

Concentrações plasmáticas de retinol em crianças e adolescentes obesos: relação com componentes da síndrome metabólica

Plasma concentrations of retinol in obese children and adolescents: relationship to metabolic syndrome components

Márcia Teske¹, Ana Paula B. Melges², Fabíola Isabel S. de Souza¹, Fernando Luiz A. Fonseca¹, Roseli Oselka S. Sarni¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar as concentrações plasmáticas de retinol em crianças e adolescentes obesos e relacioná-las com componentes da síndrome metabólica.

Métodos: Por meio de estudo transversal, avaliaram-se 61 crianças e adolescentes obesos (score Z do índice de massa corpórea – ZIMC > +2). Obtiveram-se os dados de estadiamento puberal, pressão arterial sistêmica, peso e estatura para classificação da condição nutricional e cintura abdominal. Coletaram-se 15mL de sangue (após 12 horas de jejum e em sala de baixa luminosidade) para a dosagem do retinol (ponto de corte inadequado se <30µg/dL), para o perfil lipídico (HDL-c, LDL-c e triglicérides), para o teste de tolerância oral à glicose (jejum e 120 minutos) e para a proteína C-reativa ultrasensível. A correlação de Spearman e a regressão linear múltipla foram utilizadas para a análise estatística.

Resultados: A média de idade das crianças estudadas foi de 10,7±2,7 anos, predominando-se o gênero masculino 38/61 (62%) e os pré-púberes 35/61 (57%). A média do retinol plasmático foi de 48,5±18,6µg/dL. Observaram-se deficiência de retinol e obesidade grave em 6/61 (10%) e 36/61 (59%), respectivamente. A glicemia aos 120 minutos foi a variável independente e preditora da concentração plasmática de retinol [β = -0,286 (IC95% -0,013 – -0,001)].

Conclusões: Houve associação independente e inversa entre o retinol plasmático e a tolerância à glicose, o que sugere

a importância dessa vitamina nas morbidades associadas à obesidade, em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: vitamina A; obesidade; transtornos do metabolismo de glicose; criança; adolescente.

ABSTRACT

Objective: To evaluate obese children and adolescents' retinol plasma levels and to correlate them with metabolic syndrome components.

Methods: Cross-sectional study with 61 obese children and adolescents (body mass index Z score – ZBMI > +2). Pubertal development, arterial blood pressure, body weight and height for nutritional classification and waist circumference were obtained. A 15mL blood sample was collected (after a 12-hour fasting in a low luminosity room) for retinol determination (cut-off inadequate if <30µg/dL), lipid profile (HDL-c, LDL-c, and triglycerides), oral glucose tolerance test (fasting and 120 minutes) and for high sensitivity C-reactive protein. Spearman correlation and multiple linear regression were used in the statistical analysis.

Results: Mean age was 10.7±2.7 years. There was a predominance of male gender 38/61 (62%) and pre-pubertal 35/61 (57%) subjects. The average plasmatic retinol was 48.5±18.6µg/dL. Retinol deficiency and severe obesity were observed in 6/61 (10%) and 36/61 (59%), respectively. Glucose level at 120 minutes was the independent

Instituição: Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

¹FMABC, Santo André, SP, Brasil

²Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Roseli Oselka S. Sarni

Rua René Zamlutti, 94, apto. 52 – Vila Mariana

CEP 04116-260 – São Paulo/SP

E-mail: rrsarni@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 30/3/2013

Aprovado em: 16/6/2013

and predictive variable of plasma retinol levels [$\beta = -0.286$ (95%CI -0.013 – -0.001)].

Conclusions: An independent and inverse association between plasma retinol levels and glucose tolerance was observed, suggesting an important contribution of this vitamin in the morbidities associated to obesity in children and adolescents.

Key-words: vitamin A; obesity; glucose metabolism disorders; child; adolescent.

Introdução

O aumento na prevalência de obesidade em crianças e adolescentes ocorre de maneira epidêmica em muitos países, incluindo o Brasil^(1,2). Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008 demonstram aumento de cinco vezes na frequência de obesidade em crianças de cinco a nove anos de idade nos últimos 20 anos⁽²⁾. Em adolescentes, o excesso de peso é observado em 22 e 19% dos meninos e das meninas, respectivamente⁽²⁾.

