

VITAMINA A E DIABETES GESTACIONAL

LARISSA QUEIROZ DE LIRA¹, ROBERTO DIMENSTEIN^{2*}

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Natal, RN

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM), patologia de caráter crônico e evolutivo, atualmente apresenta configuração de epidemia mundial. O diabetes gestacional, condição associada tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células- β , também caracteriza-se pela elevada incidência em diversas populações e grupos étnicos. Recentemente têm sido constatadas fortes evidências para o comprometimento dos níveis de retinol de gestantes com DM em resposta à evolução dessa patologia. Essa condição torna as gestantes diabéticas mais propensas a apresentar estado bioquímico marginal ou deficiente em vitamina A quando comparadas com as de gestação saudável. Dessa maneira, tendo conhecimento sobre o papel fisiológico da vitamina A e as consequências do DM na gestação, esta revisão visa esclarecer o impacto da instalação do DM sobre os níveis de retinol dessas gestantes, bem como, as consequências que o estado de deficiência em vitamina A poderá causar para essas mulheres e para seus lactantes.

UNITERMOS: Vitamina A. Diabetes gestacional. Deficiência de vitamina A. *Diabetes mellitus*.

*Correspondência:

Av. Senador Salgado Filho,
n°3000 - Lagoa Nova
Natal - RN
CEP: 59072-970
Tel: (84) 3215-3416 ext.
212 - Fax (84) 3211-9208
rdimen@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM), devido a sua crescente incidência, configura-se hoje como uma epidemia mundial, traduzindo-se em um grave desafio para o sistema de saúde pública de todo o mundo. De caráter crônico e evolutivo, o DM é um processo patológico que está envolvido com distúrbios no metabolismo de diversos nutrientes e caracteriza-se por defeitos na secreção de insulina, em sua ação ou em ambas, com consequente hiperglicemia¹. Essa alteração na glicemia durante a gestação pode repercutir sobre a saúde materna, fetal e perinatal, causando sérias complicações^{2,3}.

Atualmente, existem evidências de uma forte associação entre a DM e os níveis de retinol sérico em mulheres grávidas⁴. A presença desta patologia durante o período gestacional torna essas mulheres mais propensas a apresentar estado bioquímico marginal ou deficiente em vitamina A⁴. Esta condição, além potencializar as complicações causadas pela própria evolução do diabetes nas gestantes, tornará seus filhos mais vulneráveis ao desenvolvimento de uma das carências mais prevalentes e importantes mundialmente, a deficiência em vitamina A^{5,6}, quando comparadas com as de gestação saudável

Devido ao prejuízo na transferência da vitamina A materna, o diabetes gestacional caracteriza-se como fator agravante não apenas da incidência de xerofthalmia, mas também sobre os índices de mortalidade para crianças pré-escolares, já que comprometerá a formação das reservas de

vitamina A no recém-nascido⁶⁻⁸. Apesar desta condição, há pouco direcionamento na literatura para o efeito do *diabetes mellitus* sobre os níveis de vitamina A nestes pacientes, observando-se ainda o foco principal voltado para a influência da composição dietética no controle desta patologia.

Diabetes gestacional

O *diabetes mellitus* não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é resultado de defeitos na ação da insulina, em sua secreção ou em ambos, e suas consequências em longo prazo decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem nefropatia, retinopatia, neuropatia, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual^{9,10}.

A classificação atual do *diabetes mellitus* é baseada em sua etiologia e inclui quatro classes clínicas: tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DG) e outros tipos menos comuns com apresentação clínica variada e dependente da alteração de base¹⁰.

O DG é qualquer diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto^{10,11}. Similar ao DM2, o DG é associado tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células- β , que são incapazes de satisfazer as necessidades orgânicas crescentes de insulina⁴.

1. Especialista em Nutrição – Mestranda em Bioquímica. programa de pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências - UFRN, Natal, RN

2. Doutorado em Bioquímica da Nutrição - Professor Associado I da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal, RN

Conforme o Estudo Multicêntrico Brasileiro de Diabetes Gestacional promovido pelo Ministério da Saúde, na década de 90, a prevalência de DG em mulheres acima de 20 anos atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) é de 7,6%¹². Em Brasília, com dados coletados no período de 2005-2006, a prevalência de DG foi 6,6%¹³. No entanto, nos Estados Unidos, com dados de 2002, estimou-se que 8% das mais de 4 milhões de gestações estavam associadas ao diabetes, sendo que destas, 88% tinham DG e 12% apresentaram diabetes anterior à gestação³.

