

NGHIÊN CỨU TÁC ĐỘNG CỦA PHÁC ĐỒ BỔ SUNG SỚM VITAMIN A ĐẾN SỰ TĂNG TRƯỞNG Ở TRẺ EM TỪ KHI SINH ĐẾN 12 THÁNG

NGUYỄN THỊ CỰ - Đại học Y Dược Huế
NGUYỄN GIA KHÁNH - Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng thiếu vitamin A lâm sàng: khô mắt, mù lòa đã giảm hẳn nhờ vào chương trình bổ sung vitamin A liều cao cho trẻ ≥ 6 tháng. Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây của Viện Dinh Dưỡng cho thấy tình trạng thiếu vitamin A tiềm ẩn đặc biệt là ở phụ nữ cho con bú và trẻ nhỏ < 6 tháng rất trầm trọng [11], [12], [13], [16]. Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy cơ thể thiếu vitamin A sẽ làm cho trẻ chậm lớn và dễ mắc bệnh nhiễm trùng [7], [15], [17]. Vậy việc bổ sung vitamin A cho trẻ ngay từ những tháng đầu sau sinh và tăng liều vitamin A cho phụ nữ sau sinh theo khuyến cáo của TCYTGG [1], [9] liệu có cải thiện được tình trạng tăng trưởng cho trẻ nhỏ?

Mục tiêu của đề tài

1. Đánh giá sự tăng trưởng cân nặng và chiều cao trong năm đầu tiên của trẻ được bổ sung vitamin A liều cao và sớm.

2. Đánh giá tính an toàn của sử dụng vitamin A liều cao cho trẻ < 6 tháng

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng.

Trẻ em ngay sau sinh và các bà mẹ của trẻ, sống tại địa bàn 3 xã: xã Hương Hồ huyện Hương Trà, xã Thủy Vân huyện Hương Thủy và xã Hương Sơ Thành phố Huế.

1.1. Tiêu chuẩn chọn trẻ và mẹ vào nghiên cứu: cặp mẹ - con được chọn vào nghiên cứu phải thỏa mãn điều kiện sau:

- Về trẻ: Trẻ có cân nặng khi sinh $\geq 2500g$; không bị di chứng của can thiệp sản khoa; không có dị tật, bệnh lý bẩm sinh; được bú mẹ.

- Về mẹ: không bị mắc bệnh mãn tính; không bị thiếu vitamin A nặng; hoàn toàn tự nguyện tham gia chương trình và tuân thủ theo đúng phác đồ nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: không chọn vào nhóm nghiên cứu những cặp mẹ-con không thỏa mãn 1 trong các điều kiện trên.

1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

1.3.1. Địa điểm: tại 3 xã thuộc Tỉnh Thừa Thiên Huế: xã Hương Hồ huyện Hương Trà, xã Thủy Vân huyện Hương Thủy, xã Hương Sơ thành phố Huế.

1.3.2. Thời gian: các mẫu được thu thập trong khoảng thời gian từ tháng 01 năm 2004 đến tháng 01 năm 2006

2. Phương pháp nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng có đối chứng

2.1. Phương pháp chọn cỡ mẫu

Dựa vào sự khác biệt của khác biệt về cân nặng và chiều cao của trẻ vào cuối thời điểm nghiên cứu. Cỡ

mẫu thử nghiệm can thiệp được tính theo công thức

$$\text{sau: } n = \frac{2[(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times \sigma]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu. Z_{α} : phân vị chuẩn tương ứng với hệ số tin cậy 95%; $\alpha = 0,05$ thì $Z_{\alpha} = 1,96$. Z_{β} : phân vị chuẩn ứng với lực mẫu nghiên cứu; $1-\beta$ (lực mẫu)=90% $\rightarrow \beta = 0,1$ thì $Z_{\beta} = 1,28$. σ là độ lệch chuẩn ước lượng của 2 giá trị trung bình. $\mu_1 - \mu_2$: khác biệt trung bình mong muốn về chỉ số nghiên cứu giữa 2 nhóm.