A obesidade associa-se a morbidades que elevam o risco de desenvolver outras doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares. A resistência insulínica e o estresse oxidativo são mecanismos centrais para explicar as morbidades associadas ao excesso de peso em curto e longo prazos⁽³⁾.

Estudos transversais conduzidos com crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade relatam redução das concentrações de vitamina A^(4,5). Os fatores associados a esses achados são a redução no consumo de vitamina A (alimentos-fonte), seu sequestro no tecido adiposo e sua maior utilização no combate ao estresse oxidativo^(4,5).

Recentemente, tem sido enfatizada a importância do retinol no metabolismo do tecido adiposo e na resistência insulínica⁽⁶⁾. Estudos com animais de experimentação demonstram relação entre menores concentrações de retinol, maior adiposidade e maiores níveis glicêmicos^(7,8). Entretanto, ainda não há consenso acerca dessa relação em estudos conduzidos em humanos, especialmente na faixa etária pediátrica⁽⁹⁻¹¹⁾.

Este estudo avaliou as concentrações plasmáticas de retinol em crianças e adolescentes obesos, relacionando-as aos componentes da síndrome metabólica.

Método

Por meio de estudo transversal, avaliaram-se 61 crianças e adolescentes obesos (escore Z do índice de massa

corpórea – ZIMC > +2), que compareceram para a primeira consulta entre fevereiro de 2008 e novembro de 2009 no ambulatório de obesidade do Serviço de Nutrologia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC. Os responsáveis pelas crianças e pelos adolescentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o de assentimento para a inclusão no estudo.

Excluíram-se as crianças e os adolescentes com escore Z de estatura/idade (ZEI) < -1,0; aqueles com obesidade secundária a doenças; os que utilizavam medicamentos imunossuppressores, corticoterapia e suplementos vitamínicos contendo vitamina A nos seis meses que precederam a coleta; os portadores de doenças agudas (infecciosas ou inflamatórias) no momento da coleta dos exames e/ou cujos responsáveis não consentiram a participação no estudo.

Para todos os pacientes incluídos, aplicou-se um questionário padronizado com dados demográficos e clínicos e realizaram-se exame físico e avaliação do estadiamento puberal⁽¹²⁾. Obtiveram-se as medidas de peso e estatura para o cálculo dos índices antropométricos e a classificação da condição nutricional segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde 2006/2007⁽¹³⁾. Considerou-se obesidade quando ZIMC > +2 e obesidade grave quando ZIMC > +3. A cintura abdominal foi obtida no ponto médio entre a última costela fixa e a crista ilíaca superior, sendo utilizada para calcular a relação cintura/altura. Os valores da relação superiores a 0,5 foram considerados elevados⁽¹⁴⁾. Aferiu-se a pressão arterial sistêmica com esfigmomanômetro aneróide por meio de medida única. Consideraram-se elevados os valores acima do percentil 95 para gênero, idade e estatura⁽¹⁵⁾.

A coleta dos exames laboratoriais foi realizada com os pacientes em jejum de 12 horas, por venopunção periférica (15mL de sangue) em sala de baixa luminosidade no Laboratório de Análises Clínicas da FMABC, onde as amostras foram processadas e analisadas. O retinol plasmático foi dosado utilizando-se a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, do inglês *high-performance-liquid-chromatography*)⁽¹⁶⁾ e consideraram-se inadequados os valores inferiores a 30mg/dL (1,05mmol/L)⁽¹⁷⁾. Avaliou-se o perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides) pelo método colorimétrico e enzimático e, para sua classificação, adotaram-se os pontos de corte propostos pela Academia Americana de Pediatria⁽¹⁸⁾. A proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US) foi determinada por

quimioluminescência. Realizou-se também o teste de tolerância oral à glicose com coleta de sangue para determinar a glicemia (método colorimétrico) de jejum e de 120 minutos após a sobrecarga oral com maltodextrina (75g). Os valores aos 120 minutos menores do que 140mg/dL foram considerados normais; de 140 a 200mg/dL, foram considerados como intolerância à glicose e maiores do que 200mg/dL, diabetes tipo 2⁽¹⁹⁾.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Aplicaram-se o teste de Mann-Whitney e a correlação de Spearman para a comparação entre as variáveis contínuas. Para as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste do qui-quadrado. Quanto à análise multivariada, empregou-se a regressão linear múltipla (método *stepwise*). O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

A média de idade das crianças estudadas foi de 10,7±2,7 anos e a maioria dos pacientes era do sexo masculino 38/61 (62%) e pré-púberes 35/61 (57%). Não houve

diferenças quanto ao gênero e ao estadiamento puberal para as variáveis gerais, para as concentrações de retinol e para os componentes da síndrome metabólica (dados não mostrados).