A gestação é uma condição que naturalmente predispõe à resistência à insulina (RI) e seu propósito é disponibilizar nutrientes preferencialmente para o feto. Esta RI pode ser resultado de uma combinação do aumento da adiposidade materna, ingestão calórica e dos efeitos de diminuição da sensibilidade à insulina causada pelos hormônios placentários, como o LPH, lactogênio placentário humano, que se apresenta sob níveis crescentes a partir do segundo trimestre e é o maior responsável pela RI^{3,11}. Na gestação estão também aumentados cortisol, estrógenos, progesterona e prolactina que também diminuem a sensibilidade à insulina³. Em razão da RI, a gestação é caracterizada pelo nível elevado de insulina circulante, uma vez que o pâncreas, em mulheres não-diabéticas, compensa a demanda periférica aumentada, mantendo a glicemia em níveis normais¹¹.

O diabetes gestacional está associado com o risco elevado tanto para o feto quanto para a mãe, devido ao aumento da prevalência de anomalias congênitas e abortamentos espontâneos e ao risco da presença de macrosomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia e síndrome de desconforto respiratório no feto³.

O tratamento do DM durante a gestação visa um bom controle glicêmico, e assim, quando ocorre uma falha na obtenção desse controle por meio da dieta, associada ou não a exercícios físicos, é estabelecida a indicação da insulinoterapia².

Vitamina A: metabolismo e funções

Vitamina A (VA) é um termo genérico para um grupo de compostos com atividade biológica similar, como retinol, retinal e ácido retinóico. Já o termo *retinoides*, abrange tanto estas três formas naturais da VA quanto os muitos análogos sintéticos do retinol¹⁴. Esta vitamina atua em dois níveis no organismo: o primeiro, na retina, participando no ciclo visual, o segundo, em todos os tecidos do corpo onde sistematicamente mantém o crescimento e a integridade das células¹⁵. Desta forma, é indispensável para o funcionamento normal do sistema visual; crescimento, diferenciação e manutenção da integridade celular epitelial, função imune e reprodução¹⁵. As necessidades dietéticas de VA são normalmente contempladas na forma de vitamina A pré-formada e de carotenoides pró-vitamina A, ambas apresentando absorção em nível de mucosa intestinal^{15,16}.

Por ser uma vitamina lipossolúvel, para o seu metabolismo ótimo, depende de todos os componentes lipídicos envolvidos com a formação micelar, assim como das funções pancreáticas e biliares¹⁷. O retinol absorvido pode ser liberado diretamente nos tecidos extra-hepáticos ou capturado pelo

fígado, onde poderá ser armazenado nas células estreladas ou lançado de volta à corrente sanguínea para suprir as necessidades do organismo^{14,18}.

O transporte plasmático do retinol é viabilizado por sua ligação a uma proteína com função específica de transporte, a RBP, *retinol-binding protein*. Além desta função, a RBP serve para solubilizar a vitamina lipossolúvel no soro, para protegê-la contra a destruição oxidativa e mantê-la em concentração constante na circulação¹⁹.

A RBP é sintetizada em maior extensão pelas células parenquimais hepáticas, inicialmente sob a forma de RBP desacoplada (*apo*-RBP) e, quando secretada na circulação, transportando retinol numa fração molar de 1:1^{20,21}, a *holo*-RBP liga-se à transtirretina (TTR) para então formar o complexo ternário retinol-RBP-TTR de maior peso molecular (≈ 85 kD). A TTR impede a perda extensiva da RBP através filtração glomerular, viabilizando assim o fornecimento de retinol aos tecidos-alvos conforme a necessidade metabólica dos mesmos^{20,21}. Nestes tecidos, a captação do retinol pode se dar por simples difusão através da bicamada lipídica¹⁶ ou por receptores de superfície celular específicos para RBP que mediam o transporte do retinol para o interior das células¹⁹. Muitos tecidos expressam esses receptores, dentre eles placenta, testículos, plexo coroide e macrófagos¹⁹, além da glândula mamária²².