Theo báo cáo tổng kết một số chỉ tiêu sinh học của người bình thường tại khu vực Miền Trung thì độ lệch chuẩn ước lượng của cân nặng khi trẻ 12 tháng tuổi là 1,03 kg, độ lệch chuẩn ước lượng của chiều cao khi trẻ 12 tháng tuổi là 2,78 cm [4]. Khác biệt mong muốn trong nghiên cứu của chúng tôi vào cuối thời điểm nghiên cứu là 0,5kg cho biến cân nặng và 1,5 cm cho biến chiều cao. Vậy áp dụng vào công thức trên thì số mẫu cần cho nghiên cứu khoảng 75- 90 cặp mẹ-con. Như vậy số mẫu tối thiểu cần chọn để thỏa mãn cả 2 biến số trên là 90 cặp mẹ-con, dự kiến 10% bỏ cuộc. Số mẫu cần chọn 180- 200 cặp cho 2 nhóm.

2.2. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận lợi, đảm bảo các yêu cầu sau:

2 nhóm cặp mẹ-con được chọn vào nghiên cứu với số lượng là 90-100 cặp cho mỗi nhóm. Cặp mẹ con được chọn cho 2 nhóm phải có sự tương đồng về giới, cân nặng khi sinh, điều kiện sinh hoạt, hoàn cảnh kinh tế của gia đình.

2.3. Các giai đoạn tiến hành:

- Chọn 3 xã Thủy Vân, Hương Hồ, Hương Sơ của Tỉnh Thừa Thiên Huế để tiến hành nghiên cứu. Đây là 3 xã có tỷ lệ quá gầy ở phụ nữ có thai và cho con bú cao [5]

- Phác đồ can thiệp

+ Nhóm chứng: nhóm này sử dụng phác đồ bổ sung vitamin A theo chương trình cũ. Bà mẹ: uống 1 viên nang vitamin A 200.000 IU tại nhà vào tuần thứ 2 sau đẻ. Trẻ: trong 6 tháng đầu không uống vitamin A. Vào tháng thứ 6 được uống vitamin A 100.000 IU tại nhà theo chương trình quốc gia phòng chống thiếu vitamin A.

+ Nhóm can thiệp: nhóm này được sử dụng phác đồ bổ sung vitamin A mới. Bà mẹ: uống viên nang vitamin A tại nhà (2 viên 200.000 IU cách nhau 1 ngày vào tuần thứ 2 sau đẻ). Trẻ được uống vitamin A tại nhà vào các tuần 6, 10 và 14 với liều 50.000 IU/lần. Và 1 liều 100.000 IU vào tháng thứ 6 theo chương trình quốc gia phòng chống thiếu vitamin A.

- Cả 2 nhóm trẻ được theo dõi hàng tháng về cân nặng và chiều cao. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của

trẻ theo 3 chỉ tiêu: cân nặng theo tuổi (WAZ), cân nặng theo chiều cao (WHZ) và chiều cao theo tuổi (HAZ) lúc trẻ 6 và 12 tháng tuổi dựa theo phân loại của TCYTTG với quần thể tham chiếu NCHS (National Center for Health Statistic).

- *Đánh giá về tính an toàn của sử dụng vitamin A liều cao cho trẻ < 6 tháng:* vào các ngày trong tuần đầu sau uống liều cao vitamin A, ctv đến tại nhà để theo dõi phát hiện các triệu chứng bất thường bao gồm: ở mẹ: đau đầu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Ở trẻ: thóp phồng, bú kém, nôn, tiêu chảy, kích thích. Ngoài ra, chúng tôi dặn gia đình nếu thấy trẻ hoặc bà mẹ có bất kỳ những biểu hiện bất thường sau khi được uống vitamin A liều cao báo ngay cho ctv. Khi nghi ngờ có dấu hiệu ngộ độc vitamin A, ctv thông báo ngay cho cán bộ điều tra đến khám để xác định đó là những triệu chứng do ngộ độc vitamin A hay là do những bệnh lý tình cờ kết hợp.

3. Xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được đưa vào xử lý theo chương trình Epi Info 6.04, chương trình Medcal (MedCalc® Software for windows; version 4.31.010, Belgium).

- So sánh sự khác biệt về tăng cân nặng, tăng chiều cao trung bình hàng tháng của 2 nhóm từ khi sinh đến khi trẻ 12 tháng tuổi bằng T test.

4. Đạo đức nghiên cứu.