Observou-se obesidade grave em 36/61 (59%) e todos os pacientes apresentaram relação cintura/altura >0,5. Morbidades associadas foram verificadas com frequência elevada (Tabela 1). Quanto ao teste de tolerância oral à glicose, verificou-se que 5/61 (8%) apresentaram intolerância (valores aos 120 minutos acima de 140mg/dL). Nenhum paciente apresentou glicemia aos 120 minutos superior a 200mg/dL, o que caracterizaria diabetes tipo 2.

A média das concentrações de retinol foi de 48,5±18,6ug/dL e valores inadequados foram observados em 6/61 (10%) da população estudada (Tabela 1). Os valores de retinol associaram-se diretamente com idade ($r=0,298$), triglicérides ($r=0,256$) e HDL-c ($r=0,304$) e inversamente com os valores de glicemia aos 120 minutos ($r=-0,336$). Por meio da análise multivariada, observou-se que a glicemia aos 120 minutos foi a variável preditora e independente da concentração de retinol (Tabela 2).

Tabela 1 - Caracterização da população estudada

		n (%)	Medida de tendência central e variação
Gênero	Masculino	38 (62)	
Estadiamento puberal	Pré-púbere	35 (57)	
Obesidade grave	ZIMC >3	36 (59)	3,3 (2,0–5,9)*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	>P95	16 (26)	110 (80–170)*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	>P95	13 (21)	70 (50–110)*
Relação cintura/altura (cm/cm)	>0,5	61 (100)	0,6±0,1**
Colesterol total (mg/dL)	Elevado	30 (49)	185±32**
LDL-c (mg/dL)	Elevado	9 (15)	107±25**
HDL-c (mg/dL)	Baixo	13 (21)	51 (35–64)*
Triglicérides (mg/dL)	Elevado	27 (44)	112 (31–324)*
Glicemia de jejum (mg/dL)	>100	15 (25)	93±11**
Glicemia aos 120 minutos (mg/dL)	>140	5 (8)	105 (65–182)*
Retinol (mg/dL)	<30	6 (10)	1,5 (0,4–4,0)*

*Mediana (mínimo–máximo); **média±desvio-padrão. ZIMC: escore Z do índice de massa corpórea; P: percentil

Tabela 2 - Regressão linear entre as concentrações de retinol e perfil lipídico, pressão arterial sistêmica, valores de glicemia (jejum e 120 minutos), proteína C-reativa ultrasensível, escore Z do índice de massa corpórea e relação cintura/altura

Modelo	Coeficientes padronizados		Valor p	IC95%
	Beta			
Glicemia 120 minutos (mg/dL)	-0,286		0,026	-0,013 – -0,001

Variável dependente: retinol; variáveis excluídas do modelo: LDL-c, HDL-c, triglicérides, glicemia de jejum, cintura/altura, ZIMC, PCR-US, pressão arterial (sistólica e diastólica)

Discussão

O presente estudo descreveu a associação inversa e independente entre as concentrações plasmáticas de retinol e a glicemia de 120 minutos (intolerância à glicose) em crianças e adolescentes obesos. Vários autores descreveram a relação entre a deficiência de retinol e a hiperglicemia em modelos experimentais^(6,20). Entretanto, não há consenso acerca dessa relação em humanos^(7,9-11).

Observaram-se concentrações inadequadas de retinol (<30ug/dL) em 10% da população avaliada. Resultado semelhante foi descrito por Valente da Silva *et al*⁽²¹⁾ em estudo envolvendo 471 crianças e adolescentes da cidade do Rio de Janeiro. Em estudo conduzido por Sarni *et al*⁽⁵⁾, descreveu-se maior frequência de deficiência de retinol em pré-escolares obesos (18%). As crianças e adolescentes avaliados apresentaram elevado percentual de obesidade grave. Verificou-se também elevada frequência de morbidades associadas, como alteração da glicemia de jejum e dislipidemia, apesar da baixa idade (10,7±2,7 anos) dos pacientes avaliados. A dislipidemia associada à obesidade, cujo mecanismo central é a resistência insulínica, caracteriza-se por aumento dos níveis de triglicerídeos, queda nos níveis de HDL-c e composição anormal de LDL-c, com maior proporção de partículas pequenas e densas⁽¹⁸⁾. A associação entre carência de micronutrientes e obesidade é um fator de risco a mais para se desenvolverem doenças crônicas não transmissíveis no futuro⁽²²⁾.