Durante o período gestacional e de lactação, diferentes mecanismos fisiológicos estão envolvidos com o fornecimento adequado da VA materna para seu filho. Os mecanismos responsáveis pela transferência de VA ingerida para a glândula mamária e sua consequente secreção no leite não estão totalmente compreendidos em humanos. No entanto, sabe-se que em modelos animais, a VA é transferida ao leite de duas formas: complexo retinol-RBP e quilomícrons^{23,24}.

O complexo retinol-RBP é responsável por mais de 95% da VA presente na circulação em estados de jejum²⁵. Sob esta mesma condição e também ante a ingestão basal de VA, sugere-se que pouco menos de 70% do retinol presente no leite seja transferido à glândula mamária via RBP e cerca de 30% via quilomícrons^{23,26}, sendo necessário que as reservas hepáticas estejam gravemente depletadas para que seja limitada a disponibilidade de retinol a ser secretado via *holo*-RBP²⁴. Já a contribuição dos quilomícrons estará aumentada sob condições de ingestão crescente de VA ou de sua suplementação, sendo este fato consequência do aumento da atividade da lipase lipoprotéica na glândula mamária durante o parto e a lactação^{23,27}.

Dois mecanismos também são responsáveis pela transferência da VA da mãe para o filho: a placenta durante a gestação e via glândula mamária (leite materno) durante a lactação. No entanto, a transferência via glândula mamária fornece 60 vezes mais VA no período dos seis primeiros meses de amamentação quando comparada com a placenta, durante toda a gestação⁵.

Visto a notável eficiência do seu mecanismo de transferência, o leite materno é altamente benéfico para o infante, principalmente quando se sabe que suas reservas hepáticas de VA estão muito limitadas ao nascimento decorrente tanto de uma tendência à diminuição nos níveis de retinol

sérico das gestantes, especialmente no último trimestre da gestação, como também da existência de uma barreira seletiva placentária que impede a passagem dessa vitamina para o feto a fim de evitar possíveis efeitos teratogênicos^{6,28}.

Assim, em condições ideais de aleitamento, o leite materno é considerado a mais importante fonte de VA para multiplicar as reservas hepáticas do recém-nascido e o grande fator protetor da deficiência de vitamina A (DVA) até os dois anos de idade, fase de maior vulnerabilidade²⁹. No entanto, certos fatores maternos podem influenciar as concentrações de retinol no leite materno, dentre eles, o estágio de lactação³⁰; o decorrer da mamada³¹; idade gestacional³²; paridade³³; conteúdo de VA na dieta materna³⁴, estado nutricional de zinco²²; e algumas patologias, como o *diabetes mellitus*³⁵⁻³⁹.

Vitamina A: RBP e diabetes mellitus

Indivíduos com *diabetes mellitus* têm sido considerados como grupo em risco de apresentar estado nutricional marginal ou deficiente em vários micronutrientes e compostos relacionados, como as vitaminas A, E, C e carotenoides³⁸⁻⁴⁰. Em concordância, mulheres com diabetes gestacional também têm sido sugeridas como grupo em risco de apresentar níveis reduzidos de VA⁴.

Conforme Basu et al. (1997)³⁸, dentre os fatores interferentes na concentração de vitamina A sérica, a presença do DM parece não afetar a ingestão nem a absorção intestinal. Desta forma, o estado deficiente verificado deve estar relacionado com o transporte prejudicado da vitamina. O comprometimento de sua disponibilidade metabólica é verificado tanto em pacientes com diabetes descompensado quanto em ratos estreptozotocina (STZ)-diabetes induzido^{35,36,38} e ratos Bio-Breed (BB)³⁷, sendo evidenciado por meio de níveis diminuídos de retinol sérico e RBP sérica e hepática.

Estudos sugerem que a presença da hiperglicemia é um fator causal para o desbalanço nos níveis de retinol e RBP, visto que a disponibilização de VA a partir dos estoques hepáticos foi normalizada após tratamento com insulina e permaneceu reduzida após suplementação de vitamina A, sozinha ou em combinação com zinco^{36,37}. Apesar do estado nutricional de zinco estar relacionado com a síntese de carreadores proteicos, como visto, sua suplementação (120µg/g de dieta durante quatro semanas) foi ineficiente em melhorar a concentração sérica de VA na presença do diabetes³⁶.