Đề cương nghiên cứu được hội đồng khoa học Đại học Y Hà Nội thông qua. Nội dung nghiên cứu và can thiệp được nhất trí của địa phương và đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nào bị thiếu vitamin A nặng (có biểu hiện thiếu vitamin A lâm sàng) được loại khỏi nghiên cứu và được điều trị theo phác đồ hiện hành. Đối tượng được cho uống vitamin A liều cao phải được theo dõi sát để phát hiện dấu hiệu ngộ độc, nếu có thì phải được xử trí ngay.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Tình hình chung.

- *Giới:* giữa 2 nhóm không có sự khác biệt về giới: nhóm can thiệp nam 58%, nữ 42% so với nhóm chứng nam 54%, nữ 46%.

- *Cân nặng trung bình khi sinh:* nhóm can thiệp $3,07 \pm 0,35$, nhóm chứng $3,08 \pm 0,34$ ($p > 0,05$).

- *Nghề nghiệp của mẹ:* chủ yếu làm nông nghiệp, không có sự khác biệt về nghề nghiệp của mẹ giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 1. Tình hình bú sữa mẹ hoàn toàn trong 4 tháng đầu

	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)	p
Hoàn toàn	39	42	>0,05
Không hoàn toàn	61	58	>0,05

Trong 4 tháng đầu chỉ có $\approx 40\%$ trẻ được bú sữa mẹ hoàn toàn (39% nhóm chứng và 42% nhóm can thiệp). Không có sự khác biệt về tỷ lệ bú sữa mẹ hoàn toàn giữa 2 nhóm.

Bảng 2. Thời gian bắt đầu ăn dặm

Thời gian	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)	p
≤ 4 tháng	35	32	>0,05
5 tháng	65	68	>0,05

Hơn 1/3 trẻ trong nghiên cứu được cho ăn bổ sung sớm ≤ 4 tháng. Vào thời điểm 5 tháng 100% trẻ trong nghiên cứu đã được cho ăn bổ sung. Không có sự khác biệt về thời gian bắt đầu cho ăn bổ sung giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 3. Thức ăn bổ sung lúc trẻ 5 tháng tuổi

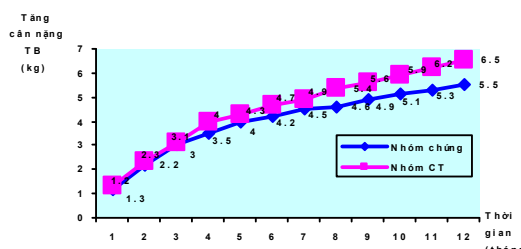
Nhóm	Thức ăn dặm				
	Đủ 4 nhóm (n=59)	Thiếu dầu mỡ (n=74)	Thiếu rau (n=52)	Thiếu cả dầu và rau (n=15)	Thiếu chất đạm (n=0)
Nhóm CT (n=100)	28	36	28	8	0
Nhóm chứng (n=100)	31	38	24	7	0
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Bảng 4. Thức ăn bổ sung lúc trẻ 11 tháng tuổi

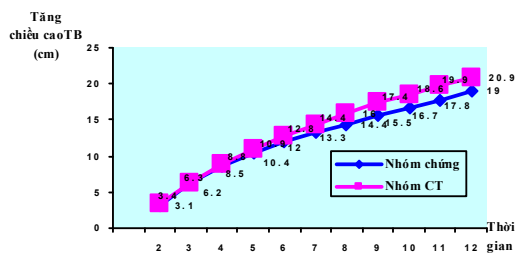
Nhóm	Thức ăn dặm				
	Đủ 4 nhóm (n=87)	Thiếu dầu mỡ (n=67)	Thiếu rau (n=44)	Thiếu cả dầu và rau	Thiếu chất đạm
Nhóm chứng (n=100)	42	37	21	0	0
Nhóm CT (n=100)	45	32	23	0	0
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Các bảng trên cho thấy mặc dù đã được giáo dục kiến thức về dinh dưỡng nhưng các bà mẹ vẫn chưa thay đổi được tập quán cho con ăn bổ sung theo khoa học. Chỉ $\approx 30\% - 40\%$ bà mẹ cho trẻ ăn bổ sung đủ các nhóm thức ăn. Nhóm thức ăn bà mẹ ít cho con ăn là chất béo và rau xanh do bà mẹ có những nhận thức sai lầm là chúng không có giá trị dinh dưỡng và gây đau bụng, khó tiêu cho trẻ. Không có sự khác biệt về thức ăn dặm giữa 2 nhóm.