A vitamina A pode ser encontrada no organismo sob diversas formas: o retinol é a forma circulante; os ésteres de retinol são a forma de depósito; o retinal e o ácido retinoico são as formas biologicamente ativas. É difícil realizar a dosagem das formas ativas de retinol por serem muito lábeis e ocorrerem em baixas concentrações nos tecidos. Para exercer suas funções, o retinol se liga a grupos específicos de receptores (RARs – *retinoic acid receptors* e RXRs – *retinoid X receptors*) presentes em diversos tecidos⁽²³⁾.

No tecido adiposo, pode-se encontrar retinol armazenado, suas formas ativas e as enzimas relacionadas ao seu metabolismo e transporte⁽²³⁾. Estudos têm buscado compreender melhor a relação entre retinol, obesidade e resistência insulínica. Entretanto, os resultados em humanos são controversos^(7,9-11).

Algumas hipóteses têm sido levantadas em estudos experimentais. A primeira relaciona-se à participação do ácido retinoico no adequado funcionamento das ilhotas de

Langerhans⁽⁸⁾. A segunda refere-se ao papel do retinol na modulação dos níveis circulantes de leptina (adipocitocina, que atua no controle da saciedade) e na melhora da resistência à insulina⁽²⁴⁾. A dieta suplementada em vitamina A relacionou-se com menor expressão do gene da leptina em roedores⁽²⁵⁾. A terceira hipótese envolve a ação da vitamina A na diferenciação e no metabolismo do tecido adiposo. Animais submetidos à dieta isenta de retinol evoluem com prejuízo no crescimento e com maior adiposidade. A suplementação de retinol ou ácido retinoico, por sua vez, relaciona-se com redução da massa gorda e melhora da sensibilidade à insulina^(26,27).

Neste estudo, não houve relação entre obesidade e concentrações de retinol, as quais se associaram somente com a glicemia aos 120 minutos. Outros estudos com faixa etária semelhante à adotada neste trabalho mostram resultados conflitantes^(4,5,11). Ensaio clínico de longa duração, com maior número de indivíduos incluídos (com e sem deficiência de retinol), utilizando outras medidas de composição corporal, podem contribuir para entender melhor essa relação em humanos.

Uma quarta hipótese levantada nesse contexto envolve o papel da RBP-4 (*retinol binding protein 4*) na obesidade e na intolerância à glicose. A RBP-4 é uma proteína que transporta retinol e é produzida predominantemente no fígado. Entretanto, também pode ser considerada uma adipocitocina em situações como a resistência insulínica⁽²⁸⁾. Em um interessante estudo⁽²⁹⁾, os autores observaram que um grupo de camundongos com resistência insulínica (*knockout* para o transportador de glicose 4 – GLUT4) apresentava expressão de RNA mensageiro da RBP-4 2,5 vezes mais elevada comparativamente a controles e que a administração de rosiglitazone (medicamento que melhora a sensibilidade à insulina) reduzia as concentrações de RBP-4. A administração de RBP-4 em camundongos normais, por sua vez, levava à resistência insulínica. Os autores concluíram que os adipócitos podem liberar RBP-4 na circulação como um sinal de intolerância à glicose e o tratamento dos animais com agentes que melhoram a sensibilidade à insulina pode levar à redução das concentrações de RBP-4 e vice-versa⁽²⁹⁾. Há estudos com crianças e adolescentes sugerindo a RBP-4 como um dos fatores relacionados às morbidades presentes na obesidade^(11,28).

Na presente pesquisa, não foi feita a dosagem de RBP-4, o que impossibilita a comparação dos resultados obtidos com outros disponíveis. Há uma proposta atual

para que as concentrações plasmáticas de retinol sejam consideradas em conjunto com as de RBP-4 por meio da relação retinol:RBP-4. Valores baixos dessa relação estão mais associados à intolerância à glicose do que os valores de RBP-4 isolados⁽³⁰⁾. São necessários novos estudos que avaliem a relação retinol: RBP-4 e intolerância à glicose em situações como a observada no Brasil — elevado percentual de obesidade⁽²⁾ e de deficiência de vitamina A⁽⁵⁾, especialmente em pré-escolares.