Pacientes diabéticos compensados, não dependentes de insulina exógena, permaneceram com seu *status* de vitamina A inalterado³⁸, visto que estes pacientes podem apresentar níveis elevados de insulina plasmática endógena em consequência de sua sensibilidade reduzida à insulina ou RI. A correlação entre níveis séricos da RBP secretada a partir dos adipócitos (RBP4) e insulina plasmática sugere haver um limite no qual a insulina plasmática é permissiva para o aumento da expressão RBP⁴¹. Sendo assim, o resultado destes dois estudos corrobora com a verificação de que secreção de insulina é determinante para o metabolismo na vitamina A no DM. Além disso, Chertow et al. (1987)⁴² estabeleceram outra relação entre VA e insulina ao estabelecer que retinoides são requeridos para a secreção adequada de insulina.

Embora diversos estudos atualmente enfoquem a relação entre RBP e diabetes³⁵⁻⁴⁶, alguns resultados ainda são conflitantes e este fato se deve preferencialmente devido a diferentes metodologias adotadas. Por esta razão, o mecanismo responsável pelas alterações nos níveis de vitamina A na presença do diabetes não foi completamente elucidado.

Vitamina A: deficiência e diabetes mellitus

Dentre as deficiências nutricionais de maior importância epidemiológica, a deficiência de vitamina A (DVA) ainda hoje assume graves proporções no contexto da saúde pública em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, globalmente, a cegueira noturna afeta 5,2 milhões de crianças em idade pré-escolar e 9,8 milhões de mulheres grávidas. Baixas concentrações de retinol sérico (<0,70 µmol/l) afetam cerca de 190 milhões de crianças em idade pré-escolar e 19,1 milhões de mulheres grávidas⁴⁷. Em nosso país, conforme dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS 2006), 17,4% das crianças e 12,3% das mulheres apresentavam níveis inadequados de VA. Entre as crianças, os índices mais preocupantes são os do Sudeste (21,6%) e do Nordeste (19%)⁴⁸.

Sabe-se que um estado de DVA persistente irá prejudicar as funções fisiológicas, tanto em crianças quanto em indivíduos adultos, ainda que os sinais clínicos de carência não sejam evidentes⁴⁹. Considerando que a presença do diabetes gestacional agrava a tendência de desenvolvimento da DVA por essas mulheres, haverá comprometimento no fornecimento de quantidades adequadas desta vitamina para seus filhos, tornando-os mais vulneráveis a apresentar estoque corpóreo limitado em vitamina A^{4,6,34}.

Sendo assim, este distúrbio nutricional pode causar nessas crianças aumento do risco de mortalidade, morbidade e cegueira. Já que se sabe que crianças em idade pré-escolar possuindo reserva corpórea deficiente em vitamina A apresentam risco maior de morte por diarreia, infecções respiratórias e sarampo do que crianças com adequado estado de vitamina A, visto o papel protetor contra essas complicações⁶⁻⁸.

A DVA é a principal causa de cegueira permanente acompanhada de morte entre crianças de países em desenvolvimento, contribuindo também para o aumento significativo dos índices de morbidade e mortalidade infantil associada a processos infecciosos⁵⁰. Na DVA, a integridade das barreiras epiteliais e o sistema imune estão comprometidos antes das alterações da função visual⁴⁹, podendo prejudicar a resposta imunológica, levando a uma maior prevalência e gravidade nas infecções, comprometendo o processo de cicatrização tão vitais para o paciente com *diabetes mellitus*³⁸.

Estudos relatam que no caso de diabetes descompensado, a DVA pode não ser melhorada com suplementação. Neste caso, devido às alterações metabólicas, a prática da suplementação de vitamina A pode aumentar a concentração desta vitamina no fígado levando a uma toxicidade hepática^{35,36}. Além disso, a DVA predispõe as gestantes ao aborto espontâneo e a maior gravidade das intercorrências gestacionais, além de estar associada a infecções, à anemia, ao desenvolvimento de síndromes hipertensivas da gravidez⁵¹.

Tendo conhecimento sobre os relevantes papéis fisiológicos da VA e os fatores que influenciam em suas concentrações, torna-se claro a necessidade do monitoramento dessa vitamina durante a gestação, principalmente naquela acompanhada por *diabetes mellitus*, a fim de prevenir a instalação de outras complicações patológicas para a mãe e para o seu lactente.