2. Tình hình tăng trưởng trong 12 tháng.



Biểu đồ 1. Tăng cân tích lũy trong 12 tháng



Biểu đồ 2. Tăng chiều dài (năm) tích lũy trong 12 tháng

Bảng 5. Tình trạng dinh dưỡng lúc 6 tháng tuổi

TTDD	WAZ		HAZ		WHZ	
	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)
≥2SD	96	100	89	97*	95	95
<2SD	4	0	11	3	5	5

Bảng 6. Tình trạng dinh dưỡng lúc 12 tháng tuổi

TTDD	WAZ		HAZ		WHZ	
	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm CT (n=100)
≥2SD	88	99*	79	100*	97	99**
<2SD đến 3SD	11	1	17	0	3	1
<3SD	1	0	4	0	0	0

* p (nhóm CT so với nhóm chứng) < 0,01; ** p (nhóm CT so với nhóm chứng) > 0,05

Kết quả nghiên cứu của biểu đồ 1 và 2; bảng 5 và 6 cho thấy bổ sung vitamin A liều cao và cho ngay sau khi sinh có ảnh hưởng tốt tới phát triển cân nặng và chiều dài của trẻ. Về cân nặng, nhóm can thiệp có sự tăng cân nhanh hơn nhóm chứng từ tháng thứ 4 trở đi. Trung bình trong năm đầu tiên nhóm can thiệp tăng 6,5±0,7 kg so với nhóm chứng là 5,5±0,8kg (p<0,01).

Về chiều dài, nhóm can thiệp vitamin A có sự tăng chiều dài nhanh hơn nhóm chứng bắt đầu từ tháng thứ 6. Trung bình từ tháng thứ 1 đến tháng 12, chiều dài nằm trẻ trong nhóm can thiệp tăng 20,9±2,8 cm so với nhóm chứng là 19,0±2,6 cm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

Chính vì có sự tăng trưởng tốt hơn nên tại thời điểm 12 tháng tuổi tình trạng dinh dưỡng về cân nặng theo tuổi và chiều cao theo tuổi của nhóm can thiệp tốt hơn so với nhóm trẻ không được can thiệp vitamin A sớm (bảng 6).

Về cơ chế tác động đến tăng trưởng của bổ sung vitamin A trong nghiên cứu của tôi có thể là: *Do vitamin A tác động trực tiếp lên tăng trưởng*: điều này đã được ghi nhận trên động vật thực nghiệm cho thấy động vật ăn thiếu vitamin A ngừng trẻ tăng trưởng về cân nặng cũng như chiều cao, và nếu được bổ sung vitamin A thì thấy sự sụt cân ngừng lại, cân nặng được phục hồi và khả năng sống còn của súc vật thí nghiệm gia tăng [3]. Một số nghiên cứu đã chứng minh có sự bất thường sulfation của sụn xương của chuột thiếu vitamin A cũng giống như thiếu sản xuất somatomedin ở trẻ thiếu vitamin A [10]. *Do tác động gián tiếp*: sự bổ sung vitamin A làm tăng miễn dịch, giảm tình trạng mắc bệnh nhiễm khuẩn, trẻ ăn tốt hơn, hấp thu nhiều hơn nên làm trẻ nhóm can thiệp tăng trưởng tốt hơn. Vấn đề này chúng tôi sẽ đề cập trong những báo cáo tiếp theo.

Ngoài ra, một số nghiên cứu trên trẻ em và súc vật thí nghiệm cho thấy có liên quan giữa vitamin A và hóc môn tăng trưởng insulin-like growth factor 1 (IGF-1) huyết thanh. Súc vật có chế độ ăn thiếu vitamin A bị

