and ≤40 μg/dL to indicate retinol and β-carotene insufficiency, respectively.

The functional assessment of vitamin A deficiency consisted of testing for night blindness (NB) by way of a standard interview endorsed by the WHO (1996) [20] and the OPS [21].

For our statistical analysis, we calculated measures of central tendency and dispersion, with averages and standard deviations expressing continuous variables, and qualitative variables expressed in percentages. We used the Kolmogorov-Smirnov test to test the normality of the continuous variables. We used the Bonferroni analysis of variance (ANOVA) to test for multiple comparisons, and the chi-squared test to assay the association between variables and the Pearson correlation coefficient.

We set the level of significance at 5% ($p < 0.05$) and performed statistical analysis using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 17 software package.

3) RESULTS

We assembled a group of 738 women to take part in the study. Five hundred and thirty eight of them were excluded during the second stage of the study, 96% of them eliminated for not ingesting the recommended vitamin A intake, while the rest were dropped for making mistakes in filling out the 24-hour recall. We found 70% of the total sample group to have inadequate vitamin A consumption.

The sample group comprised 200 adult women, with 80 of them belonging to the control group (NW), 40 to the overweight group (OW), 40 to the level I obese group (OI) and 40 to the level 2 obese group (O2). Average age was 53±2.21; 52±2.15; 53±2.37 and 54±2.55, respectively.

Analyzing the serum retinol concentrations, we found a significant drop in retinol according to the increase in body weight. Similarly, we found ß-carotene to behave in the same way (Table 1).

Serum retinol concentrations were significantly greater in the normal-weight women compared to the overweight ($p< 0.0001$), level I-obese ($p< 0.0001$) and level 2-obese ($p< 0.0001$) ones. We found the same significant difference in our analysis of β-carotene levels (Table 2).

The percentage of vitamin A (retinol and β-carotene) inadequacy was, respectively, 7.5 and 8.8% in the normal-weight group, 12.5 and 17.5% in the overweight group, 17.5 and 25% in the level I-obese group and 22.5 and 27.5% in the level 2-obese group. Now, the breakdown for night blindness was as follows: 7.5% in the overweight women, 12.5% in the level I-obese women, 20% in the level 2-obese women, and none noted in the normal-weight group of women.

Comparing the groups according to the occurrence of night blindness revealed a significant difference between the groups (Table 3).

A strong, positive correlation was found between serum retinol and ß-carotene concentrations in all the groups studied (Table 4).

## 4) DISCUSSION

Past research suggests an inverse association between ingestion and serum concentrations of antioxidant nutrients, such as vitamin A, in the presence of obesity [22,23]. Such findings coincide with our research, which showed an inverse relationship between the increase in BMI and abnormalities in vitamin A nutritional status, identified by the drop in serum retinol and beta-carotene concentrations, as well as with the diagnosis of NB in the women we evaluated. The results show that overweight and obese women have biochemical and functional vitamin A profiles in a state much worse than those of normal-weight women, even if their vitamin A intake falls within recommended dietary guidelines.

There are numerous studies reporting low vitamin A intake as a factor causing VAD in overweight individuals [24,25]. Indeed, insufficient vitamin A consumption was noted in 70% of the 738 women assessed during the first phase of our research, which is a worrying finding, considering the important role this nutrient plays in cellular metabolism.

Vitamin A, among other functions, acts in the immune system, in reproduction, growth, development, the visual cycle, and cellular proliferation and differentiation. Furthermore, vitamin A and its precursors stand out for their antioxidant action; they are efficient free radical scavengers that protect the body from the oxidative stress and tissue damage related to a number of non-communicable chronic diseases [17,26,27].

We found serum retinol and beta-carotene concentrations to be significantly greater in normal-weight women compared to overweight ($p< 0.0001$; $p< 0.0001$), level I-obese ($p< 0.0001$; $p< 0.0001$) and level 2-obese ($p< 0.0001$; $p< 0.0001$) women. These findings coincide with existing research that shows that when compared to normal-weight women, obese women have lower concentrations of beta-carotene in the blood, a higher concentration of endothelial adhesion molecules and greater concentrations of blood sugar and insulin, confirming that a rise in body fat leads to increased resistance to insulin, endothelial dysfunction and oxidative stress, and these relate to the processes involved in obesity [13,14,28].

Our findings bring to light an important consideration regarding VAD by showing that, even when ingesting standard recommended dietary doses, a rise in BMI causes increased demand for this nutrient, and the nutritional need for vitamin A in this case can far exceed current recommended intake. Some studies [11,28,29] involving obese women have attributed to the poor quality of their diet, lacking in antioxidant nutrients

like vitamin A, the negative and significant association they found between serum carotenoid concentrations and concentrations of interleukin-6 (IL-6) and CRP, important inflammatory markers, as they provide a strong indication of future atherosclerotic events.