Suporte Financeiro: CNPq

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

VITAMIN A AND GESTATIONAL DIABETES

Diabetes *mellitus* (DM) a pathology with chronic evolution, has now acquired a connotation of global epidemic. Gestational diabetes, a condition associated with insulin resistance and decreased β -cells function is also characterized by a high incidence in different populations and ethnic groups. Recently strong evidence has been found for involvement of retinol levels of pregnant women with DM due to the pathology's evolution. This condition makes these diabetics prone to have a marginal biochemical profile or a vitamin A deficiency when compared to those of healthy pregnant women. Therefore, with an awareness of the physiological role of vitamin A and consequences of diabetes during pregnancy, this review intends to clarify the impact of DM on retinol levels of these pregnant women and the consequences that vitamin A deficiency may cause to these women and their infants. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3): 355-9]

KEY WORDS: Vitamin A. Vitamin A Deficiency. Diabetes Mellitus. Diabetes, Gestational.

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29:43S-8S.
- Basso NA, Costa RA, Magalhães CG, Rudge MV, Calderon IM. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal: diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29:253-9.
- Golbert A, Campos MAA. Diabetes melito tipo 1 e gestação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:307-14.
- Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, Scherthaner GH, Mittermayer F, Schnack C, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:1115-22.
- Stoltzfus RJ, Underwood BA. Breast milk vitamin A as an indicator of the vitamin A status of women and infants. *Bull World Health Organ*. 1995;73:703-11.
- Azañs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1325S-33S.
- Underwood BA. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:517S-24S.
- Milagres RC, Nunes LC, Pinheiro-Sant'Ana HM. A deficiência de vitamina A em crianças no Brasil e no mundo. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12:1253-66.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of WHO Consultation. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva; 1999. Disponível em: http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes: tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2007.
- Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*. 2007;30:105S-11S.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Gestão de Políticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Gestação de alto risco. Brasília (DF); 2000.
- Valladares CG, Komka SB. Prevalência de diabetes mellitus gestacional em gestantes de um centro de saúde de Brasília - DF. *Comun Ciências Saúde*. 2008;19:11-7.
- Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr*. 2005;93:153-74.
- World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: WHO/FAO; 2004.
- Bellovino D, Apreda M, Gagnoli S, Massimi M, Gaetani S. Vitamin A transport: in vitro models for the study of RBP secretion. *Mol Aspects Med*. 2003;24:411-20.
- Jackson MJ. The assessment of bioavailability of micronutrients: introduction. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51:S1-S5.
- Bennekum AM, Kako Y, Weinstock PH, Harrison EH, Deckelbaum RJ, Golberg IJ, Blaner WS. Lipoprotein lipase expression level influence tissue clearance of chylomicron retinyl ester. *J Lip Res*. 1999;40:565-74.
- Wolf G. Identification of a membrane receptor for retinol-binding protein functioning in the cellular uptake of retinol. *Nutr Rev*. 2007;65:385-8.
- Blaner WS. Retinol-binding protein: the serum transport protein for vitamin A. *Endocr Rev*. 1989;10:308-16.
- Newcomer ME, Ong DE. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Rev Biochim Biophys Acta*. 2000;1482:57-64.
- Kelleher S, Lönnerdal B. Long-term marginal intakes and retinol affect retinol homeostasis without compromising circulating levels during lactation in rats. *J Nutr*. 2001;131:3237-42.
- Green MH, Green JB, Akohoue SA, Kelley SK. Vitamin A intake affects the contribution of chylomicrons vs. retinol-binding protein to milk vitamin A in lactating rats. *J Nutr*. 2001;131:1279-82.
- Ross AC, Pasatiempo AM, Green MH. Chylomicron margination, lipolysis, and vitamin A uptake in the lactating rat mammary gland: implications for milk retinoid content. *Exp Biol Med*. 2004;229:46-55.
- Vogel S, Piantedosi R, O'Byrne SM, Kako Y, Quadro L, Gottesman ME et al. Retinol-binding protein-deficient mice: biochemical basis for impaired vision. *Biochemistry*. 2002;41:15360-8.
- Mills JP, Furr HC, Tanumihardjo SA. Retinol to retinol-binding protein (RBP) is low in obese adults due to elevated apo-RBP. *Exp Biol Med*. 2008;233:1255-61.
- Akohoue SA, Green JB, Green MH. Dietary vitamin A has both chronic and acute effects on vitamin A indices in lactating rats and their offspring. *J Nutr*. 2006;136:128-32.
- Solomons NWA. Vitamin A and carotenoids. In: Bowman BA, Russel RM. Present knowledge in nutrition. 8th ed. Washington: ILSI press; 2001.
- Martins MC, Oliveira YP, Coitinho DC, Santos LMP. Panorama das ações de controle da deficiência de vitamina A no Brasil. *Rev Nutr*. 2007;20:5-18.
- Macias C, Schuweigert FJ. Changes in the concentration on of carotenoids, vitamin A, alpha-tocopherol and total lipids in human milk throughout early lactation. *Ann Nutr Metab*. 2001;42:82-5.
- Ribeiro KD, Dimenstein R. Foremilk and hindmilk retinol levels. *Pan Am J Public Health*. 2004;16:19-22.
- Melo IL, Ribeiro KD, Dimenstein R. Estudo das variações dos níveis de retinol no colostro humano de parturientes a termo e pré-termo. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2004;4:249-52.
- Meneses F, Trugo NMF. Retinol, β -caroteno, and lutein, zeaxanthin in the milk of brazilian nursing women: associations with plasma concentrations and influences of maternal characteristics. *Nutr Res*. 2005;25:443-51.
- Ortega RM, Andres P, Martinez RM, Lopez-Sobaler AM. Vitamin A status during the third trimester of pregnancy in Spanish women: influence on concentrations of vitamin A in breast milk. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:564-8.
- Tuitoek PJ, Ziari S, Tsin TC, Rajotte RV, Suh M, Basu TK. Streptozotocin-induced diabetes in rats is associated with impaired metabolic availability of vitamin A. *Br J Nutr*. 1996a;75:615-22.
- Tuitoek PJ, Lakey J, Rajotte RV, Tsin ATC, Basu TK. Effect of insulin treatment or zinc supplementation on vitamin A status in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr*. 1996b;19:165-9.
- Lu J, Dixon WT, Tsin AT, Basu TK. The metabolic availability of vitamin A is decreased at the onset of diabetes in BB rats. *J Nutr*. 2000;130:1958-62.
- Basu TK, Basualdo C. Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus. *Nutrition*. 1997;13:804-6.
- Olmedilla B, Granado F, Gil-Martinez E, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Reference values for retinol, tocopherol, and main carotenoids in serum of control and insulindependent diabetic Spanish subjects. *Clin Chem*. 1997;43:1066-71.
- Granado F, Olmedilla B, Botella F, Simal A, Blanco I. Retinol and α -tocopherol in serum of type 1 diabetic patients with intensive insulin therapy: a long term follow-up study. *Nutrition*. 2003;19:128-32.