giảm nồng độ IGF-1 trong huyết thanh và khi được bổ sung vitamin A thì nồng độ IGF-1 trong huyết thanh lại gia tăng do vậy kích thích tăng trưởng tốt hơn [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi xem ra phù hợp với nhận định của nhiều nghiên cứu cho rằng vitamin A có ảnh hưởng đến sự tăng trưởng. Tuy vậy, đến bây giờ chúng tôi vẫn chưa tìm được bất cứ nghiên cứu của tác giả nào trên thế giới hay trong nước cho kết quả cụ thể về chỉ số tăng trưởng ở trẻ < 6 tháng được bổ sung vitamin A với liều lượng như nghiên cứu của chúng tôi. Các nghiên cứu đều chỉ được thực hiện ở lứa tuổi tiền học đường và hầu như chỉ ghi nhận sự giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật ở nhóm can thiệp chứ không đề cập tới sự khác biệt về chỉ số nhân trắc ở 2 nhóm [7][8]. Một nghiên cứu có can thiệp ngẫu nhiên có cỡ rất lớn và có thiết kế gần giống như thiết kế của chúng tôi được thực hiện bởi WHO (với 9424 cặp mẹ-con) vào năm 1995 tại các nước Ghana, Ấn Độ, và Peru. Tuy vậy ở nhóm CT trẻ được cho 3 liều vitamin A 25.000 IU thay vì cho 50.000 IU như nghiên cứu của chúng tôi và mẹ được cho 200.000 IU. Nhóm chứng chỉ được cung cấp giả dược. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tăng trưởng khi theo dõi 12 tháng.

Chúng tôi nghĩ rằng vấn đề tăng trưởng của trẻ em đặc biệt là tăng trưởng chiều cao còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chế độ dinh dưỡng, bệnh lý đặc biệt bệnh nhiễm khuẩn, điều kiện sinh hoạt, môi trường sống vv... Và các yếu tố này đan xen, tác động lẫn nhau không tách rời. Hơn nữa, nghiên cứu của tôi cũng chỉ theo dõi trong một thời gian ngắn với một số lượng đối tượng nghiên cứu nhỏ nên cũng chưa thể khẳng định chắc chắn rằng vitamin A đã tác động rõ rệt đến sự tăng trưởng mà đây chỉ là một sự gợi ý.

3. Tính an toàn của uống vitamin A liều cao cho trẻ < 6 tháng:

Chúng tôi theo dõi trong thời gian 1 tuần ở 100 trẻ và bà mẹ được cho uống vitamin A liều cao. Tất cả trẻ và bà mẹ đều không các triệu chứng nôn, đau đầu (hoặc quấy khóc ở trẻ), ỉa chảy hay những dấu hiệu bất thường khác như thóp phồng. Điều này cũng phù hợp với các ghi nhận là ngộ độc chỉ xảy ra với liều rất cao, kéo dài 50.000 đến 100.000 IU hằng ngày cho 3 đến 6 tháng. Theo nghiên cứu của WHO trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi được bổ sung vitamin A có thể có tăng tỷ lệ thóp phồng từ 0,5 đến 10% tùy theo tuổi và liều dùng. Thóp phồng tự biến mất trong thời gian 24-72 giờ [2][8]. Vậy có thể khẳng định rằng liều vitamin A WHO khuyến cáo dùng cho trẻ < 6 tháng và cho bà mẹ là an toàn.

KẾT LUẬN

1. Bổ sung vitamin A theo phác đồ mới: cho trẻ < 6 tháng uống 3 liều 50.000 IU vào thời điểm 6 tuần, 10 tuần và 14 tuần và mẹ uống 2 liều 200.000 IU cách nhau 1 ngày vào tuần thứ 2 sau đẻ đã có hiệu quả rõ rệt có ý nghĩa đến phát triển cân nặng và chiều cao của trẻ:

- Về cân nặng: Nhóm can thiệp có sự tăng cân nặng nhanh hơn nhóm chứng từ tháng thứ 4 trở đi. Trung bình trong năm đầu tiên nhóm can thiệp tăng

6,5±0,7 kg so với nhóm chứng là 5,5±0,8 kg. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- Về chiều cao: bắt đầu từ tháng thứ 6 nhóm can thiệp có sự tăng chiều cao nhanh hơn nhóm chứng. Trung bình từ tháng thứ 1 đến tháng 12, trẻ nhóm can thiệp tăng 20,9±2,8 cm so với nhóm chứng là 19,0±2,6 cm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ tiêu cân nặng theo tuổi và chiều cao theo tuổi của 2 nhóm vào thời điểm 12 tháng tuổi: trẻ nhóm can thiệp có tỷ lệ SDD thể nhẹ cân (WAZ < -2SD) và SDD thể còi cọc (HAZ < -2SD) thấp hơn so với nhóm chứng

2. Bổ sung vitamin A theo liều khuyến nghị của TCYTGG đối với trẻ <6 tháng và bà mẹ sau sinh đã đảm bảo tính an toàn, không gây ngộ độc.