A associação independente e inversa entre retinol plasmático e tolerância à glicose sugere a importância da participação dessa vitamina nas morbidades associadas à obesidade em crianças e adolescentes. Estratégias de educação nutricional, visando ao consumo adequado de energia, macro e micronutrientes, especialmente aqueles com propriedades antioxidantes, devem ser implementadas em indivíduos com excesso de peso, tendo como meta a redução futura de morbidades associadas.

Referências bibliográficas

- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief* 2012;82:1-8.
- Brasil - Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
- Vazzana N, Santilli F, Sestili S, Cucurullo C, Davi G. Determinants of increased cardiovascular disease in obesity and metabolic syndrome. *Curr Med Chem* 2011;18:5267-80.
- Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *National Health and Nutrition Examination Survey. J Pediatr* 1999;134:160-5.
- Sarni RO, Souza FI, Ramalho RA, Schoeps DO, Kochi C, Catherino P *et al.* Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children. *Med Sci Monit* 2005;11:CR510-4.
- Matthews KA, Rhoten WB, Driscoll HK, Chertow BS. Vitamin A deficiency impairs fetal islet development and causes subsequent glucose intolerance in adult rats. *J Nutr* 2004;134:1958-63.
- Krempf M, Ranganathan S, Ritz P, Morin M, Charbonnel B. Plasma vitamin A and E in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) adult diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1991;61:38-42.
- Hachisuka H, Uno H. Effects of retinoic acid on the epidermal Langerhans cells and beta-glucuronidase activity in macaque skin. *Am J Dermatopathol* 1987;9:316-23.
- Tavridou A, Unwin NC, Laker MF, White M, Alberti KG. Serum concentrations of vitamins A and E in impaired glucose tolerance. *Clin Chim Acta* 1997;266:129-40.
- Aasheim ET, Bøhmer T. Low preoperative vitamin levels in morbidly obese patients: a role of systemic inflammation? *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:779-80.
- Botella-Carretero JI, Balsa JA, Vázquez C, Peromingo R, Díaz-Enriquez M, Escobar-Morreale HF. Retinol and alpha-tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2010;20:69-76.
- Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med* 1968;19:283-300.
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
- Mushtaq MU, Gull S, Abdullah HM, Shahid U, Shad MA, Akram J. Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years. *BMC Pediatr* 2011;11:105.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114 (Suppl 2):555-76.
- Nierenberg DW, Lester DC. Determination of vitamins A and E in serum and plasma using a simplified clarification method and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1985;345:275-84.
- Brasil - Ministério da Saúde - Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208.
- Kim G, Caprio S. The 9th Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome Pediatric Insulin Resistance. Los Angeles, CA. (November 3-5, 2011). *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9:682-4.
- Rhee EJ, Plutzky J. Retinoid metabolism and diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2012;36:167-80.
- de Souza Valente da Silva L, Valeria da Veiga G, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition* 2007;23:392-7.
- Aeberli I, Biebinger R, Lehmann R, L'Allemand D, Spinass GA, Zimmermann MB. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4359-65.
- Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC *et al.* Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006;55:2805-10.
- Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Modulation of resistin expression by retinoic acid and vitamin A status. *Diabetes* 2004;53:882-9.
- Canas JA, Damaso L, Altomare A, Killen K, Hossain J, Balagopal PB. Insulin resistance and adiposity in relation to serum beta-carotene levels. *J Pediatr* 2012;161:58-64.e1-2.
- Wallström P, Wirfält E, Lahmann PH, Gullberg B, Janzon L, Berglund G. Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:777-85.
- Alcântara-Neto OD, Silva RC, Assis AM, Pinto Ede J. Factors associated with dyslipidemia in children and adolescents enrolled in public schools of Salvador, Bahia. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15:335-45.
- Rinaldi AE, Nogueira PC, Riyuzo MC, Olbrich-Neto J, Gabriel GF, Macedo CS *et al.* Prevalence of elevated blood pressure in children and adolescents attending high school. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:79-86.
- Silva LS, Veiga GV, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition* 2007;23:392-7.
- García OP, Ronquillo D, Caamaño Mdel C, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:59.