41. Graham TE, Yang Q, Blüer M, Hammarstedt A, Ciaraldi T, Henry R, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006;354:2552-63.
42. Chertow BS, Blaner WS, Baranetsky NG, Sivitz WI, Cordle MB, Thompson D, Meda P. Effects of vitamin A deficiency and repletion on rat insulin secretion in vivo and in vitro from isolated islets. *J Clin Investig.* 1987;79:163-9.
43. Chan TE, Chen HS, Chen YC, Lee CH, Chou FH, Chen IJ et al. Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Reprod Sci.* 2007;14:169-74.
44. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and Type 2 diabetes. *Nature.* 2005;21:356-62.
45. Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:49-54.
46. Lewandowski KC, Stojanovic N, Bienkiewicz M, Tan BK, Prelevic GM, Press M, et al. Elevated concentrations of retinol-binding protein-4 (RBP-4) in gestational diabetes mellitus: negative correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1). *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:300-5.
47. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. WHO Global Database on vitamin A deficiency. Geneva: WHO; 2009.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher. Brasília (DF); 2009.
49. Sommer A. Vitamin A deficiency and its consequences a field guide to detection and control. *Epidemiology.* 3rd ed. Geneva: WHO; 1995.
50. McLaren DS, Frigg M. Manual de ver y vivir sobre los transtornos por deficiencia de vitamina A (VADD). Washington: OPS; 1999.
51. Christian P. Micronutrients and reproductive health: an international perspective. *J Nutr.* 2003;133:1969S-73S.

Artigo recebido: 14/12/09
Aceito para publicação: 24/03/10