SUMMARY

A randomized community controlled trial was carried out at 3 communes of Thua Hue Province, where endemic vitamin A deficiency exists, 2004-2005, to assess the impact of early supplementation of high dose of vitamin A on ponderal and linear growth of infants from birth to 6 months of age and the safety of high dose of vitamin A when administered to infants of this age group.

Two mother-infant pair groups were randomized in the trial, one experimental mother-infant pair group and one control mother-infant pair group, with one hundred mother-infant pairs for each group.

In the experimental mother-infant pair group, 3 oral doses of 50.000 UI of vitamin A were given to infants at 6, 10 and 14 weeks of age. Their mothers received also two doses of 200.000 UI of vitamin A at the second week after birth.

In the control mother-infant pair group, vitamin A was given according to the current vitamin A supplementation program (the mother receives one single dose of 200.000 UI of vitamin A during the first month after birth and no vitamin A is given to infants during the first 6 months of age).

In the two groups of infants, body weight and height were measured at baseline and at follow-up monthly.

The results are as follows:

1. Early supplementation of vitamin A as recommended by WHO showed significant effects on ponderal and linear growth of infants:

- The mean increment in weight during the first 12 month of the experimental group was higher than that of the control group 6.5±0.7 kg, vs 5.5±0.8 kg (p<0.01).

- From the sixth month of age, there was a significant difference on height increment between two groups. The mean increment in height of the experimental group during the first 12 month was

higher than that of the control group, 20.9±2.8 cm vs 19.0±2.6 cm (p<0,01).

-At 12 months of age, the percentage of malnutrition (WAZ < -2SD and HAZ < -2SD) of the experimental group was lower than that of the control group (p<0.05).

2. Early supplementation of vitamin A for mothers after birth and infants under 6 months of age as recommended by WHO confirmed safety. No acute toxic effects were seen in both, mothers and infants.

Conclusion: Early supplementation of high dose of vitamin A as recommended by WHO for infants under 6 months of age and mother after birth, confirmed, by the trial, benefits and safety of the intervention.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alfred Sommer (2002), □The Anney Accords to Assess and control vitamin A deficiency, summary of recommendations and clarifications□, *The Journal of Nutrition* (2002);132[9S]:2843S-2990S

2. Allen, L. H. & Haskell, M. (2002), □ Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children.□, *J. Nutr.*:2907S-2919S.

3. Apgar J., Dulin A., Kramer T., Smith J.C. (1991), □Reduced survival of neonates due to vitamin A deficiency during pregnancy in the guinea pig□, *Proc Soc Exp Biol Med.*, 197(1), pp.56-58.

4. Báo cáo tổng kết một số chỉ tiêu sinh học của người bình thường tại khu vực Miền Trung (1998), Đề mục thuộc dự án điều tra cơ bản về một số chỉ tiêu sinh học của người Việt Nam ở một số vùng Miền Trung và miền Nam do GS.TSKH Lê Nam Trà chủ trì.

5. Nguyễn Thị Cự (2004), □Tình trạng mắc bệnh quáng gà ở phụ nữ có thai và cho con bú tại một số xã Tỉnh Thừa thiên Huế □, *Tạp chí y học thực hành số 495 tr. 297-300*

6. Fuzhi Lian, Jayong Chung, Robert M. Russell, Xiang-Dong Wang (2004), □Alcohol-Reduced Plasma IGF-I Levels and Hepatic IGF-I Expression Can Be Partially Restored by Retinoic Acid Supplementation in Rats□, *J. Nutr.*, 134, pp.2953-2956.

7. Guillermo López de Romana, Sandra Cusirramos, Daniel López de Romana and Rainer Gross (2005), □Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving Anemia, micronutrient status, growth, and morbidity of Peruvian infants□, *American Society for Nutritional Sciences*: 646s-651s

8. Humphrey, J. H. & Rice, A. (2000) "Vitamin A supplementation of young infants". *Lancet* 356:422-424.

9. IVACG statement (2001), □Safe doses of vitamin A during pregnancy and lactation□

10. Mohan P.S., Jaya Rao K.S. (1979), □Plasma somatomedin activity in vitamin A deficient children□, *Clin Chim Acta. Sep* 3;96(3),pp.241.