Clinical and molecular evidence implicate vitamin A in atherosclerosis and other vascular proliferative disorders [29,30]. The vitamin also appears to exercise important inhibitory effects on thrombosis and inflammatory responses pertaining to atherogenesis. Recent studies suggest that vitamin A may also be involved in calcification and endothelial vascular function by way of, for example, nitric oxide modulation. Furthermore, the effects this vitamin has on lipid metabolism and adipogenesis may indirectly influence inflammation and atherosclerosis, both chronically present in obesity [31,32].

We found that percentages of beta-carotene insufficiency were higher than those of retinol, and we noted a positive correlation between serum retinol and beta-carotene concentrations, which go up from moderate in normal-weight women (NW) to strong in the other groups (OW, OI and O2). Our findings corroborate those of Mecocci et al (2000) [33], as they show a drop in serum beta-carotene concentrations and at the same time a drop in circulating retinol values, suggesting more beta-carotene is being mobilized for conversion to retinol. These findings may be linked to the greater mobilization of beta-carotene for conversion into retinol, since beta-carotene is known to be a potent precursor to retinol [34,35]. This finding is noteworthy given how the drop in serum beta-carotene concentrations leads to a rise in oxidative stress [36], suggesting that this antioxidant could be being rerouted to other important functions, such as combatting oxidative stress, in order to maintain adequate retinol nutritional status [37]. It is therefore important to maintain serum retinol concentrations in order to preserve beta-carotene's antioxidant function.

Research shows that a build-up of visceral fat and increase in BMI are linked to a rise in lipid peroxidation and drop in serum retinol and beta-carotene concentrations, and thus join a negative antioxidant system [38,39]. Furthermore, existing research into vitamin A consumption in such situations show that intake is below daily recommended allowances [30,40].

## 5) CONCLUSION:

The findings we present here call attention to a fact that goes beyond recommended nutritional attention: excess weight and obesity seem to represent a significant cause of vitamin A depletion, as well as being considerable an aggravating factor for VAD.

## 6) ACKNOWLEDGMENTS

We thank the National Council of Technological by research support for this study. Bento C participated in the conception, design and coordination of the study, data analysis, performed the statistical analysis, helped to draft the manuscript and have primary responsibility for final content. Matos A participated in the conception and design of the study and data analysis and helped to draft the manuscript. Ramalho A participated in the conception and design of the study, coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

7) REFERENCES:


1. World Health Organization (WHO). World health statistics 2011. Internet: http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html (accessed 22 March 2013).

2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísitca - Pesquisa de Orçamentos Familiares. POF 2008-2009 – Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil, 2010.Internet: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1 (accessed 22 March 2013).

3. Lidebjer C, Leanderson P, Ernerudh J, Jonasson L. Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary aertry disease. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2007; 17, 448-456.

4. Ministério da Saúde - Indicadores e Dados Básicos – Brasil – IDB – DATASUS. Internet: http://www. datasus.gov.br/db (accessed 22 December 2009).

5. Ministério da Saúde – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Internet: http://<www.saude.gov.br/nutricao> (accessed 23 March 2013).

6. Schreiber R, Taschler U, Preiss-LandL K, Wongsiriroj N, Zimmermann R, Lass A. Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis .Biochimica et Biophysica Acta 1821 Review (2012) 113–123.

7. Berry, N. Retinoid and Lipid Metabolism. Biochimica et Biophysica Acta 1821 (2012) 168–176 175.

8. Yasmeen R, Jeyakumar SM, Reichert B, Yang F, Ziouzenkova O. The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1821(1):190-7.

9. Vincenta H, Bourguignonb C, Weltmanc A, Vincent KR, Barrett E, Innes KE, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. Metabolism. 2009 Feb;58(2):254-62.

10. Reitman, A, Friedrich M, Ben-Amotz A, Levy Y. Low Plasma Antioxidants and Normal Plasma B Vitamins and Homocysteine in Patients with Severe Obesity. Isr Med Assoc J. 2002 Aug;4(8):590-3.

11. Canas J, Damaso L, Altomare J, Killen K, Hossain J, Balagopal PB. Insulin Resistance and Adiposity in Relation to Serum b-Carotene Levels. J Pediatr 2012;03,010.

12. Martínez-Tomás R, Pérez-Llamas F, Sánchez-Campillo M, González-Silvera D, Cascales A, García-Fernández M, et al. Daily intake of fruit and vegetable soups processed in different ways increases human serum b-carotene and lycopene concentrations and reduces levels of several oxidative stress markers in healthy subjects. Food Chemistry 134 (2012) 127–133.

13. Daryani A, Basu S., Becker W, Larsson A, Risérus U. Antioxidant intake, oxidative stress and inflammation among immigrant women from the MiddLe East living in Sweden: Associations with cardiovascular risk factors. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007 Dec;17(10):748-56.

14. Bressan J, Hermsdorff L, Zulet A, Martínez J. Impacto hormonal e inflamatório dediferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):572-81.

15. Pinheiro ABV; Lacerda EM; Benzecry EH; Gomes MCS; Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5. ed. Rio de Janeiro: 2001.

16. Instituto de Nutrición Centro America y Panamá. Tabla de composición de alimentos para uso en America Latina, 2006. Internet: http://www .incap.org.gt> (accessed 19 May 2012).

17. Institute of Medicine (IOM). Vitamin A. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromuim, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: National Academic Press, 82-161; 2001.

18. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorel R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 3-8; 1988.

19. World Health Organization (WHO) - The Use and Interpretation of Antropometry Physical Status: the use and interpretation of antropometry: report of a WHO expert committee. Geneva, World Health Organization, 1995.

20. World Health Organization (WHO). Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrient Series, WHO/NUT. 10. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.

21. McLaren DS, Frigg M. Manual de ver y vivir sobre los transtornos por deficiencia de vitamina A. Washington: OPS. 1999.

22. Czernichow S, Vergnaud A, Galan P, Arnaud J, Favier A, Faure H, et al. Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidant concentrations with risk of metabolic syndrome in adults. Am J Clin Nutr 2009; 90:329–35.

23. Ziouzenkovaa O, Plutzkyb J. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of the PPAR–RXR complex. FEBS Lett. 2008 Jan 9;582(1):32-8.

24. Yeon J, Kim H, Sung K. Diets rich in fruits and vegetables suppress blood biomarkers of metabolic stress in overweight women. Prev Med. 2012 May;54 Suppl:S109-15.

25. Barbosa K, Bressan J, Zulet M, Martínez JA. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans An. Sist. Sanit. Navar. 2008, Vol. 31, nº 3.

26. Ramalho A; Accioly E, Silva LM. Doenças Cardiovasculares: Efeito Antioxidante das Vitaminas A, C e E. Rev Metabol Nutr;l 7(1):6-9; 2003.

27. Karppi J, Laukkanen J, Ma¨kikallio C, Ronkainen K, Kurl S. Low b-carotene concentrations increase the risk of cardiovascular disease mortality among Finnish men with risk factors. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Oct;22(10):921-8.

28. Puchau B, Zulet P, de Echávarri AG, Hermsdorff HH, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. Nutrition 26 (2010) 534–541.

29. Brazionis L, Walker B, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasma retinol: A novel marker for cardiovascular disease mortality in Australian adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Oct;22(10):914-20.

30. Sugamura K, Keaney J. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med. 2011;51(5):978-92.

31. Bobberta T, Railac J, Schwarza F, Mai K, Henze A, Pfeiffer AF, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. Atherosclerosis 213 (2010) 549–551.

32. Eynattena M, Humpertb P. Retinol-binding protein 4 & atherosclerosis: Risk factor or innocent bystander? Atherosclerosis 206 (2009) 38–39.

33. Mecocci P, Polidori C, Troiano L, Cherubini A, Cecchetti R. Plasma antioxidants and longevity: a study of health centenarians. Free Radical Biol Med 2000; 28(Supl.8):1243-1248.

34. Burri B, NeidLinger T, Clifford A. Serum carotenoid depletion follows first-order kinetics in healthy adult women fed naturally low carotenoid diets. J Nutr 2001; 131:2096-100.

35. Rodriguez-Amaya DB. Brazil: a bounty of carotenoid source. Sight and life. Newsletter 2002; 4:3-9.

36. Shaker O, Shehaby AA, Zakaria A, Mostafa N, Talaat S, Katsiki N, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver. Clin Biochem. 2011 Dec;44(17-18):1457-63.

37. Matos AC, Souza GG, Moreira V, Ramalho A. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc. Nutr Hosp. 2012; 27(6):1981-1986.

38. Berry D, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1821 (1):168-76.

39. Wang L, Gaziano J, Norkus E, Buring JE, Sesso HD. Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middLe-aged and older women. Am J Clin Nutr 2008;88:747–54.

40. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionary against dietary recalls and estimated energy intake. Nutr Res. 1998; 18(10):1649-59.